



Síndrome do mau ajustamento neonatal em potros: foco em neuroesteróides

Foal mal adjustment syndrome: focus on neurosteroids

Rebeca Scalco^{1,2}, Bruna da Rosa Curcio²

¹Department of Medicine and Epidemiology - School of Veterinary Medicine,
University of California at Davis, USA

²Departamento de Clínicas Veterinária, Faculdade de Veterinária, UFPel, Pelotas RS, Brasil

Resumo

O processo de transição do feto para a vida extra-uterina é considerado um período crítico que requer complexas adaptações fisiológicas do potro neonato. Eventos estressores de origem hipóxico-isquêmicas no periparto podem desencadear um quadro de encefalopatia neonatal equina, também conhecida como síndrome do mau ajustamento neonatal. O diagnóstico é feito baseado na avaliação clínica e na anamnese e avaliação do histórico da gestação. Casos leves a moderados tem prognóstico favorável. É imprescindível o entendimento da endocrinologia da gestação, do papel dos neuroesteróides no desenvolvimento do sistema nervoso fetal para que o estabelecimento precoce da terapia adequada seja realizado de maneira bem sucedida. Assim, o objetivo do presente é abordar os principais aspectos clínicos e fisiopatológicos da Síndrome do Mau Ajustamento Neonatal em neonatos equinos, com foco especial no papel dos neuroesteróides durante a maturação cerebral do feto no terço final da gestação e na transição para a vida extra-uterina.

Palavras chave: potro, encefalopatia neonatal, neuroesteróides

Abstract

The transition from fetus to extrauterine life is considered a critical period that requires complex physiological adaptations on the part of the newborn foal. Peripartum hypoxic-ischemic stressors can result in equine neonatal encephalopathy, also known to as neonatal maladjustment syndrome. The diagnosis is made based on clinical examination, anamnesis, and a review of the mare's pregnancy history. Cases that are mild to moderate in severity have a favorable prognosis. It is critical to understand the endocrinology of pregnancy and the role of neurosteroids in the development of the fetal nervous system in order to successfully initiate appropriate therapy early. Thus, the purpose of this article is to discuss the major clinical and pathophysiological aspects of neonatal maladjustment syndrome in equine neonates, with a particular emphasis on the role of neurosteroids during fetal brain maturation in the final third of pregnancy and during the transition to extrauterine life.

Keywords: foal, neonatal encephalopathy, neurosteroids

Introdução

O processo de transição do feto para a vida extra-uterina é considerado um período crítico que requer complexas adaptações fisiológicas do potro neonato. O crescimento e desenvolvimento adequado do feto depende inteiramente das condições oferecidas pelo ambiente uterino, especificamente através da placenta, que supre as necessidades metabólicas, endócrinas e nutricionais durante a maior parte da gestação. Embora a maioria dos potros passa pelo desafio do parto apresentando sucesso no processo de maturação cerebral e transição para a vida extra-uterina, eventos estressores e hipóxico-isquêmicos no periparto podem acarretar o neurodesenvolvimento do neonato, uma vez que um potro de risco exige manejo e cuidados intensivos para aumentar suas chances de sobrevivência. Desde 1930, alterações comportamentais de origem neurológica tem sido descritas em potros neonatos (Reynolds, 1930), porém apenas em 1972, através da contribuição imensurável da pesquisa do Dr. Peter Rosssdales, o termo “Síndrome do Mau Ajustamento Neonatal” passou a ser utilizado para descrever as manifestações clínicas relacionadas a alterações neurológicas não-infecciosas que ocorrem nas primeiras 72 horas após o parto (Rosssdales, 1972).

¹Correspondência: rscalco@ucdavis.edu

Recebido: 22 de outubro de 2021

Aceito: 28 de dezembro de 2021

Assim, o objetivo do presente é abordar os principais aspectos clínicos e fisiopatológicos da Síndrome do Mau Ajustamento Neonatal em neonatos equinos, com foco especial no papel dos neuroesteróides durante a maturação cerebral do feto no terço final da gestação e na transição para a vida extra-uterina.

Fisiopatologia

Síndrome do Mau Ajustamento Neonatal e Encefalopatia Neonatal Equina (ENE) são termos utilizados para descrever um conjunto variado de sinais clínicos não-infecciosos de origem neurológica que acometem potros nas primeiras horas após o parto. Outras denominações, tais como “potro dummy”, foram utilizadas ao longo dos anos. A multiplicidade de terminologias ilustra a falta de um completo entendimento dos processos fisiopatológicos de insulto cerebral em neonatos equinos. Na neonatologia humana, o conceito de encefalopatia neonatal compreende uma síndrome neurológica com características clínicas de desordem cerebral, dentre elas a depressão no estado de consciência, geralmente associada à diminuição na função cardio-respiratória, níveis anormais de tônus e potência do sistema nervoso central e desregulação da função dos nervos cranianos – o que implica diretamente na nutrição do neonato –, assim como frequente atividade convulsiva (Inder and Volpe, 2018). É importante salientar que, muito embora os processos geralmente ocorram concomitantemente, é salutar que o médico veterinário possa realizar o diagnóstico diferencial entre ENE e sepse, prematuridade e/ou dismaturidade. Cabe também salutar que potros neonatos acometidos por processos sistêmicos no periparto, de maneira geral apresentam sinais clínicos relacionados a insultos em diversos sistemas, o que muitas vezes acaba agravando a situação clínica do paciente e também seu prognóstico.

As lesões cerebrais durante o período fetal podem ocorrer como resultado de complicações na gestação, prematuridade ou asfíxia ao nascimento, e, frequentemente tem consequências fatais para o recém-nascido. No geral, existem duas apresentações clínicas dos potros acometidos por esta síndrome. A primeira, são potros de gestações saudáveis e sem intercorrências, com partos normais, onde o potro apresenta comportamento normal ao nascer e, progressivamente (entre 6 a 24 horas pós parto), começa a apresentar sinais clínicos. Geralmente, estes casos tem prognóstico favorável se identificados precocemente. A segunda categoria são potros que de maneira geral, passaram por eventos sentinela que causam uma redução no débito cardíaco materno ou na perfusão e oxigenação do feto. Dentre os principais eventos sentinela, pode-se dividir em: pré-parto, intra-parto e pós-parto (Figura 1). Estes potros apresentam alterações de comportamento ao nascimento, podem apresentar quadros de sepse e, em geral, o prognóstico é reservado a desfavorável. (Toribio, 2019)

Eventos Clínicos Sentinela



Adaptado de STEVENSON, David K. et al. (Ed.). *Fetal and neonatal brain injury*. Cambridge University Press, 2017.

Figura 1: Eventos clínicos sentinela que ocorrem no periparto e são causadores de insultos hipóxico-isquêmicos no sistema nervoso central do potro.

Os insultos hipóxico-isquêmicos causados pelos eventos sentinela que ocorrem durante a gestação causarão uma lesão isquêmica no sistema nervoso fetal que pode ser dividida em três estágios. A primeira fase ocorre acontece imediatamente após o evento estressor: as células são privadas de oxigênio



e energia para usar o metabolismo anaeróbico, o que leva à produção de radicais livres, de lactato e citocinas; inicia-se o processo de necrose neuronal com posterior disfunção da bomba de sódio e potássio, o que pode culminar com morte celular. A segunda fase começa aproximadamente 6 horas após a primeira lesão isquêmica e pode durar vários dias. A liberação maciça de glutamato causa desequilíbrios eletrolíticos e há um influxo contínuo de cálcio para o interior células que leva à disfunção mitocondrial. A produção de citocinas e radicais livres também ocorre durante esta fase e as células podem sofrer apoptose. A terceira fase está bem descrita em humanos, mas ainda não muito estudada em animais, e é caracterizada por inflamação e remodelação contínuas das células, retardando a morte celular e alterando a proliferação celular (Inder and Volpe, 2018).

Quanto ao grupo de potros que não apresentam evidências de lesões hipóxico-isquêmicas, a teoria é que há uma falha na transição da vida fetal para a neonatal, havendo um excesso de neuroesteróides no cérebro, uma redução retardada de progestágenos e consequente disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Essa teoria é apoiada pelo fato que a síndrome parece ocorrer com mais frequência em casos onde, durante o momento do parto não há uma adequada pressão no tórax do feto (cesariana ou nascimentos muito rápidos), afetando diretamente a transição para a vida extra uterina. Tanto os neurônios quanto as células da glia têm a possibilidade de produzir neurosteróides a partir do colesterol em resposta à privação de energia ou oxigênio destruída, suprime-se a atividade cerebral e isso mantém o neonato em um estado de sonolência profunda, enquanto os neurônios e as células da glia se desenvolvem e se diferenciam suprimindo a excitabilidade (Toribio, 2019).

Esteróides neuroativos e neuroesteróides - fisiologia e função durante a gestação

Para que a manutenção do ambiente uterino ocorra durante a gestação, o equilíbrio hormonal deve ocorrer de forma orquestrada. Durante todo o período de gestação, ocorrem alterações nas concentrações de hormônios esteróides, especialmente após o completo estabelecimento da função placentária, que na espécie equina ocorre por volta dos 100 dias. Neuroesteróides, ou esteróides neuroativos, são compostos sintetizados no sistema nervoso central e periférico, especialmente nas células da glia. Estes compostos podem ser sintetizados tendo como precursores hormônios esteróides produzidos na periferia (gônadas e adrenal), mas também podem ser sintetizados *de novo* no sistema nervoso central através da metabolização do colesterol. Os compostos neuroesteróides são considerados potentes moduladores da atividade cerebral e da excitabilidade neuronal através de sua ação moduladora alostérica positiva dos receptores GABA e NDMA (Baulieu, 2001).

Os neuroesteróides, especialmente a progesterona e seus metabólitos formados a partir da ação da enzima 5-alfa-reductase, principalmente a alopregnanolona, apresentam-se em altas concentrações durante a gestação, especialmente no terço final, e tem papel fundamental no neurodesenvolvimento fetal, mas também exercem um papel neuroprotetivo frente à insultos de privação de oxigênio e excitotoxicidade, e, também, prepara o sistema nervoso fetal para o principal evento hipóxico: o parto (Hirst *et al*, 2008). O processo de ligação dos neuroesteróides aos receptores neuronais faz com que haja um aumento do influxo de cloreto para o interior do neurônio, uma vez que o receptor do GABA nada mais é do que um canal de íon Cl⁻. Com o aumento do influxo de cloreto, o neurônio se mantém mais negativo, ou hiperpolarizado e, portanto, com redução de atividade e resposta de potencial de ação, provocando um efeito sedativo. Este efeito de sedação é o responsável por manter o estado de sonolência profunda do feto durante o terço final da gestação e o parto. Ao nascer, os níveis de neuroesteróides apresentam-se em altas concentrações, porém apresentam uma redução rápida e constante nas primeiras horas de vida devido à perda da conexão do feto com a placenta (Frye *et al*, 2011).

Avaliação clínica do neonato, diagnóstico e tratamento

Para que o diagnóstico da ENE seja realizado precocemente e de maneira efetiva, é imprescindível que haja um correto monitoramento da gestação, um acompanhamento efetivo do parto e uma avaliação criteriosa do potro neonato no pós parto imediato. A avaliação do potro deve-se basear primariamente na apresentação dos reflexos posturais e comportamentais do potro (permanecer em estação: 5 minutos; reflexo de sucção: minutos; permanecer em estação: 1 hora; primeira mamada: 2 horas; eliminação de meconio: 3 horas). Potros que apresentam letargia ou atraso na apresentação destes reflexos e/ou contam com histórico de eventos sentinela no periparto, devem ser considerados potros de risco e receber acompanhamento intensivo (Curcio e Nogueira, 2018).

Ressalta-se que, embora os sinais clínicos de origem nervosa muitas vezes sejam os mais óbvios, sinais clínicos de afecções renais, gastrointestinais, cardíacas e/ou respiratórias também são frequentes devido aos processos de hipóxia e hipoperfusão. Os sinais clínicos variam de acordo com a gravidade do quadro, porém, de maneira geral, a maioria dos casos leves cursa com redução no reflexo de sucção, andar descoordenado, tentativas de mamar em outras áreas/objetos, incapacidade de manter-se em estação, diminuição do tônus muscular, tremores, irresponsividade à estímulos ou hiperexcitabilidade. Comumente, o potro apresenta comportamento normal ao nascer e progressivamente perde o interesse na égua e passa a apresentar sinais de letargia. Casos moderados geralmente cursam com estupor, sonolência, letargia, atividade convulsiva sutil, protusão da língua, cegueira, nistagmo, alteração da perda de cabeça. Casos graves ainda podem apresentar, além dos sinais citados anteriormente, atividade convulsiva clara (com nistagmo e movimentos de pedaleio), coma, apnéia, parada cardíaca, insuficiência renal (azotemia), hipoperfusão e redução drástica de peristaltismo (Vaala, 2009).



Figura 2: Potro neonato de aproximadamente 72 horas, apresentando quadro grave de Encefalopatia Neonatal Equina encaminhado para acompanhamentos e cuidados intensivos. Nota-se as características físicas de imaturidade (orelhas “dobradas”), incapacidade de permanecer em estação necessitando apoio de travesseiros e protusão da língua, característico da síndrome.

O diagnóstico definitivo se dá através do exame físico e da anamnese. Caso não haja infecção ativa concomitante à ENE, alterações drásticas no hemograma não são comuns. Embora pouco utilizado na rotina, um importante marcador sérico da ENE é a progesterona. Estudos realizados avaliando medições de progesterona tanto por radioimunodifusão, quanto por espectrometria de massa demonstram que os níveis de progesterona são muito mais elevados em potros com ENE do que em potros saudáveis (Aleman, 2019; Dembek 2017; Aleman, 2013).

O tratamento da ENE consiste, geralmente, em tratamento de suporte (fluidoterapia, nutrição e agentes vasopressores), anticonvulsivantes e oxigênio. Em casos onde haja a identificação de infecção ativa (sepsis), recomenda-se o uso de antibioticoterapia de amplo espectro e, quando possível, a realização de hemocultura e antibiograma para posterior descalonamento do antibiótico. O tratamento para as diversas manifestações dos quadros relacionados à hipóxia e isquemia envolvem: controle das convulsões e do edema cerebral, suporte da perfusão cerebral, correção das anormalidades metabólicas, manutenção da perfusão renal, estímulo do peristaltismo. Para potros em situação de decúbito, ainda é necessária a realização da administração do colostro via sonda nasogástrica ou ainda a nutrição parenteral, assim como



a troca frequente do lado do decúbito e alternativas de suporte corporal e conforto como travesseiros e almofadas. Dentre os demais tratamentos citados na literatura ainda estão o uso da manobra denominada Indução de Sonolência via Squeeze ou Madigan Squeeze (Toth, 2012), o uso de antioxidantes e de bloqueadores da enzima 5-alfa-reductase. O uso do Squeeze é recomendado para potros em estágio leve a moderado de ENE e é contra indicado em casos de sepse, fraturas de costela e atividade convulsiva.

Com o diagnóstico precoce e o rápido estabelecimento do tratamento, a grande maioria dos potros (cerca de 80%) se recupera rapidamente e não apresenta sinais de lesão cerebral quando mais velhos ou durante o treinamento.

Conclusão

A encefalopatia neonatal equina, ou síndrome do mau ajustamento neonatal, cursa com uma série de sinais clínicos de origem neurológica não-infecciosa. O monitoramento obstétrico da égua durante a gestação, o acompanhamento do parto e a avaliação clínica do potro neonato no pós-parto imediato auxiliam o médico veterinário a realizar o correto diagnóstico dos potros acometidos e o estabelecimento precoce das terapias e manobras indicadas. Casos mais leves, na maioria das vezes, podem ser manejados com sucesso na rotina do haras ou da fazenda. Porém, casos moderados a severos devem ser encaminhados para centros de referência para tratamento adequado. A grande maioria dos potros acometidos por níveis leves a moderados da ENE se recuperam e não apresentam sinais clínicos de lesão cerebral na vida adulta, podendo inclusive performar athleticamente. Conhecer a endocrinologia da gestação e o papel dos neuroesteróides no processo do neurodesenvolvimento são importantes para o completo entendimento dos mecanismos da lesão cerebral no feto e no neonato.

Referências

- Reynolds EB.** Clinical notes on some conditions met with in the mare following parturition and in the newly born foal. *Vet. Rec* v.10, p.277-281, 1930.
- Rossdale PD. (3)** Modern Concepts of Neonatal Disease in Foals. *Equine vet J*, v.4(3), p.117-128, 1972.
- Inder TE, Volpe JJ.** Hypoxic-ischemic injury in the term infant: Clinical-neurological features, diagnosis, imaging, prognosis, therapy. In: *Volpe's Neurology of the Newborn* (pp. 510-563). Elsevier, 2018.
- Toribio RE.** Equine Neonatal Encephalopathy: Facts, Evidence, and Opinions. *Vet Clin North Am Equine Pract* v.35(2), p.363-378, 2019.
- Baulieu EE, Robel P, Schumacher M.** Neurosteroids: beginning of the story. *Int Rev Neurobiol*, 46, 1-32, 2001.
- Hirst JJ, Palliser HK, Yates DM, Yawno T, Walker DW.** Neurosteroids in the fetus and neonate: potential protective role in compromised pregnancies. *Neurochem Int*, v.52(4-5), p.602-610, 2008.
- Frye CA, Hirst JJ, Brunton PJ, Russell JA.** Neurosteroids for a successful pregnancy. *Stress*, v.14(1), p.1-5, 2011.
- Curcio B R, Nogueira CEW.** Newborn adaptations and healthcare throughout the first age of the foal. *Anim Repr*, v.9(3), p.182-187, 2018.
- Vaala WE.** Perinatal asphyxia syndrome in foals compendium. *Compendium Equine: Continuing Educ. Veter*, 4, p.134-140, 2009.
- Aleman M, McCue PM, Chigerwe M, Madigan JE.** Plasma concentrations of steroid precursors, steroids, neuroactive steroids, and neurosteroids in healthy neonatal foals from birth to 7 days of age. *J vet int med*, v.33(5), p.2286-2293, 2019.
- Dembek KA, Timko KJ, Johnson LM, Hart KA, Barr BS, David B, Burns TA, Toribio RE.** Steroids, steroid precursors, and neuroactive steroids in critically ill equine neonates. *Vet J*, v.225, pp.42-49, 2017.
- Aleman MR, Pickles KJ, Conley AJ, Standley S, Haggatt E, Toth B, Madigan JE.** Abnormal plasma neuroactive progesterone derivatives in ill, neonatal foals presented to the neonatal intensive care unit. *Equine vet J*, 45, p.3-3, 2013.
- Toth B, Aleman M, Brosnan RJ, Dickinson PJ, Conley AJ, Stanley SD, Nogradi N, Williams CD, Madigan JE.** Evaluation of squeeze-induced somnolence in neonatal foals. *Am J Vet Res*, v.73(12), p.1881-1889, 2012.
-