



LAMINITE EQUINA ASSOCIADA À DESEQUILÍBRIOS GASTROINTESTINAIS E SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTêmICA: UMA REVISÃO SOBRE AS IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E AS OPÇÕES TERAPêUTICAS



10.56238/edimpacto2025.007-002

Paulo Antônio Lourençoni Ferreira

Bacharel em Medicina Veterinária pelo Centro Universitário do Sul de Minas (UNIS)
E-mail: pauloferreira.boi@yahoo.com

Jaqueleine Aparecida Sousa Pereira

Mestranda em Sanidade animal e saúde coletiva pela Universidade Federal de Lavras (UFLA)
E-mail: jaqueline.pereira2@estudante.ufla.br

Clara Alves Araujo Almeida

Graduanda em Medicina veterinária pela Universidade Federal de Lavras (UFLA)
E-mail: clara.almeida@estudante.ufla.br

Fátima Christina França Alexandrowitsch

Graduanda em Medicina veterinária pela Universidade Federal de Lavras (UFLA)
E-mail: fatima.alexandrowitsch@estudante.ufla.br

André Luiz de Souza Rezende

Graduando em Medicina veterinária pelo Centro Universitário de Belo Horizonte
Email: luisrezende70@gmail.com

Lauren Souza Mendes

Graduanda em Medicina veterinária pela Universidade Federal de Lavras (UFLA)
E-mail: lauren.mendes@estudante.ufla.br

Yasmim Kelly Fernandes Ferreira

Graduanda em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Lavras (UFLA)
E-mail: yasmimkelly151627@gmail.com

Rafael Angelo Duarte Costa

Mestre em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal de Lavras (UFLA).
E-mail: rafaelduarteve@ufla.br

José Oswaldo de Souza Scarpa

Docente do curso de Medicina Veterinária pelo Centro Universitário do Sul de Minas (UNIS)
E-mail: jose.scarpa@gmail.com



RESUMO

A laminite consiste na inflamação das lamelas dérmicas do casco e disfunção vascular digital que pode resultar em deformação e/ou perda dos cascos, podendo ser uma patologia grave nos equinos. Na maioria dos casos, essas condições são precedidas de desequilíbrios gastrointestinais. Qualquer dano à barreira intestinal, pode permitir a invasão sistêmica de toxinas derivadas do intestino que podem funcionar como um "gatilho" para desenvolvimento da enfermidade. A laminite relacionada a sepse é de caráter agudo, sendo que a sepse se caracteriza como um estado inflamatório sistêmico com a presença de uma infecção. O estudo de modelos de indução de laminite permitem a melhor compreensão dos mecanismos envolvidos, apesar de sua fisiopatogenia não ser completamente elucidada. Os sinais clínicos podem ser mais evidentes nos membros torácicos, fazendo com que o paciente tente transferir o apoio do seu peso para os membros pélvicos. Já o tratamento consiste em uma abordagem multifatorial, a depender da causa e dos sinais clínicos. Neste sentido, este trabalho objetivou realizar uma revisão de literatura para evidenciar melhor a relação da ocorrência da laminite com distúrbios gastrointestinais que levam a síndrome da resposta inflamatória sistêmica e sepse. Abordando a possível fisiopatogenia da afecção, e tratamentos possíveis de serem aplicados.

Palavras-chave: Sepse. Cavalos. Falange distal. Sobrecarga de carboidratos.



1 INTRODUÇÃO

Na espécie equina a causa predisponente mais comum de laminitide compreende a síndrome da resposta inflamatória sistêmica/sepse com consequente disfunção múltipla de órgãos. Na maioria dos casos, essas condições são precedidas de desequilíbrios gastrointestinais. Qualquer dano à barreira intestinal, como estrangulamento, colite/enterite ou sobrecarga de carboidratos pode permitir a invasão sistêmica de toxinas derivadas do intestino que podem funcionar como um "gatilho" para desenvolvimento da enfermidade (Almeida; Queiroz; Biava, 2017).

Na antiguidade, os gregos registraram indícios da ocorrência da laminitide, quando o filósofo grego, Aristóteles, descreveu cavalos com quadros de febre aguda associados a lesões nos cascos, após ingestão de cevada no ano 350 a. C. Já Apsyrtus, um médico veterinário e soldado romano que dedicou grande parte de sua vida ao estudo e tratamento de cavalos, no ano 330 a.C. afirmou que essa patologia era multifatorial, determinando-a como “gota” e que seria necessário exercícios leves, sangria e restrições alimentares (Van Eps; Burns, 2019). Mesmo após tanto tempo desde as suas primeiras descrições, a laminitide ainda continua caracterizada por um desafio para médicos veterinários. Isso porque ela necessita de uma terapia multimodal e por apresentar uma complexa fisiopatogenia e pouco elucidada (Dos Santos Mendes et al., 2021).

Devido ao fato de que o casco se define como uma porção tegumentar altamente especializada, criada para sustentar o peso e dissipar forças de reação do solo, é que existe essa complexidade. É o aparato suspensor da falange distal do casco que conecta o mesmo ao esqueleto apendicular, sendo que uma falha estrutural e funcional deste aparato acarretará no desenvolvimento da laminitide (Pollitt, 2010). Dessa forma, ela consiste na inflamação das lamelas dérmicas do casco e disfunção vascular digital que pode resultar em deformação e/ou perda dos cascos. Nos Estados Unidos estima-se que 75% dos cavalos admitidos em hospitais veterinários de referência com laminitide, acabam tendo seu fim com a eutanásia (Laskoski et al., 2016).

Os sinais clínicos podem ser mais evidentes nos membros torácicos, fazendo com que o paciente tente transferir o apoio do seu peso para os membros pélvicos (Van Eps; Burns, 2019). Porém, ela também pode atingir os quatro membros, sendo que os pôneis são descritos sendo mais sensíveis ao acometimento desse problema, podendo ser até quatro vezes maior do que nos demais equídeos. Assim, os animais vão apresentar dor, claudicação com aspecto de “pisar em ovos” e relutância em se movimentar. Além do aumento da temperatura na parede do casco e faixa coronária, aumento da pulsação da artéria digital e sensibilidade exacerbada ao pinçamento do casco, dentre outros sinais (Coelho et al., 2023).

O estudo da laminitide é comumente efetuado através de modelos inflamatórios induzidos experimentalmente. Como pela administração da sobrecarga de carboidratos, ou induzindo laminitide endocrinopática, como pela administração de insulina. No entanto, a ocorrência de lesões morfológicas



nas lamelas do casco também pode ser induzida por distúrbios gastrointestinais, como na síndrome cólica natural (Almeida; Queiroz; Biava, 2017). Embora o mecanismo exato que desencadeie esta afecção permaneça desconhecido, há evidências crescentes de que uma resposta inflamatória sistêmica, como a observada na endotoxemia, com consequente inflamação das lâminas do casco são pontos importantes para desencadear a doença (Van Eps; Burns, 2019).

Neste sentido, este trabalho objetivou realizar uma revisão de literatura para evidenciar melhor a associação da ocorrência da laminita com distúrbios gastrointestinais que levam a síndrome da resposta inflamatória sistêmica e sepse. Abordando a possível fisiopatogenia da afecção, e tratamentos possíveis a serem aplicados.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ANATOMIA E ESTRUTURA DO CASCO EQUINO

Os equinos possuem seus ossos digitais fundidos em um único dedo, sendo que na porção distal existe a segunda e terceira falange, e também o osso sesamoide distal (navicular). É a terceira falange que está completamente interna ao casco, sendo protegida por ele, assim como o osso navicular. (Figura 1) (Pollitt, 2010).

O casco equino é uma porção com alta especialização tegumentar, composto por hipoderme, derme e epiderme, funcionando como uma espécie de “sapato natural” que oferece suporte e proteção. Através de sua estrutura é conferida sustentação do peso e também dissipação de forças de reação do solo. Em sua composição vê-se a presença de várias camadas, cada uma interligada e com uma função bem definida (Dyce, 2004).

Figura 1. Corte longitudinal da porção distal do membro equino. O número 1 é representado pela primeira falange, o número 2 segunda falange e o número 3 corresponde a terceira falange. O número 5 representa o tendão flexor digital profundo, com a sua inserção na terceira falange indicada pelo número 6. O número 9 indica a parede do casco, número 10 é a linha branca e número 12 a ranilha.

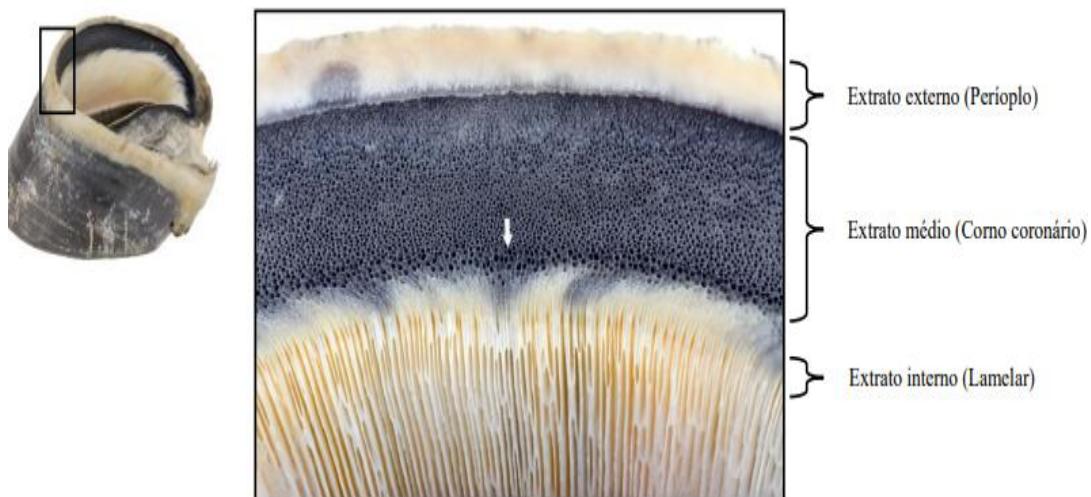


Fonte: Luz et al (2021).

O Casco é produzido por células germinativas que são células basais epidermais, e que formam queratinócitos. Essas células amadurecem, vão se queratinizando continuamente e são depositadas na parede proximal do casco. É possível dividir o casco equino em quatro estruturas principais: sola, ranilha, parede ou muralha e períoplo (Leise; Fugler, 2021).

A parede ou muralha, é a parte mais visível, ou seja, a epiderme ainda pode ser dividida em extrato interno ou lamelar, médio e externo (Figura 2). Esta é a parte que é desgastada ao entrar em contato com o solo. O extrato interno ou lamelar é constituído pelas lamelas epidérmicas primárias e secundárias. Já o externo é derivado do cório períoplo e o médio da borda coronária. Ambos crescem em sentido distal (Luz et al., 2021).

Figura 2. Parede dorsal do casco de um cavalo adulto normal vista da superfície interna. É visto as subdivisões do estojo córneo em extrato externo, médio e interno.

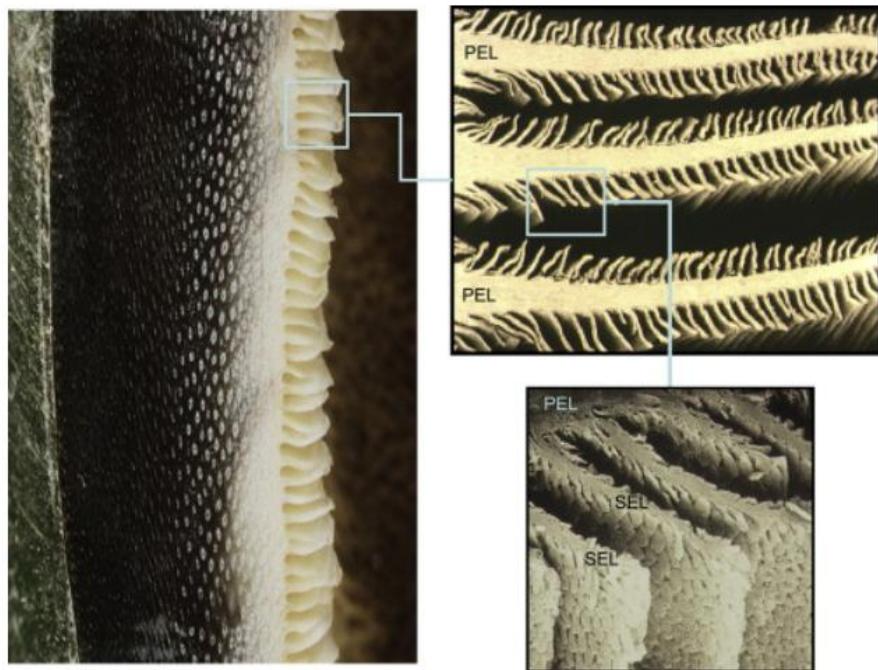


Fonte: Pollitt (2016).

O períoplo também está presente na parte mais externa, no entanto, fica como uma faixa próxima a coroa se estendendo até os bulbos dos talões ranilha. A sola do casco une a ranilha com a muralha, sendo de formato côncavo (Marcato; Perillo, 2020).

Já a derme corresponde a parte interna e nela é encontrada alta vascularização e inervação, se dobrando na derme parietal e formando lamelas dérmicas primárias e secundárias que são dobras na superfície das lamelas primárias (Figura 3). Existem aproximadamente de 550 a 600 lamelas dérmicas primárias para cada casco, e 150 a 200 lamelas dérmicas secundárias para cada lamela primária (Ehremann et al., 2021). Elas ficam em contato íntimo com a terceira falange, fazendo a fixação e suspensão da falange distal. Ao ocorrer injúrias vasculares na derme laminar é que são provocados os processos de laminitite, é possível ter como consequência necrose nos casos crônicos e desestabilização da sustentação da terceira falange em relação a muralha, levando a rotação da terceira falange côncavo (Marcato; Perillo, 2020).

Figura 3. Parede do casco equino com as lamelas dérmicas. SELs: lamelas epidérmicas secundárias; PEL: lamelas epidérmicas primárias.



Fonte: Ehrmann et al (2021).

A vascularização de toda a estrutura é realizada pela ramificação das artérias digitais palmares, plantares laterais e mediais se estendendo até a face dorsal do casco, onde há a ocorrência de anastomose dando origem ao arco terminal. São esses vasos que são responsáveis por nutrir todo o casco, ao mesmo tempo que se constitui como porta de entrada para células inflamatórias (Leise; Fugler, 2021).

2.2 FISIOPATOGENIA DA LAMINITE RELACIONADA A ENDOTOXEMIA, SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA/SEPSE

O termo laminité é reportado como uma consequência de eventos patológicos que culminam com a falha do aparato suspensor da falange distal do equino. Apesar de não ser completamente elucidado a fisiopatologia dessa alteração, é possível diferenciar as situações clínicas nas quais ela se manifesta (Pollitt, 2010). Dessa forma, as principais apresentações dela são relacionadas à sepse, sobrecarga mecânica e endocrinopatias. Apesar de serem diferentes os eventos desencadeantes, há uma desconexão do epitélio lamelar e estiramento celular, sendo características da falha no aparato suspensor da falange distal (Ehremann et al., 2021).

É visto que a integridade estrutural das lamelas depende da manutenção do citoesqueleto celular, bem como da conexão entre as células epidérmicas basais lamelares. Ao ocorrer forças de estiramento entre estojo córneo e falange distal, há uma falha estrutural que supera a resistência do aparato suspensor da falange distal. Dessa forma, a extensão dos danos, gravidade e somatório das

forças que atuam nesse aparato, estão diretamente relacionados com a evolução do quadro (Marcato; Perillo, 2020).

A laminite relacionada a sepse é de caráter agudo, sendo que a sepse se caracteriza como um estado inflamatório sistêmico com a presença de uma infecção. A sepse pode ocorrer por diversos fatores na espécie equina, são alguns deles: metrite, bronco e pleuropneumonia, distúrbios gastrointestinais que incluem duodenite/jejunita proximal sobrecarga de grãos, enterocolite, disbiose, bem como obstruções estrangulativas (Leise; Fugler, 2021). Contudo, a principal causa mais comum dessa complicaçao é de fato os desequilíbrios gastrointestinais. Um estudo realizado em um hospital veterinário universitário, constatou que as principais afecções e mais comuns em 54% dos cavalos que desenvolveram laminite são: cólica cirúrgica, diarreia aguda, e enterite proximal (Galantino; Brooks, 2020).

Ao ocorrer lesões e desequilíbrios gastrointestinais vai haver um favorecimento para a multiplicação de bactérias gram-negativas que liberam lipopolissacarídeos (LPS) na circulação, também conhecido como endotoxina. O LPS precede a entrada das próprias bactérias nos vasos. Assim, ele vai iniciar o desencadeamento da endotoxemia e uma resposta inflamatória de fase aguda (Coelho et al., 2023).

A endotoxemia é caracterizada pela presença de endotoxinas (lipopolissacarídeos; LPS) de origem bacteriana na circulação sistêmica. Os LPS se encontram presentes na membrana externa de bactérias Gram negativas que compõem a microbiota intestinal dos animais, juntamente com bactérias Gram positivas e protozoários. As endotoxinas são liberadas quando ocorre um desequilíbrio gastrointestinal por algum motivo, levando a replicação rápida, lise ou morte bacteriana (Laskoski et al., 2016). Os equinos são particularmente sensíveis aos efeitos das endotoxinas, isso porque espécies que tem populações de macrófagos fixos (células de Kupffer), como eles, são mais suscetíveis a geraram esses quadros. Concentrações plasmáticas na faixa de 10-10 a 10-7 g/mL, são relacionados com a presença de sinais clínicos graves, incluindo distúrbios cardiovasculares e hemodinâmicos (Marcato; Perillo, 2020).

As endotoxinas possuem uma região hidrofóbica, e por isso tendem a formar agregados no plasma interagindo com lipoproteínas de alta densidade, o que faz prolongar a sua meia-vida na circulação, e reduz sua capacidade de interagir com células pró-inflamatórias. No entanto, ao ocorrer a união do LPS a proteína ligante de lipopolissacarídeos, é removido a molécula do agregado, facilitando sua interação com um receptor de superfície celular CD14, existente em fagócitos mononucleares (Leise; Fugler, 2021). Para transmitir o sinal para dentro da célula é necessário a ativação de um receptor de reconhecimento de padrão, o qual ativa a síntese de mediadores pró-inflamatórios. A cascata inflamatória será variável de acordo com o tipo de receptor acionado, virulência do patógeno e a presença de co-estimulação. A endotoxemia é um importante fator de risco

para o desenvolvimento de laminite aguda em cavalos durante a hospitalização por condições médicas ou cirúrgicas (Ehremann et al., 2021).

Dessa forma, os fundamentos a respeito do envolvimento da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) na patogenia da laminite, estão embasados na presença de LPS, citocinas pró-inflamatórias circulantes como o fator de necrose tumoral (TNF-) e as interleucinas (IL) -1 e -6, espécies reativas de oxigênio, infiltração leucocitária tecidual. (Galantino; Brooks, 2020). No caso de sua origem ser infecciosa, ela se torna uma sepse e permite associar também a falência orgânica, onde essa resposta inflamatória acarreta injúrias em locais distantes ao sítio do problema. A possível explicação para isso, pode ser a baixa quantidade da enzima superóxido dismutase (SOD) no tecido laminar dos equinos. Essa enzima reduz os efeitos teciduais deletérios das espécies reativas de oxigênio, realizando papel antioxidante, e que está em presente em pouca quantidade nas lamelas dérmicas, quando comparada aos outros órgãos (Leise; Fugler, 2021).

Os mecanismos de barreiras do casco se assemelham aos da pele, pois ele é uma extensão da mesma. O tegumento tem como aptidão primária a capacidade de reconhecer Padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs) e Padrões moleculares associados aos danos (DAMPs). Ao serem absorvidos na mucosa intestinal, esses padrões circulam pelo organismo e alcançam as lamelas (Laskoski et al., 2016). Quando são ativados os receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) como os receptores do tipo Toll-like (TLR) e Nod, ocorre ativação das células imunes residentes e também dos queratinócitos do casco, que promovem a sinalização inflamatória, rolamento e adesão de leucócitos ao endotélio. Macrófagos residentes, também podem secretar metaloproteinases (MMPs), que degradam a matriz extracelular, culminando em uma resposta inflamatória lamelar, acarretando danos locais, disfunção e falência de órgãos como a falha do aparato suspensor da falange distal do cavalo (Marcato; Perillo, 2020).

Recentemente há um grande número de estudos para investigar melhor os mecanismos envolvidos na patogênese dessa enfermidade e dentre eles sugere-se o mecanismo enzimático. Inicialmente as enzimas envolvidas são as MMPs de matriz tipo 2 e 9. A atividade delas ocorre de maneira constante em situações de estresse fisiológico (Laskoski et al., 2016). Quando são liberadas o resultado é a degradação do colágeno durante o remodelamento fisiológico da matriz extracelular, interrupção das conexões lamelares, levando a degradação das lamelas córneas e do colágeno (Galantino; Brooks, 2020). O mecanismo pelo qual elas são ativadas ainda não é bem conhecido, porém, as toxinas bacterianas advindas do trato gastrointestinal e citocinas inflamatórias desencadeadas pela SIRS são sugeridos como desencadeantes. Com isso, propõe-se que a desregulação da matriz lamelar se caracteriza como um evento importante na fisiopatologia desta afecção (Leise; Fugler, 2021).

2.3 MODELOS EXPERIMENTAIS DA LAMINITE ASSOCIADA À SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA

Diferentes condições levam a falha estrutural do aparato suspensor da falange distal dos equinos, e o estudo de modelos de indução de laminitide permitem a melhor compreensão dos mecanismos envolvidos (Coelho et al., 2023).

Existem três modelos de indução experimentais utilizados para estudar a laminitide associada a SIRS. O primeiro modelo desenvolvido é o de sobrecarga de carboidratos (CHO), estabelecido afim de mimetizar a sobrecarga de grãos na dieta do cavalo. Neste modelo, o animal recebe uma mistura 17,6 g/kg de amido de milho (85%) e farinha de madeira (15%) através de intubação nasogástrica (Leise; Fugler, 2021). As alterações da microbiota do ceco irão resultar em uma queda do pH e elevar a população de bactérias gram-positivas, com consequente morte das gram-negativas. Uma liberação de endotoxinas e aumento da permeabilidade da mucosa irá resultar na SIRS, com sinais clínicos de febre, diarreia, cólica e desidratação. Ao se passar 24 a 48 horas tém-se o início da laminitide de grau 1 de Obel, e após 40 a 72 horas a laminitide de grau 3 Obel (Laskoski et al., 2016).

Há outro modelo de carboidrato desenvolvido para mimetizar a laminitide como consequência da ingestão de frutanos em pastagens exuberantes. Através da administração de 7,5 a 12,5 mg/kg de peso corporal por meio de intubação nasogástrica de carboidrato não estrutural de oligofrutose extraído das raízes da chicória. Resultando em uma diarreia autolimitada, quadro séptico com perdas de fluidos e eletrólitos bem semelhante em animais com quadros de colite (Galantino; Brooks, 2020). Neste caso, também há alteração na microbiota cecal e produção de endotoxinas, ácido lático e busca redução do pH. Em aproximadamente 20 a 30 horas haverá o aparecimento dos sinais clínicos de laminitide de grau 1 de Obel (Leise; Fugler, 2021).

Já o último modelo associado a SIRS, é o de extrato de noz preta. Os animais recebem 2g/kg de peso corporal por meio de intubação nasogástrica obtida pela imersão de apars do cerne de uma noqueira preta. Em aproximadamente 3 a 4 horas há uma leucopenia seguida por claudicação de início rápido (Dos Santos Mendes et al., 2021).

Nesse interím, é constatado semelhanças desses modelos com os modelos de sepse estudados em camundongos. O modelo (CHO) consegue mimetizar a ligadura e punção cecal polimicrobiana, levando a uma resposta inflamatória. Já o modelo noz preta reproduz de forma bem semelhante a administração intraperitoneal de endotoxina, tendo como consequência um rápido e intenso pico de inflamação (Almeida; Queiroz; Biava, 2017).

A principal diferença entre eles é a duração e a gravidade da resposta inflamatória. Há várias pesquisas que foram conduzidas usando estes modelos com a finalidade de conseguir determinar a real fisiopatologia da laminitide associada a sepse/SIRS (Pollitt, 2010). Ao serem administrados cada um desses alimentos são evidenciadas alterações no trato gastrointestinal, além da alteração da microbiota

ocorre lesões na mucosa e que facilita a absorção de PAMPs e DAMPs. Esses padrões moleculares conseguem chegar até o fígado, pulmões e rins (Van Eps; Burns, 2019).

Foi observado que os cavalos que não desenvolveram a SIRS após administração desses produtos, também não foram acometidos por laminita. Sugerindo assim que prevenir a SIRS também previne a falha lamelar (Dos Santos Mendes et al., 2021).

Além desses modelos experimentais, é importante ressaltar que existem fatores no dia a dia que podem predispor a ocorrência de distúrbios gastrointestinais/SIRS/sepse. Um deles é a administração desnecessária de antibióticos, que pode ser associado a enterocolite, levando a um grande desequilíbrio (Van Eps; Burns, 2019). Cirurgias de evacuação do cólon também pode ser um fator, pois diminui muito a presença da microbiota residente. Gastrite e úlceras podem favorecer também translocações bacterianas. O uso inadequado de anti-inflamatórios não esteroidais, pois inibem a síntese de prostaglandina E e E2 (Pollitt, 2010).

2.4 VIAS DE SINALIZAÇÃO ENVOLVIDAS NA LAMINITE ASSOCIADA À SEPSE E SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA

A interação de múltiplas vias envolvidas no desenvolvimento da laminita associada a SIRS e sepse, resulta em redundâncias de mecanismos complexos ocasionando desregulação da resposta inflamatória em vários estágios da doença.

Como já discutido, a SIRS inicia com o reconhecimento de agentes imunogênicos ou células lesionadas por meio dos receptores do sistema imune inato Toll-like (TLR). Várias células do organismo, bem como as do sistema imune inato possuem esses receptores. Existem 10 desses receptores que são conhecidos, e o primeiro e melhor é o TLR-4 que se conecta com o LPS das bactérias gram-negativas, e juntamente com o CD14 ocorrerá uma fácil ligação ao receptor (Dos Santos Mendes et al., 2021). O sinal de transdução após a interação entre o ligante e o receptor culmina na ativação de adaptadores moleculares intracelular como o MyD88 (proteína de diferenciação mieloide) e o TRIF (adaptador proteico de receptores citoplasmáticos de toll-interleucina-1 indutor de interferon) e com proteínas quinases. Irá iniciar então uma cascata de sinalização, e o fator nuclear-κB (NF-κB) é subsequentemente translocado para o núcleo, onde estimula a transcrição de mais de 40 genes pró-inflamatórios diferentes (Leise; Fugler, 2021).

De acordo com Sheats (2019), há um aumento da expressão de TLR-2 e TLR-4 encontrado em células basais epiteliais lamelares de equinos acometidos de laminita por sobrecarga de carboidratos. Estes são responsáveis pelo início da transcrição de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-1, IL-6, IL-8 e TNF alfa.

As STATs, são ativadores transdutores de sinal de fatores de transcrição que quando ativadas translocam-se para o núcleo e produzem diversos genes inflamatórios. Essas STATs formam dímeros



e desencadeiam a produção de mediadores inflamatórios, eicosanoides, citocinas, quimiocinas e enzimas (Laskoski et al., 2016). Estes por sua vez, vão alterar a permeabilidade endotelial dos vasos e ativar plaquetas, elevando o influxo de neutrófilos em diversos tecidos. Com isso estará sendo ativada também a cascata de coagulação. Dessa forma a inflamação irá se instalar no casco (Sheats, 2019).

A morte celular acontece pela ativação das caspases, encontradas sob a forma de proenzimas no citosol celular, causando destruição do DNA, por ativação de DNAase no núcleo celular, e desorganização da estrutura normal do citoesqueleto da célula (Leise; Fugler, 2021).

2.5 AVALIAÇÃO DO PACIENTE

A rápida identificação do quadro clínico permite o início imediato terapias com o intuito de limitar a inflamação e fazer a prevenção de lesões lamelares. Pode-se considerar que um equino está em SIRS se ele manifestar 2 de 4 parâmetros (Divers, 2010). São eles:

1. Frequência cardíaca acima de 52bpm
2. Frequência respiratória acima de 20bpm
3. Temperatura retal menor que 37°C ou acima de 38,5°C
4. Contagem de leucócitos menor que 5×10^9 ou maior que $12,5 \times 10^9$

Além desses parâmetros, outros achados clínicos podem ser associados a endotoxemia como: tempo de preenchimento capilar prolongado, mucosas hiperêmicas ou pálidas, hiperlactatemia, hemoconcentração, dor abdominal, diarreia, depressão hiperglicemia em adultos e hipoglicemia em potros, trombocitopenia e abortos (Luz et al., 2021).

Ao desenvolver laminita, é possível verificar uma elevação da temperatura da muralha do casco e pulso latejante da artéria digital palmar concomitante a claudicação, dor e relutância em se movimentar, alteração da postura, tentando retirar a pressão do membro acometido (Figura 4). É mais comum a incidência em membros torácicos, no entanto, pode haver o acometimento dos quatro membros. A identificação definitiva de sepse é realizada através do isolamento do patógeno (Almeida; Queiroz; Bova, 2017).

Figura 4. Animal em postura típica de laminites, se inclinando para trás afim de aliviar a pressão sobre os membros torácicos afetados.



Fonte: Marcato; Perillo (2020).

Os episódios podem ser recorrentes e muitas vezes a eutanásia tem sido indicada em virtude dos danos permanentes provocados no casco. Isso porque uma vez que se inicia a devastadora cascata fisiopatológica da doença, podem ocorrer desvios anatômicos tão extensos que não há muitas chances de que o pé do animal possa retornar a sua homeostase (Luz et al., 2021).

Ao fazer o exame do casco do equino, geralmente é evidente uma congestão considerável das lamelas dérmicas e/ou fenômenos hemorrágicos. Em casos muito agudos ao se desfazer a junção dermoepidérmica, a terceira falange pode se desprender do casco e descer ventralmente para o interior do casco (Almeida; Queiroz; Biava, 2017). Ocorrendo a rotação da terceira falange em direção contrária a parede dorsal, ou o deslocamento distal da terceira falange. Ainda também se observa uma depressão e fusão hemorrágica no sulco coronário (Pollitt, 2010).

Nos cavalos a distância entre a parede externa do casco e o aspecto dorsal da terceira falange, deve ser inferior a 18mm. Ao fazer uma radiografia do pé do paciente, é possível realizar a medição. Caso haja aumento da distância é indicativo de hemorragia e edema inflamatório nas lamelas (Marcato; Perillo, 2020). Isso porque o tecido que mantém o osso alinhado e no local correto, perde a sua consistência e falha, a medida em que o tendão flexor puxa as falanges e inicia a rotação do osso e sua ponta vai em direção a sola, tendendo a se prender nesse local. Então a sola se projeta de côncava para convexa ocorrendo a deformação do casco. Ao continuar a rotação, a terceira falange pode penetrar a sola do pé (Galantino; Brooks, 2020).

Figura 5. A: Secção parassagital de um casco dentro da normalidade. B: Secção parassagital de um casco acometido de laminite crônica grave. Pode se observar que o osso girou e a sola tornou-se convexa PB: terceira falange. ET: tendão flexor. WL: linha branca. K: cerafilocele.



Fonte: Marcato; Perillo (2020).

Apesar de diversos estudos avaliando biomarcadores ideais para esse problema, ainda não foram identificados. É visto que a laminitite associada a SIRS tem identificado uma regulação positiva de algumas citocinas inflamatórias dentro das lamelas, dentre elas estão a interleucina 6, interleucina IL-1 β e ciclooxygenase-2 (COX-2) (Tuniyazi et al., 2021). Em virtude da dificuldade de obter reagentes específicos nos equinos, tem sido desafiador identificar os mediadores inflamatórios. Contudo, foram identificados como marcadores potenciais: amiloide sérica A, procalcitonina e calprotectina (Ehrmann et al., 2021).

O sistema de Obel (1948) é uma classificação utilizada para definir a gravidade da claudicação. Ele é dividido em:

- Grau 1: consiste em alterar e elevar os membros incessantemente.
- Grau 2: dificuldade de apoio em chão duro, elevação do membro com dificuldade, apesar de se movimentar voluntariamente.
- Grau 3: relutância em caminhar, resistência em levantar o membro.
- Grau 4: Recusa a se movimentar e levantar os membros.

O diagnóstico deve ser realizado através da obtenção da história clínica, sinais clínicos característicos, achados radiográficos e venográficos. Contudo, o exame completo do casco com especial atenção à palpação da banda coronária é muito importante. Existem três informações que são essenciais a serem colhidas na avaliação de um paciente e na formulação de um plano de

diagnóstico, terapêutico e prognóstico: a razão e a causa de dor, localização de dor e o grau de instabilidade dentro do casco (Welsh et al., 2017).

2.6 TRATAMENTO E PREVENÇÃO

Para tentar prevenir a laminita é necessário iniciar com o tratamento adequado para a doença ou condição primária, e fornecer cuidados de suporte. Com a administração de adsorventes intestinais e/ou catárticos para sobrecarga de grãos; Correções cirúrgicas com remoção de seguimento isquêmico e tecido necrótico; Utilização de antibioticoterapia em casos de infecções bacterianas; Correção da hiperglicemia/hipoglicemia; correção da acidose, hipocalcemia, hipocalemia, hipomagnesemia; Correção de diarreia e vômito (Sheats, 2019). Dessa forma, ressuscitação cardiovascular com fluídos são um ponto crucial em animais com sinais de choque, e deve incluir cristaloides e coloides suficientes para fornecer perfusão tecidual adequada para atender às demandas de oxigenação e energia das lâminas. Contudo, uma vez que o estado cardiovascular esteja estável, deve ser avaliado taxas criteriosas de fluidoterapia para minimizar ao máximo o efeito das forças de Starling pelas quais os fluídos intravenosos em excesso podem acarretar edema lamelar (Leise; Fugler, 2021).

Ainda, existem fatores como, raça, idade, peso, intensidade do insulto primário, distúrbios endocrinopáticos prévios, imunocompetência, entre outros que vão influenciar na susceptibilidade e no grau de lesão lamelar. Por isso a terapêutica da laminita pode ser tão desafiadora (Welsh et al., 2017).

Está bem documentado que as lamelas do dírito equino caracterizam uma forte resposta pró-inflamatória à doença sistêmica. Em particular, um aumento na expressão de COX-2 foi relatado como ocorrendo com laminita associada a SIRS induzida experimentalmente. Dessa forma, os anti-inflamatórios não esteroidais são os fármacos mais comuns utilizados no curso da doença. A medicação de preferência tem sido o flunexim meglumine 1mg/kg IV SID (Sheats, 2019). Entretanto, foi verificado recentemente que em casos de processos sépticos com associação de distúrbios no trato gastrointestinal o flunexim pode não ser tão efetivo. Isso porque estudos mostraram que a inibição de COX – 1 (ciclooxigenase-1) atrasa mecanismos de reparo no intestino e lentifica o processo de recuperação da mucosa jejunal em lesões isquêmicas. Com isso, tem sido recomendado o Firocoxib que é um alto inibidor seletivo de COX-2, diminuindo o risco de efeitos colaterais gastrointestinais (Leise; Fugler, 2021).

É sustentado a utilização de dimetilsufóxido (DMSO), por seus supostos efeitos anti-inflamatórios e capacidade de eliminação de radicais livres quando administrado antes, durante e várias horas após o insulto. Pode ser utilizado de 20 a 50mg/kg SID (Tuniyazi et al., 2021).

A pentoxifilina é um inibidor da fosfodiesterase usado por clínicos no tratamento de laminita por seus efeitos reológicos e anti-inflamatórios. Tem sido amplamente recomendada por melhorar o fluxo de sangue capilar, aumentar a deformabilidade das hemácias e reduzir a viscosidade do sangue

(Sheats, 2019). Além disso, tem sido sugerido esse fármaco como um possível tratamento eficaz contra endotoxemia/SIRS devido a sua capacidade de inibir o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e outras citocinas pró-inflamatórias. É recomendado a administração de 8,5 a 10 mg/kg por via oral a cada 8 a 12. Também pode ser administrada lentamente IV a uma dose de 8,5 mg/kg a cada 8 a 12 horas (Tuniyazi et al., 2021).

Como antimicrobiano, é possível citar a polimixina B que se liga à porção lipídica-A do LPS, impedindo que ela ative o macrófago neutralizando as ações da endotoxina. Também neutraliza as toxinas gram-positivas ácido lipoteicóico (LTA) e peptidoglicano. em concentrações séricas substancialmente menores pode exercer efeitos antiendotóxicos (Leise; Fugler, 2021). Quando utilizada na dose antimicrobiana deve-se ter cautela pois há a possibilidade de nefrotoxicidade. Pode ser administrada na dose de 6000 U/kg IV a cada 8 a 12 horas diluída em 1 L de solução salina. É importante que seja feita a administração no início do curso do tratamento, pois é demonstrado que seu efeito é mais efetivo antes da liberação de endotoxina (Coelho et al., 2023).

A ativação de proteases, faz com que a dependência genérica de um dígito por membro, sejam suscetíveis aos efeitos deletérios da doença. Curiosamente, o processo de desenvolvimento da laminita pode ser interrompido se a atividade enzimática no casco for inibida através da exposição do membro a temperaturas próximas de 5°C. A hipotermia digital ou crioterapia terapêutica digital, é a única terapia comprovada capaz de conseguir prevenir a ocorrência da laminita (Leise; Fugler, 2021). É afirmado que essa terapia pode reduzir significativamente a expressão de MMP-2 e outros mediadores pró-inflamatórios dentro das lamelas quando iniciada antes do início da claudicação. Além disso ela ainda impede a migração de leucócitos para as lamelas. Contudo, não foram observados benefícios dela após ter iniciado a claudicação. O protocolo sugerido necessita de manutenção de temperaturas do casco $\leq 5^{\circ}\text{C}$ através da submersão em uma bota de água gelada até a resolução da doença primária (Welsh et al., 2017).

Uma inflamação sistêmica, pode ativar fatores da coagulação e levar uma regulação negativa da produção de trombina e das vias da coagulação. Ainda, é possível que ocorra influência na função das células endoteliais, colaborando ainda mais para a inflamação. Diante disso, os fármacos que inibem a ativação plaquetária podem ajudar, como a heparina de baixo peso molecular 40 a 80UI/kg IV ou subcutâneo a cada 8 horas (Tuniyazi et al., 2021). De acordo com Welsh et al (2017), ela inibe o estado pró-trombótico, além de ajudar a diminuir a ocorrência de laminita em cólicas pós-operatórias. Também foi demonstrado que o antagonista do receptor de adenosina difosfato P2Y, clopidogrel, inibe a agregação plaquetária, prolongando esse efeito até seis dias após ser administrada. Por isso, apesar de se apresentar uma boa opção, ainda são necessários estudos para determinar bem os seus efeitos. Ele é administrado em dose de ataque, sendo 6 a 6,5mg/kg de peso corporal, seguido de 2mg/kg via oral em intervalos de 24 horas (Galantino; Brooks, 2020).



A lidocaína também pode ser utilizada nesses casos, devido a suas propriedades analgésicas e também anti-inflamatórias. Embora ainda seja um pouco questionada, seu uso pode trazer benefícios ao paciente (Sheats, 2019).

Ademais, um suporte mecânico é essencial para diminuir as forças exercidas sobre o dígitos e limitar a lesão. Dessa forma, destaca-se a ferradura terapêutica que tem como objetivo compensar as limitações mecânicas do membro e favorecer a cura (Leise; Fugler, 2021). Em virtude da relação entre as estruturas digitais, ao ser ferida qualquer parte do casco devido a variados fatores, haverá a geração de uma cascata de eventos que implicam em um crescimento errônneo e distorção da cápsula do casco, e sendo assim quando uma área é afetada, mais áreas irão falhar. Com isso também se tem a opção da aparacão terapêutica do casco, com técnicas especiais para aparar e ferrar (Galantino; Brooks, 2020).

Existem diversas terapias que estão sendo estudadas afim de reduzir o risco do desenvolvimento da patologia em questão (Tuniyazi et al., 2021). Existe um fármaco chamado reparexina que consegue inibir a migração de neutrófilos, diminuir a expressão de citocinas como: e IL-1 β e IL-6 e com isso diminuir os sinais clínicos. Há também a leucaférrese utilizada experimentalmente, que remove os leucócitos da circulação sistêmica. Em pesquisas, pode ser observado que houve redução de neutrófilos e de monócitos da circulação diminuído as chances de desenvolver SIRS e laminitide (Welsh et al., 2017).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A laminitide equina em associação com a SIRS é uma condição complexa, multifatorial que requer uma abordagem multidisciplinar para seu tratamento e manejo. A compreensão das vias de sinalização envolvidas e a fisiopatogenia é fundamental para o desenvolvimento de tratamentos eficazes e para melhorar o prognóstico dos cavalos afetados. Contudo, ambas ainda não estão completamente elucidadas sendo necessários mais pesquisas e estudos, afim de guiar o estabelecimento do prognóstico, guiar a terapêutica e melhorar a qualidade de vida dos animais.

Inúmeros tratamentos são propostos, mas muitos deles não comprovados a sua eficiência. Ainda existem divergências, e o médico veterinário precisa optar pelo que lhe parecer mais assertivo. De igual modo, o tratamento precisa ser iniciado o quanto antes, ou até mesmo antes que a laminitide se instale, para que se consiga aumentar as chances de recuperação do paciente.



REFERÊNCIAS

ALMEIDA, C. P.; QUEIROZ, S. S.; BIAVA, Janaína Socolovski. Alterações radiográficas e histopatológica em equino com laminites crônica—relato de caso. Revista Acadêmica de Ciência Equina, v. 1, n. 1, p. 1-6, 2017. Acesso em: 31 de outubro de 2024. Disponível em: <https://www.gege.agrarias.ufpr.br/grupeequi/racequi/artigos/2017/laminites%20cronica.pdf>.

COELHO, Nathália das Graças Dorneles et al. Laminites crônica em equinos: aspectos radiográficos. REVISTA DE TRABALHOS ACADÊMICOS—UNIVERSO BELO HORIZONTE, v. 1, n. 8, 2023. Acesso em: 30 de outubro de 2024. Disponível em: revista.universo.edu.br/index.php?journal=3universobelohorizonte3&page=article&op=view&path%5B%5D=12423&path%5B%5D=7142.

DOS SANTOS MENDES, Ana Beatriz et al. Potencial terapêutico de células-tronco mesenquimais na laminites equina. Research, Society and Development, v. 10, n. 10, p. e436101018902-e436101018902, 2021. Acesso em: 31 de outubro de 2024. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/18902>.

DYCE, K. M.; SACK, W. O.; WENSING, C. J. Tratado de Anatomia Veterinária. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2004. 813p.

DIVERS, Thomas J. Clinical application of current research findings toward the prevention and treatment of acute laminitis in horses with systemic inflammatory diseases: An internist's perspective. Journal of Equine Veterinary Science, v. 30, n. 9, p. 517-524, 2010. Acesso em: 30 de outubro de 2024. Disponível em: <https://www-sciencedirect-com.ez26.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0737080610003515?via%3Dihub>.

EHRMANN, Carolin et al. Avaliação da biologia plaquetária em pacientes equinos com síndrome de resposta inflamatória sistêmica. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, v. 33, n. 2, p. 300-307, 2021. Acesso em: 30 de outubro de 2024. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1040638720983791>

GALANTINO-HOMER, Hannah; BROOKS, Samantha A. Genetics and signaling pathways of laminitis. Veterinary Clinics: Equine Practice, v. 36, n. 2, p. 379-394, 2020. Acesso em: 30 de outubro de 2024. Disponível em: <https://www-sciencedirect-com.ez26.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0749073920300262?via%3Dihub>.

LEISE, Britta Sigrid; FUGLER, Lee Ann. Laminitis Updates: Sepsis/Systemic Inflammatory Response Syndrome—Associated Laminitis. Veterinary Clinics: Equine Practice, v. 37, n. 3, p. 639-656, 2021. Acesso em: 30 de outubro de 2024. Disponível em: <https://www-sciencedirect-com.ez26.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0749073921000559?via%3Dihub#bib30>.

LASKOSKI, Luciane Maria et al. Oxidative stress in hoof laminar tissue of horses with lethal gastrointestinal diseases. Veterinary immunology and immunopathology, v. 171, p. 66-72, 2016. Acesso em: 30 de outubro de 2024. Disponível em: <https://www-sciencedirect-com.ez26.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0165242716300125?via%3Dihub>.

LUZ, Gabriela Bueno et al. Laminites em equinos: revisão. Brazilian Journal of Development, v. 7, n. 3, p. 32635-32652, 2021. Acesso em: 30 de outubro de 2024. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/27355/21651>.



MARCATO, Paolo Stefano; PERILLO, Antonella. Equine laminitis, new insights into the pathogenesis: A review. *Large Animal Review*, v. 26, n. 6, p. 353-363, 2020. Acesso em: 30 de outubro de 2024. Disponível em: <https://www.largeanimalreview.com/index.php/lar/article/view/155>.

POLLITT, Christopher C. The anatomy and physiology of the suspensory apparatus of the distal phalanx. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, v. 26, n. 1, p. 29-49, 2010. Acesso em: 30 de outubro de 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com.ez26.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0749073910000064?via%3Dihub>.

SHEATS, M. Katie. A comparative review of equine SIRS, sepsis, and neutrophils. *Frontiers in veterinary science*, v. 6, p. 69, 2019. Acesso em: 30 de outubro de 2024. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/veterinaryscience/articles/10.3389/fvets.2019.00069/full>.

TUNIYAZI, Maimaiti et al. Changes of microbial and metabolome of the equine hindgut during oligofructose-induced laminitis. *BMC veterinary research*, v. 17, p. 1-13, 2021. Acesso em: 30 de outubro de 2024. Disponível: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12917-020-02686-9>

VAN EPS, Andrew W.; BURNS, Teresa A. Existem mecanismos compartilhados na fisiopatologia de diferentes formas clínicas de laminite e quais são as implicações para prevenção e tratamento?. *Veterinary Clinics: Equine Practice*, v. 35, n. 2, p. 379-398, 2019. Acesso em: 30 de outubro de 2024. Disponível em: [https://www.vetequine.theclinics.com/article/S0749-0739\(19\)30022-7/abstract](https://www.vetequine.theclinics.com/article/S0749-0739(19)30022-7/abstract).

WELSH, C. E.; DUZ, M.; PARKIN, T. D.; et al. Disease and pharmacologic risk factors for first and subsequent episodes of equine laminitis: A cohort study of free-text electronic medical records. *Preventive veterinary medicine*, v. 136, p. 11-18, 2017. Acesso em: 30 de outubro de 2024. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587716305815?casa_token=h6EhjapWPXA5AAAAA:4vk-uNjeI4MKN7n2W8WmzSS_uGo_JHVJU45v6gtnfL6TD_eaaBklrp83-gVsE26p8clBtfbBF-0.