



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL

HIPOCALCEMIA EM VACAS LEITEIRAS: Revisão Bibliográfica

André Nunes Silva

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus Jaboticabal, como parte das exigências para Graduação em Zootecnia.

JABOTICABAL – SP
1º Semestre/2021



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL

HIPOCALCEMIA EM VACAS LEITEIRAS: Revisão Bibliográfica

André Nunes Silva

Orientador: Prof. Dr. Mauro Dal Secco de Oliveira

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus Jaboticabal, como parte das exigências para Graduação em Zootecnia.

JABOTICABAL – SP
1º Semestre/2021

S586h Silva, André Nunes
Hipocalcemia em vacas leiteiras : revisão bibliográfica /
André Nunes Silva. -- Jaboticabal, 2022
62 p. : tabs., fotos

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado -
Zootecnia) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal

1. Bovino. 2. Produção. 3. Leite. 4. Pré-parto. 5.
Prevenção. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo
autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
CÂMPUS DE JABOTICABAL



DEPARTAMENTO: ZOOTECNIA

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

TÍTULO: HIPOCALCEMIA EM VACAS LEITEIRAS – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

ACADÊMICO: ANDRÉ NUNES SILVA

CURSO: ZOOTECNIA

ORIENTADOR (ES): PROFESSOR DOUTOR MAURO DAL SECCO DE OLIVEIRA

Aprovado e corrigido de acordo com as sugestões da Banca Examinadora

BANCA EXAMINADORA:

	(Nomes)	(Assinaturas)
Presidente	PROF DR MAURO DAL SECCO DE OLIVEIRA	
Membro	PROF. DRA ALICE DELEO RODRIGUES	
Membro	DRA HELOISA DE ALMEIDA FIDELIS	

Jaboticabal 22 / 07 / 2021

Aprovado em reunião do Conselho do Departamento em: 31 / 08 / 2021

Prof. Dr. José Mauricio Barbanti Duarte
Chefe do Departamento de Zootecnia
Matrícula n. 422332-9

DEDICÁTORIA

Dedico este trabalho ao meu tio Oswaldo Nunes da Silva (*in memoriam*) e ao nosso companheiro de turma Victor Del Bianco Nogueira (*in memoriam*).

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar gostaria de deixar meu agradecimento a Deus/Deuses/Universo, não tenho uma religião específica, mas acredito que a beleza e perfeição dos seres e corpos celestes não é acaso, então quem quer que seja muito obrigado e ótimo trabalho.

Agradeço à minha mãe Rosail, por todo o suporte não só durante a faculdade, mas por toda e para toda a vida, por ser um exemplo para mim de perseverança e de sempre buscar o que se quer independente das adversidades.

Ao meu pai Antonio, por sempre me ajudar, apoiar, e me ensinar valores fundamentais como honestidade e senso de justiça.

Às minhas irmãs Jaqueline e Luciene por todos os conselhos, incentivos e pela torcida, sempre contribuíram muito para meu crescimento pessoal.

Aos meus amigos Pedro, Tiago, Gustavo, Douglas, Lucas, Marcos, Felipe, Augusto e Erasmo por todo apoio, torcida e pelos momentos de descontração quando as coisas não estão muito boas.

Aos meus amigos/parceiros de república Jorge, Lindomar, Leonardo e Felipe, pela vivência, ajuda e apoio, espero ter contribuído com vocês também.

Ao Professor Mauro por ter aceitado me orientar, pela ajuda com o presente trabalho e pela paciência para que eu conseguisse concluir o mesmo.

A todos meus professores, que tiveram uma grande influência na minha formação pessoal e profissional, crescimento, ideias e valores.

A todos os companheiros de turma e de profissão que conheci durante todos esses anos na zootecnia, independente do caminho escolhido, desejo sorte e sucesso a todos.

Às minhas Doutoradas Jaqueline e Luana, pela ajuda nos momentos difíceis.

Por fim gostaria de agradecer à Unesp-FCAV em geral, que é uma instituição que eu sempre me lembrarei com carinho, ensino de primeira qualidade e de graça sempre deve ser valorizado.

MUITO OBRIGADO A TODOS!

EPÍGRAFE

“O bom da ciência é que é verdade,
acredite você ou não nela.”

Neil deGrasse Tyson

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	porcentagem
Ca / Ca ²⁺	Cálcio (átomo) / Cálcio (íon)
P	Fósforo (átomo)
Na / Na ⁺	Sódio (átomo) / Sódio (íon)
K / K ⁺	Potássio (átomo) / Potássio (íon)
g	gramas
kg	quilogramas
g/dia	gramas por dia
mM	milimolar
mg/dL	miligramas por decilitro
mEq/L	miliequivalente por litro
mmol/L	milimoles por litro
PTH	hormônio da paratireoide
(1,25-(OH) ₂ -D ₃)	vitamina D ₃ 1,25- dihidroxi
CT	calcitonina
HP	Hipocalcemia
Mg / Mg ⁺	Magnésio (átomo) / Magnésio (íon)
MS	matéria seca
NNP	nitrogênio não proteico
MS/vaca/dia	matéria seca por vaca por dia
Mg/vaca/dia	magnésio por vaca por dia
g/dl	gramas por decilitro
TGI	trato gastrointestinal
RP	retenção de placenta
BEN	balanço energético negativo
Ca/vaca/dia	cálcio por vaca por dia
Ca/P	cálcio/fósforo
NaH ₂ PO ₄	Fosfato monossódico
g/vaca/dia	gramas por vaca por dia
kg/lactação	quilogramas por lactação
Ca/dose	Cálcio por dose

CaCl ₂	Cloreto de cálcio
pH	potencial de Hidrogênio
VDR	receptor de vitamina D
DCAD	diferença cátion aniônica da dieta
mEq/kg	miliequivalente por quilograma
mEq	miliequivalente
H ⁺	Hidrogênio (íon)
HCO ₃ ⁻	Carbonato
BCA	Balanço Cátion Aniônico
S / S ⁻	Enxofre (átomo) / Enxofre (íon)
Cl / Cl ⁻	Cloreto (átomo) / Cloreto (íon)
mEq/g/MS	miliequivalente por gramas de matéria seca
mEq/kg/MS	miliequivalente por quilogramas de matéria seca
Se	Sênio
Cu	Cobre
NH ₄ SO ₄	Sulfato de amônio
CaSO ₄ H ₂ O	Sulfato de cálcio
MgSO ₄ ·7H ₂ O	Sulfato de magnésio
NH ₄ Cl	Cloreto de amônio
CaCl ₂ ·2H ₂ O	Cloreto de cálcio
MgCl ₂ ·6H ₂ O	Cloreto de magnésio
g/kg	gramas por quilogramas
SO ₄	Sulfato
H ₂ PO ₄ ⁻	Fosfato dibásico
H ₃ O ⁺	Hidrônio
H ₂ CO ₃	Bicarbonato
BCAD	Balanço Cátion Aniônico da dieta
ml	mililitros
US\$	Dólares
EUA	Estados Unidos da America
R\$	Reais

LISTA DE FIGURAS

Página

Figura 1. Cinética do cálcio no periparto de vacas leiteiras.....	7
Figura 2. Consequências da Febre do leite e hipocalcemia subclínica.....	16
Figura 3. Cascata de eventos em um quadro de hipocalcemia.....	17
Figura 4. Influência da hipocalcemia provocando a metrite em vaca leiteira.....	18
Figura 5. Vaca com sintoma de hipocalcemia aguda.....	19
Figura 6. Capacidade de substâncias adicionadas à dieta em acidificar a urina.....	27

LISTA DE TABELAS

Página

Tabela 1. Incidência de doenças no pós-parto, em rebanhos de alta produção de leite.....	15
Tabela 2. Conversão da porcentagem dos elementos em mEq/kg de MS da dieta.....	25
Tabela 3. Conteúdo de cátions e ânions (%MS) em forrageiras na Argentina.....	26
Tabela 4. Sais aniônicos utilizados na prevenção da Hipocalcemia Puerperal em vacas leiteiras.....	27
Tabela 5. Efeito da suplementação com sais aniônicos no pré-parto na reprodução em vacas leiteiras.....	31

SUMÁRIO	Página
1.INTRODUÇÃO	1
2.OBJETIVO	3
3.REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	4
3.1.CARACTERIZAÇÃO DA HIPOCALCEMIA	4
3.1.1.DEFINIÇÃO	4
3.1.2.METABOLISMO E HOMEOSTASIA DO CÁLCIO	5
3.2.EPIDEMIOLOGIA	9
3.2.1.FATORES METABÓLICOS	9
3.2.2.IDADE DO ANIMAL	13
3.2.3.RAÇA	14
3.2.4.FATORES HORMONAIS	15
3.3.PROBLEMAS ASSOCIADOS À HIPOCALCEMIA	15
3.4.SINTOMAS	19
3.5.PREVENÇÃO	20
3.5.1.CÁLCIO NO CONTROLE DA HIPOCALCEMIA	21
3.5.2.VITAMINA D E ANÁLOGOS	22
3.5.3.BALANÇO CÁTION-ANIÔNICO	24
3.5.3.1.HIPOCALCEMIA E A RELAÇÃO DO BALANÇO CÁTION ANIÔNICO DA DIETA	28
3.5.3.2.MECANISMO DE AÇÃO DAS DIETAS ANIÔNICAS	30
3.5.3.3.HOMEOSTASE ÁCIDO-BASE	33
3.6.TRATAMENTO	34
3.7.IMPACTO ECONÔMICO DA HIPOCALCEMIA NA CRIAÇÃO DO GADO LEITEIRO	36
4.CONSIDERAÇÕES FINAIS	38

	Página
5.RESUMO.....	40
6.SUMMARY.....	41
7.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42

1.INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a produção de leite da vaca leiteira sofreu um aumento notável, verificando-se uma tendência para rebanhos maiores e o aumento da produção de leite por vaca. Ao comparar curvas de lactação da década de 1940 com as atuais, verifica-se que a produção de leite por vaca é, nos dias de hoje, quase cinco vezes superior (Santos *et al.*, 2002; Bruno, 2010). Sabe-se que, quanto maior a produção, mais os animais são exigidos metabolicamente e mais o organismo é exigente nutricionalmente.

Durante o período de transição das vacas leiteiras, que compreende as três semanas anteriores e três semanas posteriores ao parto os animais passam por importantes alterações metabólicas e endócrinas (ESNAOLA, 2014).

O período peri-parto das vacas leiteiras altas produtoras é um dos períodos mais críticos da lactação, principalmente porque as necessidades nutricionais da vaca aumentam significativamente, de modo a sustentar o crescimento fetal, desenvolvimento da glândula mamária e a lactogênese. Essa etapa do pré-parto é, caracterizada por alterações metabólicas drásticas, balanço energético negativo (BEN), hipocalcemia (HP) e imunossupressão. No decorrer deste período, em resposta aos mecanismos fisiológicos do parto o animal diminui drasticamente o consumo de matéria seca (MS), especialmente na última semana que antecede o parto, esse consumo pode reduzir atingindo níveis de 25-35% MS a menos (SANTOS *et al.*, 2002; BRUNO, 2010; BISINOTTO *et al.*, 2012; ESNAOLA, 2014).

Essas alterações, junto com a hipocalcemia, constituem um fator de risco importante para a ocorrência de doenças uterinas e metabólicas no pós-parto como: distocia, cetose, retenção de placenta, infecções uterinas, deslocamento de abomaso, mastite, metrite entre outras, e ainda diminuição da fertilidade e da produção de leite. Estas doenças resultam em prejuízos, sendo a hipocalcemia um importante fator na diminuição do desempenho produtivo dos rebanhos leiteiros, além de facilitar o aparecimento dessas outras patologias (GOFF 2008; SILVEIRA *et al.*, 2009; BISINOTTO *et al.*, 2012; ESNAOLA, 2014).

Todas as vacas leiteiras, durante o periparto, passam por um período de hipocalcemia, no entanto, a presença da doença pode passar despercebida, uma vez que

nem sempre há manifestação de sinais clínicos (Schfhäuser Júnior, 2006; Bisinotto *et al.*, 2012). Segundo Schfhäuser Júnior (2006), 5% a 20% dos casos são mais severos, ocorrendo manifestações clínicas da doença. As causas de hipocalcemia têm sido associadas a um baixo consumo de MS e quando um aumento significativo da demanda diária de cálcio pela glândula mamária, sobrepondo a capacidade do paratormônio e vitamina D3 em manter a homeostase do cálcio sanguíneo. Por este motivo, vacas velhas e, de alta produção são os principais grupos de risco. Os sinais clínicos iniciais da hipocalcemia são tremores musculares, ataxia, dispneia, seguidos de decúbito esternal, com depressão, anorexia, cabeça voltada para o flanco e, em casos graves, perda de consciência evoluindo para o coma (RODRIGUES, 2004; GOFF, 2006; BARRÊTO JÚNIOR, 2011).

A hipocalcemia, seja na sua forma clínica ou subclínica, é apontada como causadora de grandes prejuízos na atividade leiteira. Caracterizada como uma doença metabólico-nutricional causada por incapacidade do organismo em manter a homeostase do cálcio durante um período em que ocorrem muitas alterações no organismo do animal. (Schfhäuser Júnior, 2006; Barrêto Júnior, 2011). A compreensão da patogenia da hipocalcemia é de enorme importância para o estabelecimento de medidas preventivas e redução dos efeitos à nível da reprodução e produção leiteira, por todos os fatores já mencionados (SMITH *et al.*, 2007; GOFF, 2011).

2.OBJETIVO

Por meio do levantamento bibliográfico, caracterizar e verificar a influência da hipocalcemia no manejo de vacas leiteiras, ou seja, relação com aspectos produtivos, reprodutivos, econômicos, sanitários, face aos diversos desafios enfrentados na produção de bovinos leiteiros.

3.REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O levantamento bibliográfico permitiu verificar a influência de diversos fatores e aspectos relacionados com a hipocalcemia de vacas leiteiras em lactação. Para tal e maior facilidade de abordagem do tema, foram utilizados itens e subitens envolvendo vários aspectos, tais como: definições de conceitos, sintomas clínicos, tratamento, influência sobre aspectos fisiológicos, reprodutivos e produtivos dos animais, fatores relacionados com o aspecto econômico.

Pretendeu-se por meio do levantamento bibliográfico, proporcionar subsídios e maiores esclarecimentos sobre a importância da hipocalcemia sobre os índices zootécnicos do rebanho, uma vez que vários fatores estão diretamente relacionados com o aspecto produtivo e de saúde dos animais. Foram utilizadas informações de revistas especializadas de produção animal (nacionais e internacionais), revistas de divulgação, boletins técnicos, teses, dissertações, anais de congressos e simpósios, de sites e de livros especializados em pecuária leiteira.

3.1.CARACTERIZAÇÃO DA HIPOCALCEMIA

3.1.1.DEFINIÇÃO

A hipocalcemia puerperal, também chamada de febre do leite, febre vitular, paresia puerperal, paresia pós-parto, mal da vaca caída, e outros nomes. É uma doença metabólica-nutricional que afeta a saúde, e a produtividade de vacas leiteiras. Normalmente acomete animais de alta produção leiteira e ainda outros mamíferos, com menor incidência, por ocorrer um desequilíbrio de cálcio (Ca) e fósforo (P), ocasionando sinais clínicos de hipocalcemia aguda, geralmente nas 72 horas pós-parto, na produção de colostro para os bezerros. Porém não é incomum a ocorrência de casos durante todo o período de transição, que vai desde a fase final de gestação (três últimas semanas) e o início da lactação (três primeiras semanas).

É caracterizada por hipocalcemia, fraqueza muscular geral, colapso circulatório, tetania e depressão da consciência, acomete, geralmente, até 72 horas após o parto, podendo afetar até 65 % das vacas multíparas (PIRES, 1993; RADOSTITS *et al.*, 2002).

A hipocalcemia a exemplo de outras doenças metabólicas pode apresentar a fase subclínica e a fase clínica.

- Hipocalcemia Subclínica: apesar de já haver desequilíbrios nas concentrações de cálcio e fósforo nessa fase, os animais ainda não apresentam sintomas físicos da enfermidade, o que se torna muito perigoso pelo fato de ser comum nos rebanhos de alta produção e no período de transição, onde as vacas são muito exigidas metabólica/nutricionalmente. Além disso, essa deficiência de Ca no organismo acarreta outras doenças e trazem muitos prejuízos pros animais e pros produtores. Por esses fatos que as medidas de controle são mais importantes que os tratamentos e vem ganhando bastante atenção dos pesquisadores e criadores.

- Hipocalcemia Clínica: também chamada de fase grave ou aguda, é quando os animais apresentam os sintomas da doença, apesar do tratamento não ser muito complicado, quando a doença chega nessa fase geralmente as vacas já estão ficando muito debilitadas e como falado acima, já podem estar com outras enfermidades junto, pela baixa do sistema imunológico.

3.1.2.METABOLISMO E HOMEOSTASIA DO CÁLCIO

Para entendermos melhor o modo que a doença se da e como afeta os animais, é necessário compreendermos as funções do cálcio no organismo e como ele é mantido em equilíbrio dentro do corpo (homeostasia).

O cálcio extracelular é essencial para formação do esqueleto e tecidos, transmissão de impulsos nervosos excitação e contração muscular esquelética e cardíaca, coagulação sanguínea, e como componente do leite. Os ossos contem 99% do cálcio (Ca) e 85% do fósforo (P) do corpo. Cálcio e fósforo desempenham um papel importante na regulação homeostática (FIGUEIREDO *et al.*, 2014).

Macromineral importante na troca de mensagens químicas entre as células age como “mensageiro” no interior delas, junto com sódio (Na⁺) e potássio (K⁺), ao se ligar com proteínas e fosfolipídios, proporcionando a permeabilidade da membrana. Esse potencial de membrana das células é essencial para os estímulos nervosos e musculares, o influxo de cálcio para o interior das células promove as reações que desencadeiam as contrações, assim como mantém todas as funções celulares. Além disso, o Ca age como um co-fator de várias enzimas e, é essencial na ativação de vários mensageiros intracelulares para o sistema endócrino (Figueiredo *et al.*, 2014). Na regulação da coagulação sanguínea as plaquetas liberam uma enzima denominada tromboplastina no local lesionado, que se juntam a íons de cálcio, e só assim é possível à ativação de diversos processos que possibilitam a recuperação da parte ferida.

O cálcio apresenta duas funções importantes para o osso. Em primeiro lugar, por ser o cátion em maior concentração na matriz óssea, deve ser absorvido em quantidades suficientes nos alimentos ingeridos visando à construção do esqueleto durante o crescimento e a manutenção da massa óssea na maturidade (o último, por compensação das perdas obrigatórias do corpo). Em segundo lugar, serve como um regulador indireto da remodelação esquelética (ALMEIDA JÚNIOR; RODRIGUES, 1997).

Segundo Figueiredo *et al.* (2014) a regulamentação e manutenção dos níveis de cálcio no sangue envolve um equilíbrio entre fontes de cálcio em circulação e os mecanismos para remover cálcio da circulação sanguínea. Cálcio na circulação é derivado de cálcio ingerido na dieta e absorvido pelo intestino delgado e de mobilização de cálcio do esqueleto. Regulação dos níveis de cálcio no sangue ocorre ao nível do órgão no epitélio intestinal e os rins. No epitélio intestinal o cálcio, a partir da dieta é transportado ativamente para a circulação (Figura 1).

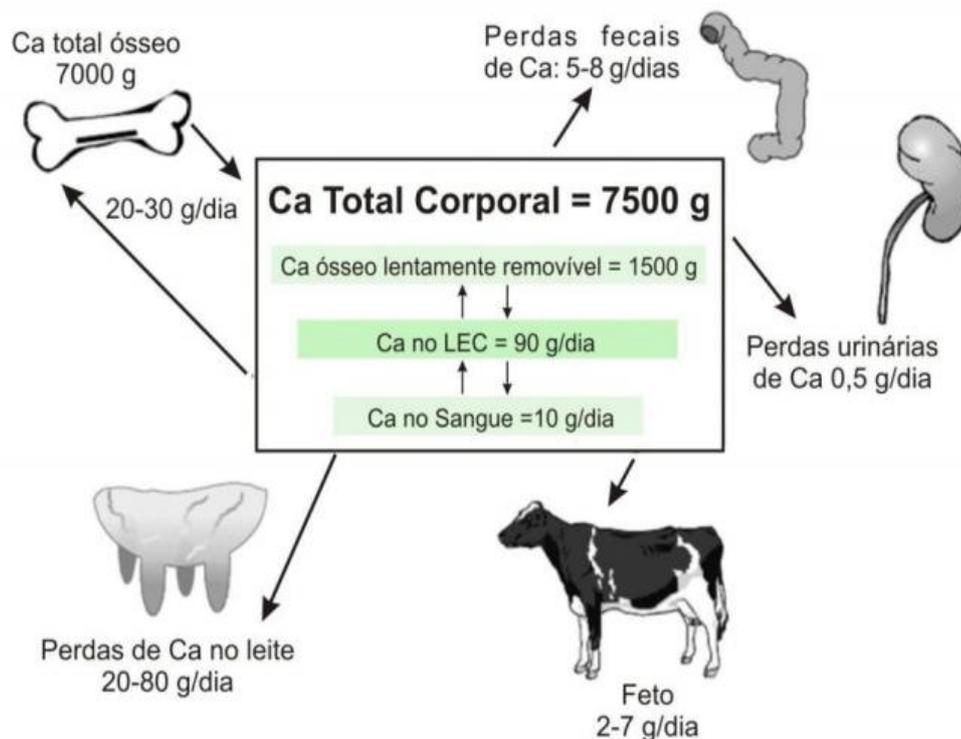


Figura 1: Cinética do cálcio no periparto de vacas leiteiras.
 *Ca = Cálcio. *LEC = Líquido extracelular. *g/dia(s) = gramas por dia(s).
 Fonte: Adaptado de Corbellini, (1998).

Com o início da lactação, as exigências de Ca aumentam drasticamente, pois sua concentração no colostro é quase duas vezes superior às do leite. Logo após o parto, uma vaca produzindo cerca de 10 kg de colostro, irá eliminar cerca de 23 g de Ca em uma única ordenha. Isso equivale de oito a dez vezes a quantidade total de cálcio sanguíneo em uma vaca de 600 kg (Santos; Santos, 1998). Somadas as perdas fecais e urinárias de cálcio, somente é possível manter o fluxo de Ca do líquido extracelular (70-90 g/dia) através de uma maior eficiência na absorção intestinal e/ ou aumento da mobilização óssea (CORBELLINI, 1998).

As reservas do mineral nos ossos têm um papel fundamental para homeostase do cálcio em situação de hipocalcemia promovido pelo mecanismo de reabsorção óssea responsável por elevar o nível sérico total do mesmo por meio da retirada do mineral do tecido ósseo e mandar para a corrente sanguínea (GOFF, 2008).

Normalmente a concentração de cálcio no plasma sanguíneo é 2,2 a 2,5 mM (9 a 10 mg/dL ou 4,4 a 5 mEq/L) em vacas adultas, com valores ligeiramente superiores em bezerros segundo NRC, (2001).

Existe uma grande variabilidade dos valores de referência do cálcio sérico e nas unidades utilizadas entre laboratórios, sendo exemplo os intervalos de valores referidos por diversos autores:

- Segundo Hansen *et al.* (2003), a concentração sanguínea fisiológica de cálcio total encontra-se entre os 2,19 – 2,83 mmol/L ou 8,76-11,32 mg/dL e a concentração de cálcio ionizado entre os 1,06-1,26 mmol/L ou 4,24-5,04 mg/dL;
- Segundo Bruno (2010) e Divers e Peek (2008) a concentração de cálcio total é de 2,13-2,5 mmol/L ou 8,5-10 mg/dl;
- Segundo Mateus e Lopes da Costa (2002), o intervalo normal do cálcio total é de 2-2,5 mmol/L ou 8-10 mg/dl.

No entanto, quando a concentração de cálcio total é inferior a 2 mmol/L ou 8,0 mg/dl, e a concentração de cálcio ionizado é inferior a 1 mmol/L ou 4,0 mg/dL, considera-se que a vaca apresenta hipocalcemia subclínica desde que não apresente sinais clínicos, e verificando-se apenas uma diminuição na função do músculo liso. Em situações em que a concentração de cálcio total é inferior a 1,4 mmol/L ou 5,6 mg/dL e existem sinais clínicos associados, considera-se que existe uma hipocalcemia clínica, também designada por Febre do Leite, onde a concentração de cálcio se torna insuficiente para suportar tanto a função muscular como a neurológica (HANSEN *et al.*, 2003; ROCHE; BERRY, 2006; NOGUEIRA, 2010; OETZEL, 2011).

Os rins regulam as concentrações circulantes de cálcio através de processos de excreção de cálcio e reabsorção. Esses processos, essenciais para a manutenção da homeostase do cálcio, são regulados em grande parte do sistema endócrino. Os três principais hormônios que regulam a absorção intestinal, excreção renal e homeostase óssea do cálcio e do fosfato são hormônio da paratireóide (PTH), a vitamina D3 1,25-dihidroxi (1,25-(OH)₂-D₃) e calcitonina (CT). O PTH e vitamina D no sangue elevam concentrações de cálcio em resposta a níveis séricos de cálcio reduzidos, enquanto CT reduz o cálcio no sangue em resposta a elevados de cálcio (FIGUEIREDO *et al.*, 2014).

Ainda segundo Figueiredo *et al.*, (2014), a secreção de PTH é estimulada por hipocalcemia, e funciona através de três mecanismos para aumentar os níveis de Ca: PTH estimula a liberação de Ca do osso, estimulando a reabsorção óssea, diminui a perda urinária de Ca, estimulando a reabsorção de Ca e estimula indiretamente a absorção de Ca no intestino delgado, estimulando a síntese de 1,25 (OH)₂ D nos rins.

3.2.EPIDEMIOLOGIA

Vários fatores causam a hipocalcemia, sendo que alguns deles são mais determinantes que outros, porém é o somatório desses fatores, tanto ambientais quanto as individuais que causará o desequilíbrio de cálcio e conseqüentemente o surgimento da enfermidade. A perda de cálcio no colostro e leite está diretamente relacionado à variação nas concentrações desse íon e o volume de leite secretado. Portanto, animais com alta produção leiteira, devida, essencialmente, à sua capacidade genética, mas também extremamente influenciada pelo manejo nutricional, são mais susceptíveis que animais com produção menor (RODRIGUES, 2004).

A hipocalcemia no pós-parto tem correlação com a idade, tornando-se marcante a partir da 3ª lactação. A ocorrência na 1ª lactação é incomum. Esse aumento no risco de sofrer hipocalcemia é associado com a diminuição da capacidade para mobilizar cálcio dos ossos e possivelmente uma redução do número de receptores de 1,25-dihidrocolecalciferol no intestino. Investigações demonstram que certas raças bovinas são mais suscetíveis à hipocalcemia puerperal, particularmente Channel Island, Swedish Red e White, Norwegian e vacas Jersey (Lean *et al.*, 2006). Vacas Jersey possuem 15% menos receptores para vitamina D no intestino, quando comparadas com vacas da raça Holandesa, dificultando a absorção de cálcio após o parto (GOFF, 2000).

De acordo com Rodrigues, (2004), os fatores ambientais influenciam tanto no aparecimento quanto na manutenção e recidiva da hipocalcemia num determinado rebanho. Entre estes fatores ambientais, o manejo nutricional e a composição da dieta alimentar, em vacas leiteiras no pré-parto, são muito significativas na patogênese da HP.

3.2.1.FATORES METABÓLICOS

As doenças metabólicas são responsáveis por causarem grandes prejuízos à pecuária leiteira no mundo inteiro. Sendo assim destaca-se a alta incidência da hipocalcemia estando relacionada a diversos fatores, dentre eles, vacas de média a alta produção leiteira, número de lactação, idade, genética, dieta e estação do ano (RADOSTITS *et al.*, 2002).

Alcalose metabólica: Interfere com a função da PTH, ao provocar uma alteração na conformação do seu receptor e diminuindo a resposta celular à PTH e diminuindo a eficácia dos mecanismos de homeostasia do cálcio a nível ósseo, intestinal e renal (KOSH, 2013).

Hipomagnesemia: diminui a secreção de PTH na presença de hipocalcemia, assim como, a sensibilidade tecidual à PTH. O magnésio é um importante co-factor na transdução do sinal intracelular em resposta à PTH. A presença de hipomagnesemia interfere com a ação da PTH, independentemente da presença de alcalose metabólica (KOSH, 2013).

- Concentração de cálcio no sangue:

Geralmente, a taxa de cálcio no sangue, diminui nas proximidades do parto, já que grande quantidade deste mineral é utilizada pela glândula mamária. Isto ocorre, também, em função de o volume de cálcio necessário para a produção de 10 kg de colostro corresponder a seis vezes a quantidade de cálcio que normalmente circula no organismo da vaca. Portanto, em parte, a gravidade da febre do leite depende da quantidade de colostro secretado e do cálcio disponível para reabsorção óssea e absorção intestinal. Juntando-se, então, a quantidade de cálcio necessária para a produção de colostro e, posteriormente, de leite, constata-se que no momento do parto a vaca pode utilizar cerca de 30 g de cálcio/dia. Esse valor é nove vezes mais alto que a quantidade de cálcio presente no plasma (parte líquida do sangue) do animal (OLIVEIRA *et al.*, 2006).

- Consumo inadequado de cálcio:

Considerando que a necessidade de cálcio de uma vaca de 500 quilos no pré-parto é de aproximadamente 30 gramas por dia, a manutenção de quantidades satisfatórias de cálcio no sangue depende da contínua absorção intestinal do mineral. Geralmente, a vaca recebe cálcio suficiente dos alimentos, porém, caso estes possuam níveis excessivamente baixos, a absorção intestinal poderá ser insuficiente (OLIVEIRA *et al.*, 2006).

Ademais, fornecimento de alimentação muito rica em cálcio no pré-parto pode favorecer o aparecimento da febre do leite, uma vez que a ingestão excessiva do cálcio pode alterar a forma correta deste mineral ser utilizado no organismo. Animais consumindo mais de 100 gramas de cálcio por dia apresentam elevado nível de cálcio no sangue, porém, são incapazes de manter estes níveis próximos ao período crítico do parto. Em outras palavras, o organismo do animal estaria adaptado a aproveitar o cálcio “mais disponível”, vindo da alimentação e, no momento crítico do parto, estaria “despreparado” tanto para absorver “mais ativamente” o mineral no intestino, como para aproveitá-lo das reservas existentes no próprio corpo (ossos) (OLIVEIRA *et al.*, 2006).

- Alimentação não equilibrada e consumo inadequado de minerais:

No Brasil, muitas vezes, os bovinos criados sob pastejo não recebem adicionalmente minerais em quantidades e taxas suficientes para atender as suas necessidades de manutenção das atividades básicas do organismo (manutenção) e produção. Isto faz com que os animais dependam exclusivamente da pastagem para fornecer estes elementos minerais, uma vez que as concentrações de minerais nas plantas forrageiras são variáveis, pois dependem do tipo da planta, época do ano, da quantidade do mineral no solo, do tipo de solo e de suas condições (por exemplo, acidez e umidade) (OLIVEIRA *et al.*, 2006).

A excessiva ingestão de fósforo na alimentação pode alterar a taxa de cálcio em relação ao fósforo. Este excesso de fósforo é um dos fatores que mais favorece o aparecimento da febre do leite. Isto ocorre porque altas taxas de fósforo no sangue do animal, indiretamente, diminuem a absorção do cálcio no intestino (OLIVEIRA *et al.*, 2006).

A hipomagnesemia “per-se” é uma causa muito menos importante de vacas caídas nos rebanhos, porém é a principal causa de vacas caídas pré- e pós-parto em vacas de cria sobre pastagens naturais ou de inverno na República Argentina, onde nos meses de maio a junho, nas planícies pampeanas, costuma morrer 1 a 10% dos animais, valores muito variáveis em função do ano e da região considerada. Esses quadros se apresentam quando a concentração plasmática de Magnésio (Mg) é inferior a 1-1,5 mg/dl, devido a: (CORBELLINI, 1998).

- Insuficiente fornecimento de Mg na dieta (concentração de Mg em pastagens a base de gramíneas inferior a 0,15% da MS);
- Deficiência de energia, em especial como carboidratos solúveis no rúmen;
- Dificuldades na absorção de Mg pela mucosa ruminal por características da dieta (altos teores de K e proteína solúvel e/ou nitrogênio não proteico (NNP), baixas concentrações de sódio (Na) nas gramíneas);
- Situações de stress (temporais, dias frios e temperados de forma alternada, movimentação de animais com gestação avançada). (CORBELLINI, 1998).

Nos rebanhos leiteiros, a categoria sobre a qual é comum encontrar quadros de hipomagnesemia subclínica crônica é a das vacas secas. As análises da dieta desta categoria de animais em mais de 150 rebanhos da Província de Buenos Aires, mostrou que em 20,6% foi deficiente e em 37,9% esteve entre marginal e deficiente, dependendo da época do ano considerada (CORBELLINI e col., 1992).

Considerando que os requerimentos de Mg em bovinos leiteiros adultos prenhes tem sido estimados em no mínimo 0,2% da MS ingerida (NRC, 1989); significa que, para uma vaca seca gestante de 550 kg de peso vivo, consumindo 12-13 kg de MS/vaca/dia, o ingresso mínimo deveria ser de 25-30 g de Mg/vaca/dia (CORBELLINI, 1998).

Existe uma boa evidência experimental que demonstra que a hipomagnesemia subclínica crônica (valores de Mg em plasma de 1,6 a 1,8 mg/dl) incrementa a suscetibilidade dos animais à HP, dificultando a mobilização do Ca ósseo, causado tanto por uma menor secreção de PTH como por uma “resistência” à interação do hormônio com seus receptores de membrana (CORBELLINI, 1998).

- Produção de leite da vaca:

A lactação e a alta produção de leite aumentam a probabilidade de o animal desenvolver hipocalcemia, pois a alta na produção de leite aumenta a cada lactação e este por sua vez eleva a demanda pelo mineral para produção e composição do colostro e do leite e conseqüentemente resulta em um declínio do cálcio sérico plasmático (GOFF *et al.*, 2008).

A concentração de Ca no colostro é quase duas vezes superior à concentração no leite. Logo após o parto, uma vaca produzindo cerca de 10 kg de colostro por ordenha irá secretar cerca de 23g de Ca, o que representa 8 a 10 vezes a quantidade total de Ca no compartimento vascular de uma vaca de 600 kg. Considerando mudanças para buscar o equilíbrio, uma vaca leiteira, produzindo cerca de 10 kg de colostro em sua primeira ordenha, teria suas exigências de Ca absorvível aumentadas em 20g/dl (período seco) para cerca de 43g/dl. Essa súbita demanda por Ca faz com que a grande maioria dessas vacas passe por períodos de hipocalcemia subclínica pós-parto (BERCHIELLI *et al.*, 2011).

- Reincidência à hipocalcemia:

Vacas que tiveram febre do leite em uma lactação anterior apresentam chance duas a cinco vezes maior de desenvolver a doença novamente do que as outras vacas do rebanho (OLIVEIRA *et al.*, 2006).

Segundo Riet-Correa *et al.*, (2001), a maioria das vacas tem uma recuperação rápida aos tratamentos de hipocalcemia, imediatamente ou em até 2 horas. Porém alguns animais voltam a apresentar os sinais em 24-48 horas após o tratamento inicial e devem ser medicados novamente.

3.2.2.IDADE DO ANIMAL

A idade avançada da vaca esta relacionada com o aumento da incidência da hipocalcemia. Vacas com cinco anos ou mais de idade são mais predispostas à doença (Horst *et al.*, 2009). À medida que as vacas envelhecem, apresentam maior risco de desenvolverem hipocalcemia clínica, como consequência da diminuição do número de células ósseas, da reserva óssea de cálcio e da capacidade de remodelação óssea, da capacidade de absorção intestinal de cálcio e da capacidade de resposta à PTH devido à redução do número de receptores deste hormônio nos tecidos periféricos. Assim, a concentração média de cálcio no sangue diminui mais significativamente em vacas com maior idade (com duas ou mais lactações) do que em primíparas, verificando-se valores

mais baixos por volta das 12-24h após o parto (Kimura *et al.*, 2006; Goff, 2008; Oetzel, 2011; Bisinotto *et al.*, 2012). De fato e segundo estudos americanos, cerca de 54% de vacas multíparas (até à 6a lactação) e apenas 25% de vacas primíparas apresentam hipocalcemia subclínica nas primeiras 48h pós-parto (SARWAR *et al.*, 2000; KINCAID, 2008; BISINOTTO *et al.*, 2012).

Novilhas quase nunca desenvolvem o quadro de febre do leite. O risco maior está em vacas mais velhas e em pico de lactação. Novilhas produzem menos colostro e menos rico em cálcio, por estarem em formação dos ossos, pois ainda se encontra em crescimento. Ossos em crescimento têm um grande número de osteoclastos presentes, capaz de reagir mais prontamente hormônio da paratireoide que os ossos de bovinos adultos (HORST *et al.*, 1990).

Apesar de raro em fêmeas primíparas, vacas de qualquer idade podem ser acometidas por este distúrbio metabólico. Na medida em que a vaca de leiteira envelhece, aumenta a predisposição á hipocalcemia devido o avanço da idade resultar no aumento da produção de leite, além do envelhecimento promover a diminuição da capacidade da vaca mobilizar cálcio estocado nos ossos e redução no transporte ativo do mineral no intestino, assim também como a diminuição da produção de da vitamina D3(1, 25 OH 2D3) (OETZEL, 2013).

3.2.3.RAÇA

A HP está diretamente relacionada com a alta produtividade de leite, por isso, raças de corte, por renderem menores volumes e também pela não necessidade de uma alta produção raramente são acometidas pela doença.

Determinadas raças de bovinos leiteiros apresentam maior incidência da hipocalcemia do que outras. Animais geneticamente melhorados para produção de leite como as vacas das raças Holandesa e Jersey são mais susceptíveis à hipocalcemia do que vacas de outras raças (HORST, 1997).

Aprofundando ainda mais os comparativos, vacas da raça Jersey, mesmo produzindo menores volumes totais de que as Holandesas apresentam maior incidência da doença, os fatores que contribuem para este fato, devem-se à maior concentração de cálcio no leite e colostro, menor número de receptores intestinais para a 1,25-di-

hidrovitamina-D3, e calcitriol em números inferiores comparadas com vacas de outras raças, ambas com idades semelhantes (GOFF *et al.*, 2008; KOSH, 2013).

Animais da raça holandesa apresentam concentrações de cálcio total e ionizado superior em comparação com vacas das raças Jersey e Jersolando. Entretanto vacas mestiças indicam um melhor desempenho em relação à imunidade, mas por outro lado apresentam maior probabilidade em desenvolver doenças metabólicas associadas à hipocalcemia, como a cetose (PIZZOL *et al.*, 2017; HERNANDEZ *et al.*, 2017; MATOS, 2019).

3.2.4.FATORES HORMONAIS

A concentração de estrogênio aumenta nos últimos dias de gestação, exercendo um efeito negativo sobre a mobilização óssea de cálcio. Este fator não é, no entanto, determinante para o desenvolvimento de Febre do Leite. (KOSH, 2013).

3.3.PROBLEMAS ASSOCIADOS À HIPOCALCEMIA

Vários trabalhos tem focado um significativo aumento da incidência de doenças do parto em rebanhos leiteiros, principalmente em criações intensivas e de grande produção de leite. (Guard, 1996; Guard, 2000; Fleisher *et al.*, 2001). A incidência média desses distúrbios esta apresentada na tabela 1:

Tabela 1: Incidência de doenças no pós-parto, em rebanhos de alta produção de leite.

Enfermidades	Incidência (%)[*]
Febre do Leite	0,7-2,3
Deslocamento de abomaso	0,9-2,5
Cetose	29,3-35,3
Retenção de placenta	15,1-23,3
Metrite	24,3-35,3

*(%) = Porcentagem. Fonte: Markusfield (1990) e Risco (1992).

A hipocalcemia tem uma associação com essas e outras doenças do período parto, em decorrência da redução do nível sérico de cálcio durante o período de

transição da vaca, que predispõe o animal a vários distúrbios metabólicos e infecciosos no início da lactação. (Curtis *et al.*, 1983; Goff, 2008). Essas enfermidades podem acometer um grande número de vacas alcançando num levantamento nacional 20,7 % do rebanho. (ORTOLANI, 2009).

Devido ao papel fundamental do cálcio sérico na contração muscular, na presença de hipocalcemia no pós-parto, ocorre: (Mulligan *et al.*, 2006; Kincaid, 2008; Goff, 2008; Nogueira, 2010) (Figura 2):

- Redução do número e da amplitude das contrações ruminais, reduzindo a ingestão de alimentos e condicionando uma maior mobilização da gordura corporal;
- Redução da motilidade ruminal e abomasal, levando à atonia e distensão do abomaso, aumentando o risco de ocorrer deslocamento do abomaso;
- Redução da contração muscular, nomeadamente do esfíncter do teto, responsável pelo encerramento do orifício do teto após a ordenha, acarretando maior risco de mastite;
- A diminuição da função muscular e neurológica, que podem levar com que a vaca perca a capacidade de se manter em pé, sendo um sintoma frequente nos casos de hipocalcemia clínica.

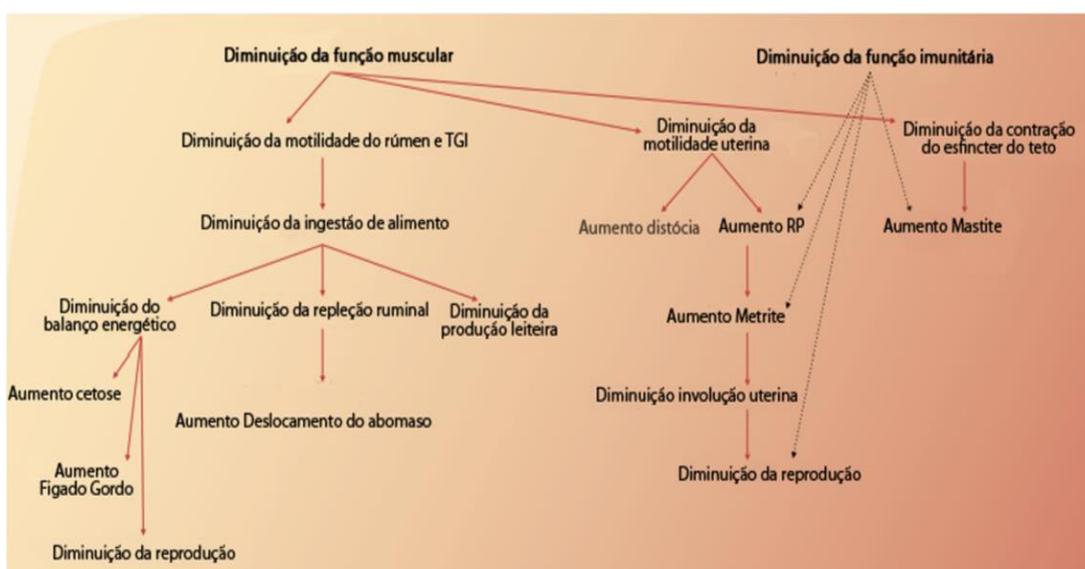


Figura 2: Consequências da Febre do Leite e hipocalcemia subclínica.

*TGI = Trato Gastrointestinal. *RP = Retenção de Placenta.

Fonte: Adaptada de Mulligan *et al.*, (2006).

O cálcio também é importante para a função imunológica, quando as reservas de cálcio intracelulares diminuem, prejudica a resposta celular aos estímulos de ativação. Nas vacas leiteiras, esse estado de imunodepressão, constitui um risco para o desenvolvimento de doenças uterinas, comprometendo junto, a fertilidade. (Kimura *et al.*, 2006; Goff, 2008; Nogueira, 2010; Santos *et al.*, 2012; Bisinotto *et al.*, 2012). As doenças uterinas mais frequentemente implicadas, segundo Mulligan *et al.* (2006), Kimura *et al.* (2006), Santos *et al.* (2012) e Bisinotto *et al.* (2012), são (Figura 3):

- Distocia e prolapso uterino - Ocorre um aumento de casos de distocia em vacas com Febre do Leite quando comparadas com vacas saudáveis, e existem concentrações de cálcio inferiores ao normal em vacas com prolapso uterino;
- Retenção da Placenta (RP) - O desenvolvimento de Febre do Leite contribui, de forma indireta, para a ocorrência de RP, devido ao risco de distocia;
- Endometrite - Existe uma associação entre o desenvolvimento de Febre do Leite e de endometrite, não só devido ao maior risco de distocia e RP, mas, também devido ao estado de imunossupressão no peri-parto.

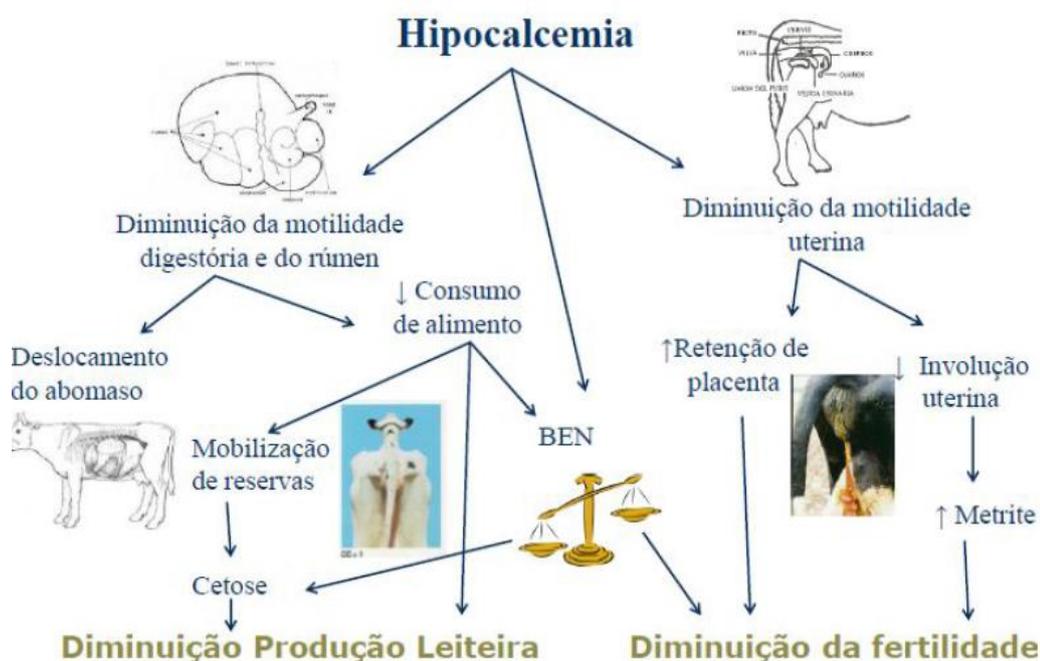


Figura 3: Cascata de eventos em um quadro de hipocalcemia.

*BEN = Balanço Energético Negativo.

Fonte: Junior (2017).

Vacas com hipocalcemia ficam mais predisposta à metrite, face à queda na imunidade. Metrite em vacas pode apresentar um quadro de inflamação sistêmica por

cerca de quatro semanas após o parto, podendo levar ao comprometimento da função hepática e do estado metabólico alterado pelo aumento do nível de triglicerídeos e diminuição das concentrações de glicose, cálcio e fósforo. (Matos, 2019). Segundo Martinez *et al*, (2012), vacas com hipocalcemia subclínica apresentam maior probabilidade de desenvolverem metrite e metrite puerperal em 47,3 e 30%, além de apresentar redução na concentração e percentagens dos neutrófilos. Vacas hipocalcêmicas apresentam concentrações elevadas de ácidos graxos não esterificados e β -hidroxibutirato em comparação com vacas normais. (Figura 4):

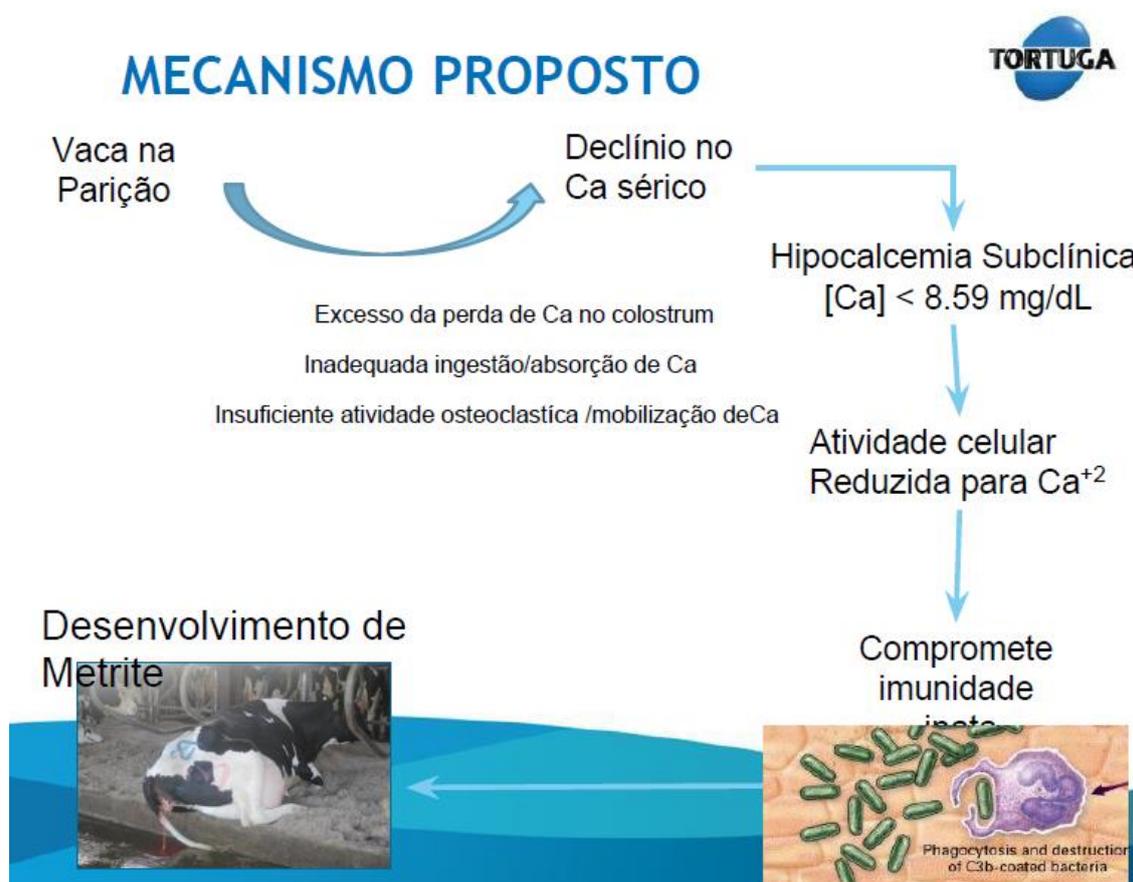


Figura 4: Influência da hipocalcemia provocando a metrite em vaca leiteira.

*Ca = Cálcio *mg/dL = miligramas por decilitros.

Fonte: Junior (2017).

As vacas leiteiras, estão sujeitas a diversas doenças metabólicas no período peri-parto, e a Febre do Leite causa alterações dos macrominerais mais importantes, por isso ela é considerada uma das “*gateway diseases*”, ou seja, contribue para o desenvolvimento de varias outras patologias, tornado-se potencialmente perigosa e, afetando também a produtividade no inicio da lactação. (MULLIGAN *et al.*, 2006; GOFF, 2008; NOGUEIRA, 2010).

3.4.SINTOMAS

Os sinais clínicos da hipocalcemia puerperal podem ser divididos em três fases distintas. No estágio inicial as vacas podem apresentar diversos sintomas como excitação com mugidos frequentes, fraqueza e tremores musculares nos membros e na cabeça, anorexia, inapetência, evitam movimentação, temperatura levemente alterada, geralmente acima do normal. O aumento da temperatura corporal está diretamente associado à perda gradual da capacidade de controlar a temperatura central e ao aumento da atividade muscular. Outros sintomas do primeiro estágio da doença são a falta de coordenação, tetania e também uma hipersensibilidade ou a falta de sensibilidade a estímulos sonoros e táteis.

Conforme o avanço da doença, todos os sintomas do primeiro estágio tendem a agravar-se e ainda surgem novas complicações como inquietação, rangimento dos dentes e protrusão da língua, narinas secas e sem brilho, ataxia, reflexo pupilar a luz diminui ou fica ausente, midríase, pulso jugular fica fraco e ocorre aumento da frequência cardíaca, rigidez dos membros com o agravante de hipotermia nas extremidades, causando dificuldade para o animal permanecer em estação, caindo facilmente e passando cada vez mais tempo deitado (figura 5), ou seja, um decúbito esternal prolongado, geralmente com a cabeça voltada para o flanco.



Figura 5: Vaca com sintoma de hipocalcemia aguda.
Fonte: Perna (2009).

Esse decúbito prolongado compromete ainda mais a saúde do animal, pois gera novas complicações como torcicolo, diminuição do estado de consciência e alterações digestivas bruscas, tais como parada de ruminação (estase ruminal) junto à produção

constante de gases, levando o animal ao quadro de timpanismo. Em pouco tempo a tetania desaparece e os membros ficam flácidos, com as extremidades frias.

Na fase final da doença o animal já está muito debilitado, em estado semi-comatoso, as perdas de consciência ficam cada vez mais evidentes, os tremores progressivamente mais intensos, causando ataques compulsivos. O decúbito lateral também fica muito evidente, já que todas essas complicações corroboram para que o animal não consiga se levantar. Nesse estágio da doença há uma flacidez muscular completa e severa, e o animal fica em um estado de choque, com as mucosas pálidas e secas, pupilas dilatadas e temperatura corporal cada vez mais distante do normal.

Já próximo ao óbito os sinais cardiovasculares tornam-se progressivamente mais drásticos, ocorrendo diminuição do pulso, hipertermia e aumento da frequência cardíaca, evoluindo para coma e um completo colapso circulatório (choque circulatório), levando a perda do animal.

A taxa de mortalidade varia entre 3 e 8% em vacas adultas susceptíveis, podendo chegar a cerca de 30% em vacas de alto risco. A mortalidade pode chegar a mais de 35% (OLIVEIRA *et al.*, 2006).

3.5.PREVENÇÃO

A prevenção é importante, pois a HP além de diminuir a produção de leite, ainda reduz vida útil das vacas em três a quatro anos e acarretam uma série de complicações como dificuldade de parir, mastite, prolapso do útero (exposição da “madre”), dentre outros. Portanto, a melhor forma de precaver essa enfermidade é a adoção de uma dieta equilibrada e adequada para as distintas categorias animais. Boas práticas de manejo, redução do estresse para as vacas e ambiência são também fundamentais para o sucesso do intento. (REBHUN *et al.*, 2000; OLIVEIRA *et al.*, 2006; HIGUTI; RESENDE, 2006).

O manejo pré-parto deve ser iniciado 40 dias antes do parto e alguns cuidados na fase de peri-parto 48 horas antes e 48 horas após o parto, quando há maior demanda e aumento da velocidade de circulação de minerais e líquidos no organismo da vaca, causando assim um desequilíbrio e, conseqüentemente, a instalação da doença no animal. (OLIVEIRA *et al.*, 2006; HIGUTI; RESENDE, 2006).

3.5.1.CÁLCIO NO CONTROLE DA HIPOCALCEMIA

- Diminuição na concentração de cálcio nas dietas pré-parto:

Dietas reduzindo os níveis de cálcio no pré-parto são recomendadas desde 1950. É uma das principais técnicas de manejo nutricional objetivando reduzir a hipocalcemia, com a diminuição dos níveis de cálcio e fósforo visando o aumento das concentrações sanguíneas de Vitamina D3 e PTH, seguida de dieta pós-parto com alta inclusão de Ca. Com isso no momento do parto e no início da lactação, onde existe um grande direcionamento do cálcio da circulação para glândula mamária, os níveis sanguíneos destes hormônios estariam altos estimulando uma maior absorção ativa de cálcio no intestino e alterando os mecanismos de reabsorção óssea. (RODRIGUES, 2004; FIGUEIREDO *et al.*, 2014; ESNAOLA, 2014).

Segundo Rodrigues (2004), Quantidades de alimento com um máximo de 45 g Ca/vaca/dia no pré-parto e proporções Ca/P de 1:1, ou menos, mediante a adição de fosfato monossódico (NaH_2PO_4) e elevação do ingresso de Mg (cerca de 35 – 40 g/vaca/dia), reduziu a prevalência de HP de 7 a 16% para 3 a 4 % em vacas com produção de 5.500 kg/lactação. Entretanto, a estratégia demonstrou ser menos eficaz quando os níveis de produção das vacas foram superiores aos 7000 kg acumulados na lactação. (ESNAOLA, 2014).

Além do mais, vacas com febre do leite apresentam grande quantidade de vitamina D3 e PTH circulante e pesquisas recentes tem mostrado que no momento do parto existe uma diminuição na concentração de receptores para vitamina D3, o que poderia reduzir a habilidade dos animais em responder ao aumento na concentração sanguínea de Vitamina D3 (Goff *et al.*, 1995). Desta forma, a causa direta da febre do leite não seria baixa produção de hormônio, mas sim na sua atividade nos tecidos alvos (intestino, ossos e rins) para manter constante a concentração de cálcio no sangue no momento do parto. (FIGUEIREDO *et al.*, 2014).

- Aplicação via oral:

A administração do gel de cálcio 12 horas antes do parto, imediatamente após o parto e 24 horas após o parto, eleva os níveis séricos de cálcio no primeiro e segundo dia pós-parto, em especial nas vacas acima da 3ª lactação. Os melhores resultados são obtidos com doses entre 50 e 125 g Ca/dose. Todos os produtos de cloreto de cálcio (CaCl₂) reduzem o pH do sangue em algum grau, o que auxilia na prevenção da hipocalcemia puerperal, em razão de aumentar a sensibilidade dos tecidos ao hormônio da paratireoide. Entretanto, o excesso de cloreto de cálcio via oral pode induzir acidose metabólica, levando o animal à inapetência, em um período no qual a redução na ingestão já está comprometida, além de ocasionar a formação de úlceras na mucosa bucal e digestiva devido às suas propriedades cáusticas. (ESNAOLA, 2014).

A administração de propionato de cálcio ou formiato de cálcio no dia do parto aumentou os níveis séricos de cálcio, reduziu a incidência de hipocalcemia clínica e subclínica pós-parto. (Goff *et al.*, 1996). O propionato pode servir como precursor para a gliconeogênese em um período quando o animal está em balanço energético negativo. A desvantagem do cálcio propionato é que a concentração de Ca é de somente 21,5%, requerendo a preparação de grandes volumes para ser administrado pela via oral. (ESNAOLA, 2014).

- Aplicação via subcutânea:

A utilização de cálcio via subcutânea em quantidades suficientes imediatamente após o parto, quando o declínio deste mineral acomete as vacas, também apresenta bons resultados e contribui na prevenção, sendo uma medida básica e amplamente utilizada para impedir que os animais adoeçam. Nos dois primeiros meses de lactação pode-se suplementar na dosagem de 2,7 a 3,4 gramas do mineral por quilo de leite produzido. (OLIVEIRA *et al.*, 2006).

3.5.2.VITAMINA D E ANÁLOGOS

Administração de vitamina D e seus metabólitos em aproximadamente uma semana antes do parto reduz a incidência de febre do leite em vacas com histórico prévio de hipocalcemia. (Oetzel, 2013). É comumente utilizada e tem sua indicação respaldada para animais com déficit nutricional e/ou estabulados e com pouca ou

nenhuma exposição à irradiação solar (raios ultravioletas); uma vez que a vitamina D tem importante papel na metabolização do cálcio pelo organismo. (REBHUN *et al.*, 2000; HIGUTI; RESENDE, 2006).

Os metabólitos calcifediol e calcitriol agem na membrana das células alvos e se ligam a receptores específicos no núcleo celular (VDR), promovendo a síntese de proteínas específicas como, as calbindinas e outras proteínas ligantes de cálcio, estimulando o transporte do mineral. Desta forma, os metabólitos da vitamina D estimulam o aumento da concentração de cálcio por efeito direto através do aumento da absorção intestinal de cálcio e fósforo da dieta e também estimula a captação destes elementos da mucosa intestinal para a corrente sanguínea. Por efeito indireto estimulam a liberação de cálcio do osso para o sangue. (SPINOSA, 2017).

Administração oral de 20 milhões de unidades de vitamina D2 por dia, durante 5 dias, imediatamente antes do parto, pode reduzir acentuadamente a incidência da febre do leite. Uma dose única de 10 milhões de unidades de vitamina D3 por via intramuscular, 2 a 8 dias antes do parto, também parece bastante eficiente. Porém há uma dificuldade associada ao uso dos metabólitos da vitamina D, pois é difícil prever a data do parto e o tratamento é geralmente mais efetivo entre 1 e 4 dias anterior ao parto. Portanto alguns cuidados devem ser observados quando da administração de análogos da vitamina D3 ativa. Evidências clínicas e patológicas foram observadas em animais que receberam altas doses de vitamina D. Perda de peso, estase gastrintestinal, anorexia, anormalidades do sistema cardiovascular e calcificação metastática de vasos foram encontradas em alguns animais intoxicados. (EDDY, 1999; RODRIGUES, 2004; ESNAOLA, 2014).

O fornecimento de sal mineral de qualidade juntamente com uma ração atrativa demonstra ser eficiente principalmente por manter os níveis séricos de cálcio e magnésio no sangue, pois o mesmo pode auxiliar na manutenção da concentração sérica desses minerais mais próxima dos valores de referência para a espécie bovina. Maiores níveis séricos de cálcio e magnésio foram encontrados em animais que consumiam sal mineral associado a ração. Animais suplementados com sal mineral apresentaram 35% a baixo dos valores de referência, enquanto que animais sem suplementação foram observados 65%. (BASTOS, 2014).

3.5.3. BALANÇO CÁTION-ANIÔNICO

Várias medidas foram criadas no sentido de encontrar uma solução para redução e controle da hipocalcemia, entre elas, as dietas com Diferença Cátion Aniônica da Dieta (DCAD) negativo juntamente com aferição do pH da urina demonstram ser uma estratégia, eficaz e menos onerosa na prevenção da doença. (Leite, 2003). Os eletrólitos da dieta podem ser classificados como ânions ou cátions. Ânions têm carga negativa e cátions carga positiva. Assim, podemos chamar de dietas “ácidas” aquelas com altos teores de ânions e dietas “alcalinas” aquelas ricas em cátions. (Figueiredo *et al.*, 2014). Trabalhos da década de 1980 demonstram que o uso de diferenças catiônico-aniônicas da dieta (DCAD) negativas na ordem de 100 a 200 mEq/kg MS (miliequivalentes por quilogramas de matéria seca), nas últimas 4-6 semanas do pré-parto reduzem a prevalência de HP, edema de úbere e aumentam a produção de leite em 3 a 8 %. (RODRIGUES, 2004).

A diferença cátion-aniônica da dieta é definida pela diferença em mEq (miliequivalentes) dos cátions e ânions por kg de matéria seca (MS), com a capacidade de modificar a relação metabólica ácido-base no sangue. A teoria de prevenção de HP está baseada no modelo de íons do balanço ácido/base. Quando a concentração de ânions supera a de cátions, o animal entra num estado de acidose metabólica a qual afeta uma série de parâmetros metabólicos, tais como: aumento na concentração de hidrogênio (H⁺), redução nos níveis de bicarbonato (HCO₃⁻), queda no pH sanguíneo, redução na excreção renal de HCO₃⁻ e outros mecanismos compensatórios. (ESNAOLA, 2014).

A baixa DCAD no pré-parto aumenta a excreção urinária e os níveis de Ca ionizada no sangue, em resposta à ação dos hormônios que atuam na homeostase do Ca. O fluxo de Ca plasmático é capaz de aumentar em 4 a 5 g com a utilização de dietas aniônicas. O aumento do Ca disponível ocorre por 4 mecanismos: (1) melhorando a absorção intestinal de Ca; (2) a hiperclorêmia disponibiliza o Ca ligado a albumina; (3) aumento da reabsorção óssea e (4) tornando os ossos menos refratários ao Ca. Ainda assim, o aumento da reabsorção óssea e a capacidade de tornar os ossos refratários ao Ca foram somente demonstrados quando acompanhados de uma acidemia (pH < 7,35). O aumento da absorção intestinal e a hiperclorêmia, são provavelmente os mecanismos

mais importantes em que as dietas acidificadas elevam o Ca plasmático. (ESNAOLA, 2014).

Apesar de que qualquer mineral com carga positiva ou negativa poder afetar o balanço cátion-aniônico (BCA), as taxas de absorção de Ca, P, Mg são baixas e eles influenciam pouco o pH dos fluidos corporais, portanto, eles são simplesmente omitidos na equação mais amplamente utilizada por nutricionistas, veterinários e pesquisadores para cálculo da DCAD. Aqueles que apresentam uma maior taxa de absorção no trato digestivo e maior concentração de cargas em mEq são os que mais influenciam esse balanço (íons fortes). Dentre eles, sódio (Na⁺) e potássio (K⁺) são os principais cátions e enxofre (S⁻) e cloreto (Cl⁻) os principais ânions: (tabela 2) (FIGUEIREDO *et al.*, 2014; ESNAOLA, 2014).

Tabela 2: Conversão da porcentagem dos elementos em mEq/kg* de MS* da dieta.

Elemento	Peso Atômico (g)*	Valência (carga)	Peso Equivalente (g)	Fator de conversão %* para mEq/kg
*Na ⁺	23,0	1(+)	23,0	435
*K ⁺	39,1	1(+)	39,1	256
*Cl ⁻	35,5	1(-)	35,5	282
*S ²⁻	32,1	2(-)	16,05	623

*mEq/kg = miliequivalente por quilogramas *MS = Matéria Seca *g = gramas

*% = porcentagem *Na⁺ = Sódio *K⁺ = Potássio *Cl⁻ = Cloreto *S²⁻ = Sulfeto

Fonte: Santos (1998).

Para o cálculo, são necessários os pesos equivalentes dos eletrólitos apresentados na tabela, isto porque o balanço ácido-básico é afetado pela carga elétrica ao invés da massa, desta forma cada íon exerce seu efeito de acordo com a sua valência ou carga elétrica. Assim sendo, para calcularmos o DCAD de uma dieta em mEq/100 gramas de MS devemos utilizar a seguinte expressão: (FIGUEIREDO *et al.*, 2014).

$$\text{DCAD (meq/g/MS)} = [(\% \text{ Na} / 0,023) + (\% \text{ K} / 0,039) - (\% \text{ Cl} / 0,0355 + \% \text{ S} / 0,016)]$$

O primeiro passo, para a formulação de dietas com sais aniônicos para vacas secas é a escolha de alimentos que apresentem baixos níveis de sódio e potássio. É necessário que a composição mineral (Na, K, Ca, Cl, S e P) de todos os ingredientes da dieta seja analisada e que não se utilize valores de tabela de referência, pois tais

minerais são altamente variáveis. Silagem de milho ou de sorgo apresenta níveis de potássio geralmente inferiores a 1,5% e de sódio inferiores a 0,02%, enquanto que alfafa apresenta níveis de potássio que variam entre 2,5 a 3,5% (Tabela 3) (NRC, 2001). Utilizando ingredientes com baixos níveis de sódio e potássio irá reduzir a quantidade de sais aniônicos necessários para alterar o BCA da dieta para que esta atinja valores negativos. (FIGUEIREDO *et al.*, 2014).

Tabela 3: Conteúdo de cátions e ânions (%MS)* em forrageiras na Argentina.

Mineral	Silagem de milho	Silagem de aveia	Silagem de alfafa	Feno de azevém	Feno de alfafa
Cálcio	0,22	0,30	0,56	0,32	0,94
Magnésio	0,16	0,16	0,20	0,17	0,26
Potássio	1,38	4,12	3,50	2,77	3,15
Sódio	0,02	0,04	0,02	0,06	0,10
Cloretos	0,25	0,21	0,53	0,13	0,89
Sulfatos	0,10	0,17	0,18	0,08	0,22
DCAD*	229	908	645	650	464

(mEq/kg MS)*

*(%MS) = Porcentagem de matéria seca. *DCAD = Diferença cátion-ânion da dieta.

*(mEq/kg MS) = miliequivalente por quilogramas de matéria seca. Fonte: Vidart (1996).

Os níveis de enxofre (S) suplementados na dieta acidificada devem estar entre 0,22% e 0,45% da MS, sendo que quantidades superiores podem afetar a absorção de selênio e cobre (Se e Cu), além de serem tóxicos, associados a quadros de poliencefalomalácia. As forragens são normalmente baixas em Na (0,1%), e a suplementação não é recomendada para dieta do período. A recomendação de Ca para dietas acidificadas está entre 0,85% e 1,2% na MS (Saun, 2007). Quando os níveis de S e Ca já atingiram os valores máximos, deve-se então utilizar o cloreto de amônio para reduzir a DCAD até o valor desejado. Os sais aniônicos adicionados às dietas que tem o maior poder acidificante da urina são o ácido clorídrico, cloridrato de amônio, cloridrato de cálcio, sulfato de cálcio, sulfato de magnésio e o enxofre (Tabela 4) (Figura 6). A ótima acidificação geralmente ocorre quando anions são adicionados para obter a DCAD final entre -50 to -100 mEq/kg MS. (ESNAOLA, 2014).

Tabela 4: Sais aniônicos utilizados na prevenção da Hipocalcemia Puerperal em vacas leiteiras.

Sal	Fórmula Química	Composição Química					
		MS*	N*	Ca*	Mg*	S*	Cl*
Sulfato [*] NH ₄	NH ₄ SO ₄	100,0	21,2			24,3	
Sulfato Ca	CaSO ₄ H ₂ O	79,1		23,3		18,6	
Sulfato Mg	MgSO ₄ ·7H ₂ O	48,8			9,9	13,0	
Cloreto NH ₄	NH ₄ Cl	100,0	26,2				66,3
Cloreto Ca	CaCl ₂ ·2H ₂ O	75,5		27,3			48,2
Cloreto Mg	MgCl ₂ ·6H ₂ O	46,8			12,0		34,9

*MS = Matéria Seca. *N = Sódio. *Ca = Cálcio. *Mg = Magnésio. *S = Enxofre. *Cl = Cloro.
*NH₄ = Amônio. Fonte: Corbellini (1998).

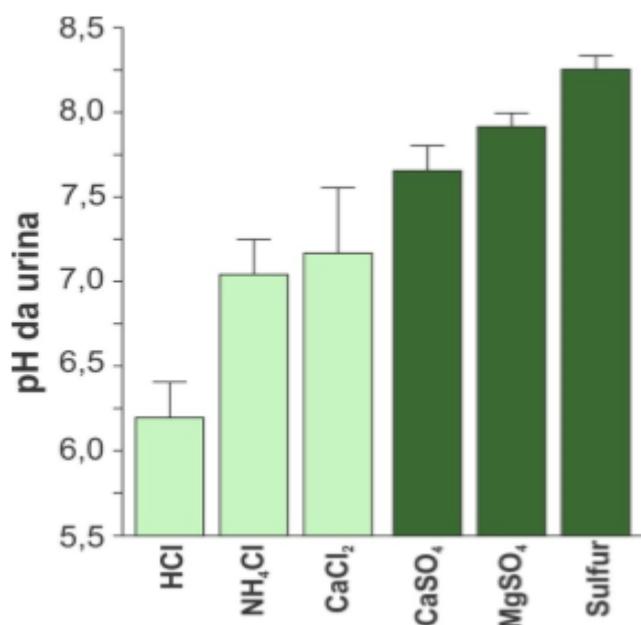


Figura 6: Capacidade de substâncias adicionadas à dieta em acidificar a urina.
*HCl = Ácido Clorídrico. *NH₄Cl = Cloreto de Amônio. *CaCl₂ = Cloreto de Cálcio.
*CaSO₄ = Sulfato de Cálcio. *MgSO₄ = Sulfato de Magnésio. *Sulfur = Enxofre.
Fonte: Goff (2004).

Sais aniônicos não são palatáveis e, quando adicionados em grandes quantidades, eles podem reduzir o consumo de MS, com o potencial de agravar a queda de consumo nas últimas duas semanas de gestação. Quando a dieta original apresenta um balanço cátion-aniônico (BCA) superior a 250 mEq/kg de MS será difícil corrigi-la

apenas com a adição de sais aniônicos sem afetar sua palatabilidade e seu consumo pelas vacas. (ESNAOLA, 2014).

Em um estudo na Suíça, a redução DCAD de 514 para 195 mEq/kg de matéria seca com a adição de feno com baixa concentração de K (13,4 g/kg de MS) no pré-parto obteve um incremento no consumo de ração após o parto, e aparentemente teve efeito positivo na homeostase de Ca e P no início da lactação, em vacas alimentadas predominantemente a pasto. (Rérat *et al.*, 2009). Outra pesquisa que avaliou o efeito de duas dietas: uma com DCAD de + 330,5 mEq/kg MS e outra com – 128,5 mEq/kg MS, demonstrou uma incidência de 47% de HP na primeira contra 0% na segunda. (RODRIGUES, 2004).

Vacas alimentadas com dieta com DCAD negativo reduz a hipocalcemia clínica em 23,1%, além de reduzir drasticamente a incidência e o risco de hipocalcemia subclínica. Tais efeitos foram observados nas primeiras 48 a 72 horas após o parto. Dieta com DCAD negativo no período seco da vaca demonstra melhorar a atividade fagocítica, e intensidade de explosão oxidativa dos neutrófilos em todos os animais após o parto. (MARTINEZ *et al.*, 2015).

Esta técnica aplicada à nutrição de bovinos leiteiros requer estudos complementares e aplicáveis à nossa realidade, uma vez que “é difícil à obtenção de dados referentes à incidência de paresia parturiente no Brasil, pois este problema só ocorre em lactações acima de 3000 kg” (Aroeira, 1993), ou seja, rebanhos de alta produção, e a grande maioria dos trabalhos publicados são oriundos desses rebanhos, em países com características de manejo próprio e diferentes das encontradas na média dos rebanhos brasileiros. (FIGUEIREDO *et al.*, 2014).

3.5.3.1.HIPOCALCEMIA E A RELAÇÃO DO BALANÇO CÁTION ANIÔNICO DA DIETA

Além das descobertas dos macro e microminerais essenciais, ao funcionamento do organismo animal, tendo em vista a relação entre os cátions e ânions presentes em uma determinada dieta, auxiliando nos processos metabólicos do animal em uma determinada fase de produção. Desta forma, as dietas aniônicas e catiônicas têm sido pesquisadas e utilizadas na produção animal, principalmente na alimentação de vacas no pré-parto, categoria animal, frequentemente negligenciada pelos produtores, porque não

estão produzindo leite e conseqüentemente não contribuem diretamente no lucro líquido da propriedade. (FIGUEIREDO *et al.*, 2014).

Um dos fatores determinantes da ocorrência da hipocalcemia em vacas leiteiras é a utilização de dietas catiônicas na fase de pré-parto. Dietas elevadas em cátions no pré-parto, especialmente potássio (K⁺⁺), sódio (Na⁺⁺), cálcio (Ca⁺⁺) e magnésio (Mg⁺⁺) causam disparidade de cargas elétricas nos fluidos corporais, prevalecendo o número de cátions em relação aos ânions. Para restabelecer a eletroneutralidade celular, cargas positivas, na forma de (H⁺), devem ser perdidas a partir do compartimento sanguíneo. Essa condição gera, no animal, um estado de ligeira alcalose metabólica. (DEGARIS, 2007; GOFF, 2008).

A conformação do receptor do paratormônio é alterada durante o processo de alcalose metabólica, tornando os tecidos menos sensíveis a este hormônio. A falta de resposta do tecido ósseo ao paratormônio impede a utilização eficaz do cálcio através da reabsorção osteoclástica. Os rins também ficam ineficientes na resposta ao paratormônio, causando também redução da absorção renal de cálcio e da produção de 1,25-dihidroxitamina D que é responsável pela absorção intestinal de cálcio proveniente da dieta (Goff, 2007). Essas alterações fisiológicas podem caracterizar nos animais um quadro de hipocalcemia subclínica ou clínica. (SOUZA; SOUZA, 2013).

Dentre os minerais com carga positiva, o potássio, nas condições de Brasil, assume grande importância, uma vez que é o principal cátion da dieta pré-parto. Nas forragens tropicais, principalmente em pastagens adubadas, suas concentrações são altas, o que pode predispor os animais à alcalose metabólica e, por consequência, hipocalcemia. (SOUZA; SOUZA, 2013).

Uma alternativa que vem sendo usada é o balanço da dieta de vacas e novilhas no pré-parto com cátions e ânions. A dieta aniônica provoca acidose metabólica moderada, que, por sua vez, aumenta a capacidade de resposta dos tecidos aos estímulos do hormônio PTH (Goff *et al.*, 1991) e aumenta o fluxo de Ca através do pool de Ca trocável (Takagi; Block, 1991), habilitando a vaca a manter os níveis de Ca normal durante a parição. (SOUZA; SOUZA, 2013).

O valor do balanço da diferença cátion-aniônica (BDCA) deve ficar entre -100 e -150 mEq/kg de matéria seca (MS) para a manutenção da concentração plasmática de Ca dentro dos limites normais. (MOORE *et al.*, 2000).

O BDCA é determinado pelo balanço entre os cátions fixos totais (biodisponíveis e não metabolizáveis) e os ânions fixos totais presentes na dieta (Wang *et al.*, 1996). Os minerais, sódio (Na), potássio (K), cloro (Cl) e enxofre (S) têm sido utilizados no cálculo do BDCA porque sua importância no metabolismo está associada à sua participação no balanço osmótico, ácido-básico e no mecanismo de bombeamento e integridade de membranas. (BLOCK, 1994).

3.5.3.2.MECANISMO DE AÇÃO DAS DIETAS ANIÔNICAS

Os mecanismos de ação das dietas aniônicas ainda não foram completamente elucidados, mas as evidências são fortes que, ao se fornecer uma dieta com alta quantidade de ânions em relação a cátions, a vaca apresenta uma discreta diminuição do pH sanguíneo sem causar sérios problemas fisiológicos ao animal pelo fato do pH sanguíneo ser tamponado pelos pulmões e os rins. (BLOCK, 1994).

As dietas aniônicas atuam na melhora da homeostase do cálcio por estimular o organismo do animal a trabalhar para manter a neutralidade elétrica, sendo assim lança mão do equilíbrio entre os cátions como H^+ , K, Na + e ânions como cloro (Cl), sulfato (SO_4) e HCO_3 . Desta forma, ao se fornecer dietas para vacas com DCAD negativo no final da gestação, elevam-se as concentrações intestinais de Cl e SO_4 , estes ânions em excesso aos cátions após absorvidos são equilibrados com os cátions presentes no do organismo animal e aqueles ânions sendo absorvidos, promovem a manutenção da neutralidade elétrica, através da excreção de HCO_3 da corrente sanguínea para o lúmen intestinal. Com o aumento de ânions na dieta e posteriormente absorção intestinal dos mesmos, o bicarbonato é direcionado para o intestino e promove a termoneutralidade, e redução do pH sanguíneo. (BLOCK, 1994).

Diminuindo as concentrações sanguíneas de HCO_3 ocorre uma leve queda no pH sanguíneo, com isto vários mecanismos fisiológicos passam a ser mais ativos, e todos eles levando a um aumento nas concentrações sanguíneas de cálcio, entre eles podemos destacar: (FIGUEIREDO *et al.*, 2014).

1 - Aumento na excreção de HCO_3 :

- A partir dos ossos, objetivando compensar o dreno bicarbonato para o intestino, com isso cálcio também passa a ser liberado na circulação, disponibilizando cálcio para a glândula mamária. (BLOCK, 1994);

2 - Aumento na atividade de vitamina D e PTH:

- Mobilizando cálcio para a circulação, pois a produção renal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ é um processo enzimático sensível ao pH e qualquer mudança no pH intracelular alteraria a atividade enzimática. É possível que um excesso de ânions favoreça um pH intracelular favorável a síntese das enzimas. (GAYNOR *et al.*, 1989).

Além de evitar problemas com o metabolismo do cálcio, as dietas aniônicas indiretamente afetam outras variáveis produtivas no sistema de produção leiteira. Alguns autores (Beede *et al.*, 1991) verificaram que ao se fornecer dietas com maiores proporções de ânions em relação a cátions, observaram um aumento na ingestão de matéria seca pós-parto, com isso reduziu a intensidade do balanço energético negativo, isto favoreceu as variáveis reprodutivas, tais como, taxa de concepção e dias abertos (Tabela 5). (FIGUEIREDO *et al.*, 2014).

Tabela 5: Efeito da suplementação com sais aniônicos no pré-parto na reprodução em vacas leiteiras.

Autor	DCAD*	Taxas de doenças			Reprodução		Produção	
	mEq/kg*	FLC(%) ¹	FLS(%) ²	RP(%) ³	TP(%) ⁴	DA(%) ⁵	de leite Kg/305dias	
BEEDE	-250	4	19	ns*	71	124	9376	
<i>et al.</i> , (1991)	+50	9	50	ns*	54	138	9049	

*DCAD = Diferença cátion-aniônica da dieta. *mEq/kg = miliequivalente por quilogramas.

¹Febre do leite clínica, ²Febre do leite subclínica, ³Retenção de placenta, ⁴Taxa de prenhez,

⁵Dias abertos. *ns = não significativo.

Segundo os estudos de Beede *et al.*, (1991), mostrados na tabela 5, na dieta aniônica (de -250 miliequivalentes por quilogramas), a porcentagem (%) de animais do rebanho acometidos pela febre do leite clínica e subclínica foi menos que a metade da % de animais que apresentaram esses mesmos distúrbios com a alimentação de uma dieta catiônica (de +50 miliequivalentes por quilograma), com dados não significativos

apenas na porcentagem de retenção de placenta. A dieta aniônica também proporcionou melhora em dados reprodutivos importantes como a taxa de prenhez (quantidade de vacas que ficaram prenhes em relação à quantidade de vacas aptas a ficarem prenhes) e dias abertos (ou período de serviço, número de dias entre o parto e a próxima cobertura de sucesso, ou seja, uma nova gestação), além de um aumento de mais de 300kg de leite durante uma lactação (305 dias/10 meses).

Seguindo as recomendações do NRC (1989) para Na, K, Cl e S na alimentação de vacas secas pré-parto, obteremos uma dieta com o DCAD de + 5,4 mEq/100 g de MS. Entretanto, raramente as dietas apresentariam a diferença cátion aniônica de + 5,39 mEq/100 g de MS, isto por que as forragens utilizadas para alimentar vacas no pré-parto apresentam altas concentrações de potássio (1 a 2 % da MS) e desta forma o DCAD em condições práticas varia de +10 a +35 mEq/100 g de MS. (FIGUEIREDO *et al.*, 2014).

Cátions, como Na e o K, são **alcalogênicos**. A alcalose é um importante fator na etiologia da febre do leite, e, portanto, é fundamental impedir a alcalose metabólica no pré-parto. Ânions, como o Cl e o S são **acidogênicos**. Dietas acidogênicas tendem a prevenir a HP, pois produzem acidose metabólica, que facilita a reabsorção óssea e a absorção intestinal de cálcio. No entanto, dietas excessivamente aniônicas deprimem o apetite e podem determinar o surgimento da doença do fígado gordo após o parto. (FIGUEIREDO *et al.*, 2014; MONTEIRO, 2016).

O uso de sais aniônicos é mais eficiente em dietas completas. O uso de sulfatos influencia menos o consumo de matéria seca que o uso de cloretos, que são menos aceitáveis pelos animais. Uma dieta positivamente balanceada favorece vacas em produção e com altos níveis de produção de leite. Ao adotar o uso de sais aniônicos é fundamental monitorar o pH da urina, principalmente na última semana antes do parto, prática muito efetiva para avaliar a eficiência do uso da técnica. (MONTEIRO, 2016).

A concentração normal de cálcio sanguíneo é mantida entre 8,5 a 11,5 mg/dl. No entanto, quando ocorre hipocalcemia subclínica, esta concentração varia entre 5,5 e 8,0 mg/dl, sendo que valores inferiores a 5,5 mg/dl correspondem a forma clínica (Goff, 2008). Vacas com hipocalcemia tornam-se predispostas a outras patologias, como a cetose, retenção de placenta, prolapso de útero, deslocamento de abomaso, mastite, além de baixo desempenho produtivo e reprodutivo. (SOUZA; SOUZA, 2013).

3.5.3.3.HOMEOSTASE ÁCIDO BASE

O equilíbrio ácido-básico no organismo animal é um mecanismo complexo, mediado por uma série de elementos químicos, que quando em excesso ou deficiência, desencadeiam reações orgânicas no sentido de compensar as alterações ocorridas. (Schafhäuser Júnior, 2006). Homeostase ácido base refere-se à tendência que o animal apresenta de manter uma concentração constante de prótons H^+ , no meio intra e extracelular. Quando em homeostase, o balanço externo de prótons será zero, já que a formação estará em equilíbrio com a excreção. (FIGUEIREDO *et al.*, 2014).

Os principais elementos envolvidos nesse equilíbrio são os cátions Sódio (Na), Potássio (K) e Magnésio (Mg), e os ânions Cloro (Cl), bicarbonato (HCO_3^-) e ainda, em nível intracelular, o fosfato dibásico ($H_2PO_4^{--}$) e algumas proteínas. O Na e Cl contribuem principalmente para a pressão osmótica do plasma, enquanto que o Mg, proteínas e fosfatos contribuem para a pressão osmótica do fluído intracelular. Os rins são responsáveis pela manutenção do equilíbrio ácido-básico e eletrolítico, devido à reabsorção seletiva e secreção de determinados íons. (BLOCK, 1994; GONZÁLEZ; SILVA, 1999).

O íon hidrogênio (prótons não existem na forma livre, mas hidratados, formando (H_3O^+) liga-se com outras moléculas, especialmente proteínas, alterando a sua configuração. Isto resulta em mudanças estruturais, as quais, entre outras coisas, alteram a atividade catalítica das enzimas, os processos de transportes, as propriedades contráteis dos músculos e oxigenação dos tecidos (Patience *et al.*, 1987). Outros íons estão envolvidos e podem ser trocados, dependendo de sua concentração plasmática e das variações de pH no sangue. (BLOCK, 1994).

Isto mostra porque os animais toleram somente pequenas alterações de pH nos tecidos e no sangue. Pequenas alterações no equilíbrio ácido-básico e eletrolítico podem levar a um quadro de acidose ou alcalose e para que não sofra alterações, os próprios mecanismos de compensação do organismo lançam mão de substâncias capazes de agir como ácidos ou bases (tampões, que são capazes de receber ou doar H^+), de acordo com essas condições causadas, em determinado momento. (SCHAFHÄUSER JÚNIOR, 2006; FIGUEIREDO *et al.*, 2014).

É importante evitar a alcalose metabólica, o sangue de vacas de leite é alcalino devido às concentrações de cátions da dieta, especialmente o potássio. Cátions são

minerais com um resultado positivo de carga e incluem o potássio, sódio, cálcio e magnésio (NRC, 2001). O Ca e o Mg possuem poder alcalinizante, porém, são pouco absorvidos por vacas secas, devido a isso não são fortes agentes alcalinizantes das dietas. Assim se houver uma alta concentração de K e Na, e não houver concentrações ideais de cálcio para neutralizar a alcalinidade do sangue esse animal estará susceptível a febre do leite. (FIGUEIREDO *et al.*, 2014).

A principal fonte de ácido no organismo é o ácido carbônico. Sua função metabólica é essencial, pois se trata de um excelente tampão, onde encontrasse na forma de ácido (H_2CO_3), ou na forma de sua base conjugada (HCO_3^-). A relação entre ácido carbônico e bicarbonato (1:20), é a principal responsável pela manutenção do equilíbrio ácido-básico do organismo. Existem outros tampões que colaboram no processo, como as proteínas, sais de ácidos orgânicos, sulfatos e fosfatos. (DUKES, 1988).

A técnica de controlar o balanço iônico da dieta de animais domésticos ainda causa alguma confusão entre técnicos e produtores, para efeito de cálculo do balanço cátion-aniônico da dieta (BCAD), são considerados apenas alguns cátions e ânions, aqueles que se considera serem mais importantes pela sua atividade em nível celular e plasmático. (SCHAFHÄUSER JÚNIOR, 2006).

3.6. TRATAMENTO

O tratamento da febre do leite consiste na reposição imediata de cálcio para o organismo animal, que se restabelecerá, interrompendo os espasmos e permitindo a sua retomada ao status sanitário saudável. É comum os animais apresentarem melhora imediata após a administração de doses dos fármacos a base de cálcio pelas vias, sendo a intravenosa considerada o tratamento padrão e a mais utilizada pelos profissionais, por ter ação mais rápida. Entretanto, alguns animais podem não responder ao tratamento, caso a velocidade da aplicação do cálcio seja alta, induz a um excesso dele no sangue e constitui perigo para o animal. (OLIVEIRA *et al.*, 2006; HIGUTI; RESENDE, 2006; BLANC *et al.*, 2014; SPINOSA, 2017).

A intervenção terapêutica intravenosa de cálcio é indicada nos quadros de hipocalcemia em pacientes que apresentam sinais clínicos de hipocalcemia aguda e grave ou quando é mensurada concentração de cálcio sérico total inferior a 7,5 mg/dL. (RADOSTITS *et al.*, 2006).

O glucoconato de cálcio assim como o borogluconato de cálcio são os fármacos mais usados pelo tratamento endovenoso pelo o fato dos mesmos serem eficientes em relação à ação de resposta, além de apresentar menores reações adversas e também por serem os fármacos mais encontrados no mercado atualmente. O gluconato de cálcio, pode ser administrado por via intravenosa na dose de 1 grama para cada 50 kg de peso vivo em apresentação de 500 ml. O protocolo terapêutico com o gluconato de cálcio demonstra ser eficaz e eficiente nos casos de hipocalcemia clínica. A aplicação deve ocorrer de forma lenta, em torno de 12 a 15 minutos. (OETZEL, 2012).

O borogluconato de cálcio deve ser administrado em dose de 50 a 100 mL, contendo 2 gramas do gluconato de cálcio por mL. Essas doses podem ser aumentadas em até o dobro ou repetidas 2 a 3 vezes ao dia, em casos graves, (Radostits, 2006). Na necessidade de grande volume de cálcio, aconselha-se a aplicação da metade da dose por via intravenosa e a outra metade por via subcutânea ou intramuscular distribuídas em várias partes do corpo do animal. A administração de borogluconato de cálcio deve ser feita de forma lenta entre 10-20 minutos, para não causar efeito cardiotoxico nos animais. (GOFF 2008; OETZEL; MILLER, 2012).

Em torno de 75 a 85% dos casos de febre do leite respondem ao tratamento tradicional, porém 15 a 25% das vacas podem apresentar complicações com outras condições. Alguns autores relatam que até 25 a 40% das vacas leiteiras responsivas à positivamente às terapias endovenosas com gluconato de cálcio, podem apresentar recidivas dentro de 12 a 48 horas. Neste caso, pode-se administrar cálcio por via oral logo após a administração de cálcio intravenoso no objetivo de minimizar o risco de hipocalcemia recidivas. (GOFF, 1999).

A via subcutânea também pode ser empregada em tratamento com cálcio em animais manifestando os primeiros sinais clínicos da hipocalcemia e é mais segura para vacas com indícios de alterações na frequência cardíaca, já que é menos danosa com relação aos efeitos cardiotoxicos do cálcio. Algumas limitações são consideradas, destacando-se a velocidade de absorção que é baixa e deve-se evitar como terapia única. (Oliveira *et al.*, 2006; Spinosa, 2017). Na prática terapêutica, aplicação de 50% da dose por via intravenosa e a outra metade por via subcutânea, é capaz de responder de forma satisfatória em crises de hipocalcemia. (RADOSTITS *et al.*, 2002).

A administração por via oral de sais de cálcio ou cloreto de cálcio por como uma alternativa de suporte adicional na terapia parenteral com gluconato de cálcio ou

borogluconato de cálcio, quando manipulada com o objetivo de elevar os níveis de séricos cálcios, podem ajudar na recuperação e na prevenção de hipocalcemia redicivante. (SMIHT *et al.*, 2006). Entretanto, doses de cálcio por via oral como sais de cloreto e sulfato nos primeiros dias após o parto, devem ser evitadas em fêmea primíparas, sendo usadas apenas em vacas com risco de hipocalcemia clínica. (MARTINEZ *et al.*, 2016).

Injeções de vitamina D sintética (semelhante à vitamina D natural), no músculo ou na veia, em dose de um micrograma por quilo de peso vivo, rapidamente estimulam a absorção intestinal de cálcio e fósforo, bem como a utilização de cálcio presente nos ossos pelo organismo, com conseqüente aumento das concentrações destes minerais no sangue. (Oliveira *et al.*, 2006). Outra medida importante a ser tomada é a separação dos filhotes de sua mãe. O estímulo da mamada e a perda de cálcio pelo leite aumentam ainda mais a hipocalcemia, favorecendo a manutenção do quadro e a chance de reincidências. (RODRIGUES, 2004).

3.7.IMPACTO ECONÔMICO DA HIPOCALCEMIA NA CRIAÇÃO DO GADO LEITEIRO

A doença causa importantes perdas econômicas nas explorações leiteiras de todo o mundo, fundamentalmente por causa do custo dos tratamentos, das mortes (15 a 30% dos animais são refratários a uma ou duas aplicações parenterais de borogliconato de Ca) e das complicações secundárias como atonia ruminal, falta de apetite, mastite clínica, retenção de placenta, metrite, degeneração e necrose das células musculares (em especial membros posteriores), pneumonia por aspiração, etc. (CURTIS *et al.*, 1983).

As maiores perdas são relacionadas às complicações associadas à febre do leite, acarretando ainda mais prejuízos do que com a própria enfermidade. (OLIVEIRA *et al.*, 2006).

Nos Estados Unidos, cada caso clínico de vaca caída por hipocalcemia custa US\$ 334 (Rebhun, 1995) e no Reino Unido US\$ 352 (Universidade de Reading, 1996). Estudos epidemiológicos realizados pela Universidade de Cornell nos Estados Unidos da America (EUA) demonstram que as vacas com hipocalcemia clínica podem ter alterações do trato reprodutivo ao parto e tem 3,1 vezes mais probabilidades de sofrer prolapso uterino (expulsão da “madre”); 5,4 vezes mais chances de desenvolver mastite

clínica, principalmente devido à permanência do animal deitado; distocias (partos complicados) aumentam em 7,2 vezes sua ocorrência nos casos em que vacas desenvolvem HP e a retenção de placenta pode aumentar em 5,7 vezes nesses animais, em comparação as vacas saudáveis. (CURTIS *et al.*, 1983; RODRIGUES, 2004; OLIVEIRA *et al.*, 2006).

A ocorrência dessas doenças esta associada a significativos prejuízos na atividade leiteira, mas geralmente o produtor não percebe o impacto negativo ate que se tornem evidentes, com apresentação de vários casos clínicos. (Markusfeld, 1990; Guard, 1996). No entanto, as perdas iniciam-se logo que uma vaca recém-parida desenvolve um problema sub-clínico, persistindo ate que seja diagnosticado. Além disso, o segundo estágio do parto também pode ser retardado, o que não é esperado em uma vaca adulta. (COELHO, 2004; RODRIGUES, 2004).

Os custos do tratamento com a febre do leite são relativamente baixos e de fácil resolução, porem os maiores prejuízos são em decorrência das complicações já citadas acima, as outras enfermidades metabólicas associadas. Os prejuízos ocasionados pela ocorrência de doenças do periparto estão relacionados aos gastos com medicamentos, assistência veterinária, diminuição da produção de leite e problemas reprodutivos, dentre outros. (Guard, 1996; Oliveira *et al.*, 2006). Pesquisas realizadas em Cornell (EUA) destacam que animais acometidos por distúrbios metabólicos perdem o equivalente a R\$520,00 apenas nos primeiros 30 dias da lactação, considerando apenas a redução da produção de leite (Guard, 2000). Holcomb *et al.*, (2001) destacam que a ocorrência dessas enfermidades pode diminuir o pico de produção de leite em 5 a 10 kg de leite ao dia, totalizando 1.000 a 2.000 kg de leite a menos na lactação. Mas infelizmente, os prejuízos não param por ai, pois as doenças afetam também os índices reprodutivos e a taxa de descarte do plantel e ainda pode ocorrer uma redução na vida útil desse animal de 3 a 4 anos. (COELHO, 2004; RODRIGUES, 2004).

Também tem sido demonstrado que animais com HP clinica aguda recuperados por tratamentos oportunos, e ainda aqueles que não caem (hipocalcemia subclinica) produzem 5-10% menos de leite nessa lactação (Block, 1988). Alem do mais, devem calcular-se as perdas indiretas, como não poder usar pastagens de leguminosas (e/ou silagens e fenos) durante as ultimas semanas de gestação, devido a seu alto teor de Ca e K, quando poderiam ser os alimentos disponíveis à menor custo de matéria seca (MS). (COBERLLINI, 1998).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A atividade leiteira atualmente, com avanços tecnológicos, genéticos, nutricionais e de manejo atingiu altos níveis de produtividade, com rebanhos chegando a produzir mais de 12.000 kg de leite por lactação, na média, o que torna as chamadas doenças de produção cada vez mais presentes. O organismo dessas vacas no periparto, que é o período mais crítico da produção, muitas vezes não consegue manter a homeostase, pela alta demanda de minerais e velocidade que os mesmos são requeridos, acarretando no desequilíbrio e trazendo a doença (hipocalcemia).

A Hipocalcemia Puerperal, popularmente conhecida como Febre do leite, febre vitular ou mal da vaca caída é uma doença metabólica/nutricional de grande importância para os rebanhos de alta produção leiteira, pois acomete os animais na fase de transição que é o período de maior vulnerabilidade das vacas. É muito comum a doença em sua fase subclínica atingir boa parte do rebanho, por fatores individuais como idade avançada, animais que já foram acometidos pela enfermidade ou de manejo nutricional inadequado.

Somado a isso, outro fator de extrema preocupação são as doenças associadas, pois os animais com hipocalcemia subclínica não apresentam sintomas, mas ficam frágeis imunologicamente, o que pode acarretar em inúmeras complicações nos períodos de pré e pós-parto, com aumento da incidência de enfermidades como distocia, mastite, prolapso do útero, deslocamento do abomaso e outras patologias que, além de diminuir o rendimento de leite e a própria vida produtiva da vaca, aumenta e antecipa a taxa de descarte podendo inviabilizar economicamente a atividade leiteira de um rebanho.

Tendo em vista tudo isso, pode trazer muito prejuízo econômico aos produtores, tanto pelas reduções de produtividade e de vida útil, como pelos tratamentos dos diversos problemas que os animais podem desenvolver. Grande parte não dá a devida importância para com os animais no período seco, etapa que as vacas estão em gestação, mas sem dar lucros efetivos para as propriedades. Porém pesquisas vem mostrando que medidas preventivas e de controle nessa etapa são muito mais eficientes e compensatórias economicamente que os tratamentos. Suplementação nas doses certas de cálcio e vitamina D e principalmente dietas aniônicas nessa fase deixam as vacas mais

fortes e saudáveis, evitam a hipocalcemia clínica e conseqüentemente outras doenças associadas, além de aumentar a produtividade na lactação.

5.RESUMO

HIPOCALCEMIA EM VACAS LEITEIRAS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Nesta revisão bibliográfica foram abordados os temas de maior relevância sobre hipocalcemia em vacas leiteiras, os animais mais acometidos pela doença, principalmente por sua alta produção de leite. Para isso, foram consultados diversos meios confiáveis de informação, como revistas especializadas em produção animal (nacionais e internacionais), revistas de divulgação, boletins técnicos, teses, dissertações, anais de congressos e simpósios, sites e livros especializados em pecuária leiteira. Com base nesses informes, foi possível elucidar o conceito da doença, bem como suas fases e o metabolismo do animal durante a gestação, além de discorrer sobre os principais fatores que influenciam o surgimento da enfermidade. Num cenário em que a vaca apresenta hipocalcemia, visto que o sistema imunológico fica enfraquecido, e o animal se torna uma porta de entrada para outras doenças associadas. Caso diagnosticado num estágio inicial, o tratamento é simples e de custo acessível, porém requer prática e conhecimento de manejo por parte dos profissionais que cuidam do rebanho, pois nas fases iniciais os animais não apresentam sinais físicos. Por se tratar do período mais crítico, final da gestação e início da lactação (pré-parto e pós-parto), e pelo fato de animais muito debilitados por esta e pelas outras doenças trazerem muitos prejuízos econômicos ao produtor, o mais seguro e recomendado, são a utilização das estratégias de prevenção, que além de diminuir eficientemente a incidência da hipocalcemia no rebanho, ainda contribuem para uma boa produção de leite durante a lactação. Por todos esses motivos, é importante conhecer sobre a doença e sua prevenção, pois animais saudáveis produzem mais e com uma melhor qualidade.

Palavras-chave: Bovino, Produção, Leite, Pré-parto, Prevenção.

6.SUMMARY

HYPOCALCEMIA IN DAIRY COWS: BIBLIOGRAPHIC REVIEW

In this literature review, the most relevant topics about hypocalcemia in dairy cows, the animals most affected by the disease, were addressed, mainly due to their high milk production. For this, several reliable means of information were consulted, such as journals specialized in animal production (national and international), publicity journals, technical bulletins, theses, dissertations, conference proceedings and symposia, websites and books specialized in dairy farming. Based on these reports, it was possible to elucidate the concept of the disease, as well as its phases and the animal's metabolism during pregnancy, besides discussing the main factors that influence the onset of the disease. In a scenario where the cow has hypocalcemia, as the immune system is weakened, and the animal becomes a gateway to other associated diseases. If diagnosed at an early stage, the treatment is simple and affordable, but requires practice and management knowledge by professionals who take care of the herd, because in the early stages the animals do not show physical signs. Because it is the most critical period, end of pregnancy and beginning of lactation (prepartum and postpartum), and because animals very debilitated by this and other diseases bring much economic damage to the producer, the safest and recommended , are the use of prevention strategies, which in addition to efficiently reducing the incidence of hypocalcemia in the herd, also contribute to a good milk production during lactation. For all these reasons, it is important to know about the disease and its prevention, as healthy animals produce more and with better quality.

Keywords: Bovine, Production, Milk, Prepartum, Prevention.

7.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, Jr. B.R.; RODRIGUES, R.L. **Influência da atividade física e da ingestão de cálcio na osteoporose.** Motriz, v. 3, p. 50-55, 1997.
- AROEIRA, L.J.M. **Distúrbios metabólicos de vacas de alta produção.** (In: *Mini simpósio do colégio brasileiro de nutrição animal*). Anais, Valinhos, p. 51-70, 1993.
- BARRÊTO Jr, R.A.; MINERVINO, A.H.H.; RODRIGUES, F.A.M.L.; MEIRA JÚNIOR, E.B.S.; FERREIRA, R.N.F.; LIMA, A.S.; MORI, C.S.; BARROS, I.O.; ORTOLANI, E.L. **Avaliação do quadro clínico e perfil bioquímico de bovinos durante indução e tratamento de hipocalcemia.** Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science, v. 48, n. 3, p. 192-199, 2011.
- BASTOS, A.V. **Níveis séricos de cálcio, fósforo e magnésio em vacas leiteiras com suplementação de sal mineral em alimento atrativo ou ad libitum.** Monografia (graduação), Universidade de Brasília, Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, 2014.
- BEEDE, D.K.; WANG, C.; DONOVAN, G.A.; ARCHBALD, L.F.; SANCHEZ, W.K. **Dietary cation-anion difference electrolyte balance in late pregnancy.** (In: *Florida Dairy Production Conference Proceedings*). Gainesville: University of Florida, p. 1-6, 1991.
- BERCHIELLI, T.T.; PIRES, A.V.; OLIVEIRA, S.G. **Nutrição de Ruminantes.** (ed. 2). Jaboticabal, Funep, p. 616, 2011.
- BISINOTTO, R.S.; GRECO, L.F.; RIBEIRO, E.S.; MARTINEZ, N.; LIMA, F.S.; STAPLES, C.R.; SANTOS, J.E.P. **Influences of nutrition and metabolism on fertility of dairy cows.** Animal Reproduction, v. 9, n. 3, p. 260–272, 2012.
- BLOCK, E. **Manipulation of Dietary Cation-Anion Difference on Nutritionally Related Production Diseases, Productivity, and Metabolic Responses of Dairy Cows.** Journal of Dairy Science, v. 77, n. 5, p. 1437-1450, 1994.
- BLOCK, E. **The reponse to the balance of mayor minerals by the dairy cow,** (In: *Carnsworthy, P.C.*). (Ed. *Nutrition and Loctation in the Dairy Cow*). Butterworths, London, p. 119-134, 1988.
- BRUNO, R.G.S. **Nutrition and Reproduction in Modern Dairy Cows.** p. 51–56, 2010.

- COELHO, K.O. **Impacto dos eventos ocorridos antes e após o parto sobre o desempenho produtivo e reprodutivo na lactação atual e na posterior de vacas holandesas.** Dissertação (Mestrado), Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”, Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2004.
- CORBELLINI, C.N.; MANGONI, A.; PATALAGOITY, J.F.; CERUTTI DE MATOS, A. **A Tetania Hipomagnesémica em Bovinos.** *Boletim Informativo (Serie Técnica)*. Argentina, n. 23, p. 1-8, 1992.
- CORBELLINI, C.N.; GONZÁLEZ, J.O.J.; OSPINA, F.H.D.; BARCELLOS, H.P. **Etiopatogenia e controle da hipocalcemia e hipomagnesemia em vacas leiteiras.** (Ed. *Seminário Internacional sobre deficiências Minerais em Ruminantes*). Anais, Porto Alegre: [s.n.],. 1998.
- CURTIS, C.R.; ERB, H.N.; SNIFFEN, C.J.; SMITH, R.D.; POWERS, P.A.; SMITH, M.C.; WHITE, M.E.; HILLMAN, R.B.; PEARSON, E.J. **Association of Parturient Hypocalcemia With Eight Periparturient Disorders in Holstein Cows.** *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 183, p. 559-561, 1983.
- D. JÚNIOR, A.M. **Como preparar a vaca para o parto.** (In: *II Simpósio Regional de Bovinocultura de leite*). Bright Science. Brighter Living. DSM, Tortuga, Guarapuava, Pr. p. 62, 2017.
- DUKES, M.F. **Fisiologia dos animais domésticos.** Guanabara, (ed. 10), p. 199, 1988.
- EDDY, R.G.; ANDREWS, A.H.; BLOWEY, R.W.; BOYD, H. **Major Metabolic Disorders.** *Bovine Medicine Diseases and Husbandry of Cattle. (Second Ed.)* [S.l: s.n.], p. 781-803, 1999.
- ESNAOLA, G.S. **Relação entre hipocalcemia subclínica e indicadores energéticos na apresentação de afecções uterinas e da glândula mamaria no periparto de vacas leiteiras.** Dissertação (Mestrado), Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Faculdade de Veterinária, 2016.
- FLEISHER, P.; HOEDEMARKER, M.; METZNER, M. *et al.*, **Clinical disorders in Holstein cows.** Incidence and association among lactation risk factors. *Acta Veterinária*, v. 70, n. 2, p. 157-165, 2001.
- FIGUEIREDO, C.B.; SANTANA JÚNIOR, H.A.; SANTANA, E.O.C.; FERREIRA, A.H.C.; SANTOS MACIEL, M.; OLIVEIRA, Z.F.; CARDOSO, E.S.; DA SILVA, A. **L. Balanço Cátion Aniônico e Febre do Leite: Implicações na Bovinocultura Leiteira.** *Revista Eletrônica Nutrime*, v. 11, n. 04, p. 3566-3578, 2014.

- GAYNOR, P.J.; MULLER, F.J.; MILLER, J.K.; RAMSEY, N.; GOFF, J.P.; HORST, R.L. **Parturient hypocalcemia in jersey cows fed alfalfa haylage based diets with different cation to anion rations.** Journal Dairy Science, v. 72, p. 2525-2531, 1989.
- GOFF, J.P.; REINHARDT, T.A.; HORST, R.L. **Enzymes and factors controlling vitamin D metabolism and action in normal and Milk fever cows.** Journal of Dairy Science, v. 74, p. 4022-4029, 1991a.
- GOFF, J.P.; HORST, R.L.; MUELLER, F.J.; MILLER, J.K.; KIESS, G.A.; DOWLEN, H.H. **Addition of chloride to a prepartal diet high in cations increases 1,25-dihydroxyvitamin D response to hipocalcemia, preventing Milk fever.** Journal of Dairy Science, v. 74, p. 3863-3869, 1991b.
- GOFF, J.P.; HORST, R.L. **Calcium salts for treating hipocalcemia: Carrier effects, acid-base balance, and oral versus rectal administration.** Journal of Dairy Science, v. 80, p. 1269-1280, 1995.
- GOFF, J.P.; HORST, R.L.; JARDON, P.W.; BORELLI, C.; WEDAMT, J. **Field Trials of an Oral Calcium Propionate Paste as an Aid to Prevent Milk Fever in Periparturient Dairy Cows.** Journal of Dairy Science, n. 10, p. 378-383, 1996.
- GOFF, J.P. **Pathophysiology of Calcium and Phosphorus Disorders.** National Animal Disease Center, p. 1-16, 2000.
- GOFF, J.P.; RUIZ, R.; HORST, R.L. **Relative Acidifying Activity of Anionic Salts Commonly Used to Prevent Milk Fever.** Journal of Dairy Science, v. 87, n. 5, p. 1245-1255, 2004.
- GOFF, J.P. **Major Advances in Our Understanding of Nutritional Influences on Bovine Health.** Journal of Dairy Science, v. 89, n. 4, p. 1292-1301, 2006a.
- GOFF, J.P. **Macromineral physiology and application to the feeding of the dairy cow for prevention of milk fever and other periparturient mineral disorders.** Animal Feed Science and Technology, v. 126, p. 237-257, 2006b.
- GOFF, J.P. **The monitoring, prevention, and treatment of milk fever and subclinical hypocalcemia in dairy cows.** The Veterinary Journal, v. 176, n. 1, p. 50-57, 2008.
- GOFF, J.P. **Impact of Milk Fever and Hypocalcemia on Reproductive Performance of the Dairy Cow.** Extension, 2011.
- GONZÁLEZ, F.H.D.; SILVA, S.C. **Introdução à Bioquímica Clínica Veterinária.** 1999.

- GUARD, C.L. **Fresh cow problems are costly, culling hurts the most.** Hoard's Dairyman, v. 141, n. 8, 1996.
- GUARD, C.L. **Doenças metabólicas uma abordagem de rebanho.** (In: REBHUN, W. C. *Doenças do gado leiteiro*), Rio de Janeiro, p. 600, 2000.
- HANSEN, S.S.; NORGAARD, P.; PEDERSEN, C.; JORGENSEN, R.J.; MELLAU, L.S.B. **The Effect of Subclinical Hypocalcaemia Induced by Na₂EDTA on the Feed Intake and Chewing Activity of Dairy Cows.** Veterinary Research Communications, v. 27, p. 193-205, 2003.
- HERNANDEZ, L.L. **Simpósio triennial de lactação/bolfa: Serotonina e a regulação do transporte de cálcio em vacas leiteiras.** (ed. 12). Journal of Animal Science, v. 95, p. 5711-5719, 2017.
- HIGUTI, K.D.; RESENDE, M. **Ourofino Saúde Animal: Febre do leite.** OUROFINO, 2011. Disponível em:
<https://www.ourofino.saudeanimal.com/ourofinoemcampo/categoria/artigos/febre-do-leite/#:~:text=A%20febre%20do%20leite%2C%20conhecida,de%20hipocalcemia%20a%20guda%2C%20que%20normalmente>. Acesso em: 15 de março de 2020.
- HOLCOMB, C.S.; VAN HORN, H.H.; HEAD, H.H. *et al.*, **Effects of prepartum dry matter intake and forage percentage on postpartum performance of lactating dairy cows.** Journal of Dairy Science, v. 84, p. 638-643, 2001.
- HORST, R.L.; GOFF, J.P.; REINHARDT, T.A.; BRUXTON, D.R. **Strategies for preventing Milk fever in dairy cattle.** Journal of Dairy Science, v. 79, p. 1169-1180, 1990.
- HORST, R.L.; GOFF, J.P.; REINHARDT, T.A.; BUXTON, D.R. **Strategies for preventing milk fever in dairy cattle.** Journal of Dairy Science, v. 80, n. 7, p. 1269-1280, 1997.
- KIMURA, K.; REINHARDT, T.A.; GOFF, J.P. **Parturition and hypocalcemia blunts calcium signals in immune cells of dairy cattle.** Journal of dairy science, v. 89, n. 7, p. 2588-2595, 2006.
- KINCAID, R. **Changes in the Concentration of Minerals in Blood of Peripartum Cows.** (In: *Mid-South Ruminant Nutrition Conference*). Arlington, p. 1-8, 2008.
- KOCH, G.M.S. **Incidência e Consequências da Hipocalcemia Subclínica no Pós-Parto de Vacas Leiteiras.** Tese de Doutorado, Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária, 2013.

- LEAN, I.J.; DEGARIS, P.J.; MCNEIL, D.M.; BLOCK, E. **Hypocalcemia in Dairy Cows : Meta analysis and Dietary Cation Anion Difference Theory Revisited.** Journal of Dairy Science, v. 89, n. 2, p. 669-684, 2006.
- LEITE, L.C.; ANDRIGUETTO, J.L.A.; PAULA, M.C.; ROCHA, R.M.V. **Diferentes Balanços Catiônicos-Aniônicos da Dieta de Vacas da Raça Holandesa.** Revista Brasileira de Zootecnia, v. 32, n. 5, p. 1259-1265, 2003.
- MARKUSFELD, O. **Periparturiente traits in seven high dairy herds: incidence rates, association with parity, and interrelationships among traits.** Journal of Dairy Science, v. 70, p. 158-164, 1990.
- MARTINEZ, N.; RISCO, C.A.; LIMA, F.S. *et al.*, **Evaluation of peripartal calcium status, energetic profile, and neutrophil function in dairy cows at low or high risk of developing uterine disease.** Journal of Dairy Science, v. 95, n. 12, p. 7158-7172, 2012.
- MARTINEZ, N.; SINEDINO, L.D.P.; BISINOTTO, R.S.; DAETZ, R.; LOPERA, C.; RISCO, C.A.; GALVÃO, K.N.; THATCHER, W.W.; SANTOS, J.E.P. **Effects of oral calcium supplementation on mineral and acid-base status, energy metabolites, and health of postpartum dairy cows.** Journal of Dairy Science, v. 99, n. 10, p. 8397-8416, 2016.
- MATEUS, L.; LOPES DA COSTA, L. **Peripartum blood concentrations of calcium, phosphorus and magnesium in dairy cows with normal puerperium or puerperal endometritis.** Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias, v. 97, p. 35-38, 2002.
- MATOS, E.L.S. **Hipocalcemia em vacas leiteiras.** Monografia (Graduação), Universidade Federal do Recôncavo da Bahia - Centro de Ciências Agrárias Ambientais e Biológicas, 2019.
- MOORE, S.J. *et al.*, **Effects of Altering Dietary Cation-Anion Difference on Calcium and Energy Metabolism in Peripartum Cows.** Journal of Dairy Science, v. 83, p. 2095-2104, 2000.
- MULLIGAN, F.; GRADY, L.O.; RICE, D.; DOHERTY, M. **Production diseases of the transition cow : milk fever and subclinical hypocalcaemia.** n. 12, p. 697-702, 2006.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL - NRC. **Nutrient Requirement of Dairy Cattle.** Washington, D.C., (ed. 6), National Academy of Sciences, 1989.

- NATIONAL RESEARCH COUNCIL - NRC. **Nutrient Requirement of Dairy Cattle**. Washington, D.C., Seven Revi ed. [S.l: s.n.], p. 356, 2001.
- NOGUEIRA, P. **Milk Fever and Low Blood Calcium in Dairy Cows. Part I**. Dairy Briefs, v. 3, n. 1, p. 1-8, 2010.
- OETZEL, G.R. **An Update on Hypocalcemia on Dairy Farms**. p. 80-85, 2011.
- OETZEL, G.R.; MILLER, B.E. **Effect of Oral Calcium Bolus Supplementation on Early Lactation Health and milk yield in commercial dairy herds**. Journal of dairy science, v. 95, n. 12, p. 7051-7065, 2012.
- OETZEL, G.R. **Oral calcium supplementation in peripartum dairy cows**. The Veterinary clinics of North America, Food animal practice, v. 29, p. 447-455, 2013.
- OLIVEIRA, V.M.; AROEIRA, L.J.M.; SILVA, M.R. **Comunicado Técnico 49: Como prevenir a febre do leite em vacas leiteiras**. EMBRAPA, 2006.
- ORTOLANI, E.L.; MARUTA, C.A.; MINERVINO, A.H.H. **Sintomatologia clínica da acidose láctica ruminal, induzida por sacarose, em zebuínos e taurinos**. Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science, v. 46, 2009.
- PATIENCE, J.F.; AUSTIC, R.E.; BOYD, R.D. **Effect of dietary electrolyte balance on growht and acid base satus in swine**. Journal Animal Science, v. 64, p. 457-466, 1987.
- PEEK, S.F.; DIVERS THOMAS, J. **Metabolic Diseases**. (*In Rebhun 's: Diseases of Dairy Cattle*). (ed. 2), p. 590-605, 2008.
- PERNA, R. **Manejo Clínico del Síndrome Vaca caída**. (ed. 2), p. 18, 2009.
- PIRES, A.V. **Distúrbios nutricionais**. (*In: PEIXOTO, A.M.; MOURA, J.C.; FARIA, V.P. Confinamento de bovinos leiteiros*). Piracicaba, FEALQ, p. 267-283, 1993.
- PIZZOL, J.G.; GOMES, L.P.O.; BRAUN, W.; LISBOA, J.A.N.; FLAIBAN, K.K.M.; THALER NETO, A. **Comparação entre vacas puras Holandês e mestiças Holandês x Jersey quanto à sanidade, imunidade e facilidade de parto**. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v. 69, n. 4, p. 955-961, 2017.
- RADOSTITS, O.M.; GAY, C.C.; BLOOD, D.; HIRCHCLIFF, K.W. **Clínica Veterinária: Um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e equinos**. Guanabara Koogan, (ed. 9), 2002.
- RADOTITS O.M. **Parturient paresis (milk fever)**. Veterinary Medicine. Saunders Elsevier, Philadelphia, (ed. 10), p. 1626-1644, 2006.

- REBHUN, W.C. **Diseases of Dairy Cattle**. Williams and Wilkins Media, PA, USA. c. 15, p. 497-502, 1995.
- REBHUN, W.C.; GUARD, C.; RICHARDS, C.M. **Doenças do Gado Leiteiro**. São Paulo, Editora Roca, 2000.
- RÉRAT, M.; PHILIPP, A.; HESS, H.D.; LIESEGANG, A. **Effect of different potassium levels in hay on acid-base status and mineral balance in periparturient dairy cows**. *Journal of Dairy Science*, v. 92, n. 12, p. 6123-6133, 2009.
- RIET-CORREA, F. *et al.*, **Doenças de Ruminantes e Equinos**. (ed. 2). São Paulo, Livraria Varela, p. 426, 2001.
- RISCO, C.A. **Calving related disorders**. (*In: WILCOX, C.J.; VANHORNA, H.H. Large Dairy Herd Management*). IL: Champaign: American Dairy Science Association, p. 193-201, 1992.
- ROCHE, J.R.; BERRY, D.P. Periparturient Climatic, **Animal and Management Factors Influencing the Incidence of Milk Fever in Grazing Systems**. *Journal of Dairy Science*, v. 89, n. 7, p. 2775-2783, 2006.
- RODRIGUES, R. **Distúrbios do metabolismo do cálcio: Hipocalcemia Puerperal e Eclampsia**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2004.
- SANTOS, J.E.P.; SANTOS, F.A.P. **Novas Estratégias no Manejo e Alimentação de Vacas Pré-Parto**. *Animal Production*, p. 1-32, 1998.
- SANTOS, J.E.P.; JUCHEM, S.O.; GALVÃO, K.N.; CERRI, R.L.A. **Transition Cow Management to Reduce Metabolic Diseases and Improve Reproductive Management**. Tulare, California, p. 28-44, 2002.
- SANTOS, J.E.P.; BISINOTTO, R.S.; RIBEIRO, E.S.; LIMA, F.S.; THATCHER, W.W. **Impacts of Metabolism and Nutrition During the Transition Period on Fertility of Dairy Cows**. p. 97-112, 2012.
- SARWAR, M.; ZIA-UL-HASAN.; IQBAL, Z. **Dietary Cation Anion Balance in the Ruminants I- Effects on Milk Fever**. *International Journal of Agriculture & Biology*, v. 2, n. 1-2, p. 151-158, 2000.
- SAUN, R.J.V. **Metabolic and nutritional diseases of the puerperal period**. (*In: YOUNGQUIST, R.S.; THRELFALL, AND W.R. (Eds.). Current Therapy in Large Animal Theriogenology. (Second ed.) St. Louis, Elsevier Inc, p. 355-378, 2007.*
- SCHAFHÄUSER. J.J.R. **Balanço de cátions e ânions em dietas para vacas leiteiras no período de transição**. *Revista da FZVA, Uruguaiana*, v. 13, n. 1, p. 112-127, 2006.

- SILVEIRA, P.A.; FENSTERSEIFER, S.; PEREIRA, R.A.; SCHNEIDER, A.; BIANCHI, I.; CORRÊA, M.N. **Impacto econômico das doenças do periparto de vacas leiteiras**. Núcleo de Pesquisa, Ensino e Extensão em Pecuária (NUPEEC). 2009.
- SMITH, B.P. **Tratado de Medicina Veterinária Interna de Grandes Animais**. (ed. 3). São Paulo, Manole, p. 1784, 2006.
- SMITH, D.R.; KONONOFF, P.J.; KEOWN, J.F. **Dairy Cow Health and Metabolic Disease Relative to Nutritional Factors**. NebGuide, p. 1-4, 2007.
- SOUZA, R.C.; SOUZA, R.C. **Dietas Aniônicas Como Forma de Prevenir Hipocalcemia em Vacas Leiteiras**. Universidade do Leite, Betim, 2013.
- SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNADI, M.M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. (ed. 6), Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, p. 972, 2017.
- TAKAGI, H.; BLOCK, E. **Effects of various dietary cation/anion balances on response to experimentally induced hypocalcemia in sheep**. Journal Dairy Science, v. 74, p. 4215-4224, 1991.
- VIDART, D. **Contenido mineral de recursos forrajeros de zonas templadas**. *Actas Iras. Jornadas Técnicas sobre Nutrición Mineral em Rumiantes*. Fac. Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional Del Noreste, Corrientes, Argentina, p. 1-6, 1996.
- WANG, C.; VÉLEZ, J.S.; RISCO, C.A. **Avanços recentes na prevenção da paresia do parto nas vacas leiteiras**. Compêndio de Educação Continuada, v. 1, p. 63-69, 1996.