

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

**INDICADORES DOS PERFIS METABÓLICOS E NUTRICIONAIS  
PARA VACAS LEITEIRAS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

**JOÃO PAULO FERREIRA NUNES**

JABOTICABAL – SP  
1º Semestre/2022

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

**INDICADORES DOS PERFIS METABÓLICOS E NUTRICIONAIS  
PARA VACAS LEITEIRAS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

**João Paulo Ferreira Nunes**

Orientador: Prof. Dr. Mauro Dal Secco de Oliveira

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

JABOTICABAL – SP  
1º Semestre/2022

N972i Nunes, João Paulo Ferreira  
Indicadores dos Perfis Metabólicos e Nutricionais para Vacas Leiteiras: Revisão Bibliográfica / João Paulo Ferreira Nunes. -- Jaboticabal, 2022  
101 p.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Zootecnia) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal  
Orientador: Mauro Dal Secco de Oliveira

1. Bovino leiteiro. 2. Composição sanguínea. 3. Deficiências nutricionais. 4. Transtornos metabólicos. 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.

DEPARTAMENTO: ZOOTECNIA

## CERTIFICADO

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**TÍTULO:** INDICADORES DOS PERFIS METABÓLICOS E NUTRICIONAIS PARA VACAS LEITEIRAS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

**ACADÊMICO:** JOÃO PAULO FERREIRA NUNES

**CURSO:** Zootecnia

**ORIENTADOR:** Prof. Dr. Mauro Dal Secco De Oliveira

**PERÍODO:** 1º SEMESTRE    **ANO:** 2022

**Aprovado Com Conceito:** A     B     C

**Este trabalho é recomendado para compor a base de dados CAPELO.**

Sim     Não

**Reprovado:**

### BANCA EXAMINADORA:


(Nomes)

(Assinaturas)


**PRESIDENTE:** Prof Dr. Mauro Dal Secco De Oliveira

**MEMBRO:** MSc. Gabriela Bonfá Frezarim

**MEMBRO:** MSc. Leonardo Machestropa Arikawa



Jaboticabal, 30/06/2022

  
**Prof. Dr. Edney Pereira da Silva**  
Chefe do Departamento

Prof. Dr. EDNEY PEREIRA DA SILVA  
Chefe do Departamento de Zootecnia  
Matrícula Nº 422823-6

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Paulo Sérgio Carvalho Nunes e Rosângela Vicentina Ferreira Nunes, os maiores responsáveis por esse momento, os agradeço por tudo o que fizeram/fazem por mim, serei eternamente grato à vocês sempre, e devo tudo o que conquistei graças aos seus esforços, obrigado por serem exemplo e me ensinarem tanta coisa diariamente, vocês são minha base sempre.

As minhas irmãs, Júlia e Mariana, apesar dos momentos conturbados, obrigado por me ajudarem quando preciso e por estarem ao meu lado, agradeço muito a vocês.

A todos os meus familiares, pelo apoio e entusiasmo comigo por trilhar esse caminho, obrigado a todos.

Aos meus amigos de infância, os quais me ajudaram a criar meu caráter e edificar o homem que sou hoje em dia, seria injusto citar nomes aqui por serem muitos, então dedicarei a todos sem exceção.

Aos grandes companheiros de turma, em especial Breno, Pedro Henrique, Vinicius, Lucas, Guilherme, Caio, Davi, José Augusto, Fernanda, Laura, Raissa, Julia, Lívia, Caroline, por todos os bons momentos, risadas, lágrimas, aprendizados e quedas, vocês tornaram o caminho muito mais afável, obrigado!

Aos irmãos que ganhei durante a graduação, Marcos, Ricardo, Otávio, Mateus, Rafael, Carlos, Victor, Ana Cláudia, Bianca e Natália, mesmo não sendo do mesmo curso, compartilhamos momentos inesquecíveis de boas risadas e aprendizados, os levarei para sempre comigo, muito obrigado!

**OBRIGADO!**

## INDÍCE

<b>1.INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>2.OBJETIVO.....</b>	<b>3</b>
<b>3.REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>4</b>
<b>3.1. RELAÇÃO DO DESEMPENHO DE VACAS LEITEIRAS AO LONGO DA VIDA ÚTIL, COM OS INDICADORES METABÓLICOS E NUTRICIONAIS.....</b>	<b>4</b>
<b>3.2. PERFIL METABÓLICO NA NUTRIÇÃO DA VACA LEITEIRA.....</b>	<b>ER</b>
<b>RO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.12</b>	
3.2.1. ALBUMINA.....	14
3.2.2. GLOBULINA.....	17
3.2.3. BILIRRUBINA.....	17
3.2.4. CÁLCIO.....	19
3.2.5. COLESTEROL.....	22
3.2.6. CORPOS CETONICOS.....	25
3.2.7. LIPIDOSE HEPÁTICA.....	26
3.2.8. CREATININA.....	28
3.2.9. FÓSFORO.....	29
3.2.10. SÓDIO.....	31
3.2.11. POTÁSSIO.....	33
3.2.12. GLICOSE.....	35
3.2.13. LACTATO.....	37
3.2.14. LIPÍDIOS TOTAIS.....	37
3.2.15. MAGNÉSIO.....	38
3.2.16. PROTEÍNAS TOTAIS E LIPOPROTEÍNAS.....	39
3.2.17. ÁCIDOS GRAXOS NÃO ESTERIFICADOS (AGNE).....	41
3.2.18. BETA-HIDROXIBUTIRATO (BHBA).....	44
3.2.19. CETOGENESE.....	47

3.2.20. UREIA.....	48
3.2.21. PERFIL ENZIMÁTICO.....	51
3.2.21.1. ASPARTATO AMINOTRANSFERASE (AST).....	54
3.2.21.2. GAMA GLUTAMILTRANSFERASE (GGT).....	57
3.2.21.3. FOSFATASE ALCALINA.....	59
3.2.21.4. CREATINA QUINASE (CK).....	59
3.2.21.5. FATORES DE VARIABILIDADE.....	60
<b>3.3. DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS POR MEIO DO EXAME DE URINA DE VACAS</b>	
<b>LEITEIRAS.....</b>	<b>66</b>
3.3.1. CORPOS CETONICOS.....	67
3.3.2. ÁCIDO METILMALONICO.....	67
3.3.3. AMONIA.....	68
3.3.4. FLÚOR.....	68
3.4. TAXA DE EXCREÇÃO URINÁRIA.....	69
3.4.1. TAXA DE EXCREÇÃO URINÁRIA DE URÉIA.....	70
3.5. ALANTOÍNA E ÁCIDO ÚRICO URINÁRIOS.....	70
<b>4. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>72</b>
<b>5. RESUMO .....</b>	<b>73</b>
<b>6. SUMMARY .....</b>	<b>744</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>75</b>

**LISTA DE TABELAS**

	<b>PÁGINA</b>
<b>Tabela 1</b> –Valores de referência dos parâmetros sanguíneos em ruminantes.....	8
<b>Tabela 2</b> – Valores de referência de ácidos graxos não esterificados para vacas leiteiras no período de transição.....	43
<b>Tabela 3</b> – Valores de referência de $\beta$ -hidroxibutirato para vacas leiteiras no período de transição.....	45
<b>Tabela 4</b> – Parâmetros usados no perfil metabólico de ruminantes.....	49
<b>Tabela 5</b> – Variáveis usadas para avaliar o balanço metabólico de energia em vacas leiteiras.....	51
<b>Tabela 6</b> – Perfis oferecidos pelo Departamento de Patologia Clínica da FMVZ-UNAM.....	66

**LISTA DE FIGURAS**

	<b>PÁGINA</b>
<b>Figura 1</b> – Perfil metabólico na cetose em bovinos.....	25
<b>Figura 2</b> – Perfil metabólico na lipidose hepática em bovinos .....	28

## 1. INTRODUÇÃO

A vaca lactante dentro de um sistema de produção é considerada a categoria animal mais exigente. Muitos produtores promovem a seleção de animais cada vez mais produtivos, o que faz necessário a execução de estudos com a nutrição, para que essa seja cada vez mais aperfeiçoada (MACHADO, 2014).

Os constituintes do soro sanguíneo têm relação direta com a composição química e a digestibilidade dos ingredientes da dieta. A avaliação da composição sanguínea pode ser usada como indicador da saúde da vaca leiteira (Arruda et al., 2008). As variações dos parâmetros sanguíneos de metabólitos como colesterol total, triglicerídeos, High Density Lipoprotein (HDL), Low Density Lipoprotein (LDL), Very Low Density Lipoprotein (VLDL), permite diagnosticar e prevenir transtornos metabólicos, servindo também como indicador do estado nutricional do animal assim permitindo explicar melhor respostas zootécnicas e metabólicas analisadas mediante o fornecimento de lipídeos na dieta de vacas leiteiras (ARRUDA et al., 2008).

O período de transição, compreendido entre as três últimas semanas de gestação e as três primeiras de lactação (Grummer, 1995), é tido como crítico para vacas leiteiras de alta produção, pois é caracterizado pelo balanço energético negativo (BEN) (Scheia et al., 2005). Nesta fase, a ingestão de nutrientes costuma ser insuficiente para prover as demandas energéticas de manutenção e produção (Garrett, 2003). A necessidade nutricional diária aumenta em 30% no final da gestação e em torno de 75% no início da lactação, podendo este déficit energético, persistir por 10 a 12 semanas (González E Silva, 2006). Nestas condições, rotas catabólicas são acionadas para suprir o desequilíbrio energético, aumentando os riscos de doenças metabólicas (MANDEBVU et al., 2003).

Estas mudanças fisiológicas afetam negativamente a saúde e o desempenho produtivo das vacas, sendo marcadas por transformações no perfil metabólico, endócrino e lactogênico. Tais alterações ocorrem gradualmente nos tecidos hepático, adiposo e muscular esquelético, além de influenciarem as secreções e ações de muitos hormônios, envolvidos no parto e lactação. As alterações do estado fisiológico no período seco ocorrem com intuito de preparar o animal para o parto e o subseqüente processo de lactogênese (DRACKLEY, 1999).

Sendo assim, visando melhorar a produção e evitar possíveis problemas metabólicos nas vacas leiteiras, o estudo dos indicadores metabólicos e nutricionais é de suma importância para os produtores e para os próprios animais.

## **2. OBJETIVO**

A presente revisão de literatura teve como objetivo, verificar a importância dos indicadores metabólicos, nutricionais e sanguíneos como referências de monitoramento do manejo dos animais, a fim de proporcionar desempenho produtivo e reprodutivo adequado das vacas leiteiras.

### **3. REVISÃO DA LITERATURA**

Foi realizada uma revisão da literatura que permitiu verificar a importância dos indicadores metabólicos, nutricionais e sanguíneos, como referenciais de monitoramento do manejo dos animais, a fim de garantir melhor eficiência e rapidez no diagnóstico de falhas nutricionais.

Para tal e maior facilidade de abordagem do tema, foram utilizados itens e subitens envolvendo os mais importantes aspectos relacionados com o desempenho produtivo e reprodutivo das vacas leiteiras.

#### **3.1. Relação do desempenho de vacas leiteiras ao longo da vida útil, com os indicadores metabólicos e nutricionais.**

Segundo Alves (2001), as falhas na alimentação dos animais acabam não só por afetar a produtividade do animal, mas também causar transtornos metabólicos, o que acarreta em problemas na fertilidade das vacas.

A maioria dos transtornos metabólicos podem ser detectados mediante de perfis bioquímicos no sangue, nas épocas em que os animais estão susceptíveis, como por exemplo, na época do pós-parto. A aplicação dos metabólicos sanguíneos, levando em conta as características do rebanho, a localização geográfica e o estado fisiológico dos animais, oferece uma importante ferramenta para detectar a tempo alguns distúrbios metabólicos, muitas vezes presentes em forma subclínica, que afetam a saúde, a fertilidade e a capacidade produtiva dos rebanhos (PAYNE e PAYNE, 1987)

Dirksen e Breitner (1993) comentam que os componentes bioquímicos sanguíneos mais comumente determinados no perfil metabólico representam as principais vias

metabólicas do organismo, das quais a glicose, o colesterol e o betahidroxibutirato representam o metabolismo energético; a uréia, a hemoglobulina, as globulinas, a albumina e as proteínas totais representam o metabolismo proteico. Adicionalmente, são estudados metabólitos indicadores do funcionamento hepático, tais como as enzimas aspartato aminotransferase (AST), gama-glutamiltransferase (GGT) e glutamato desidrogenase ( $\gamma$ GT), bem como albumina, colesterol total e suas frações: Low Density Lipoprotein (LDL), Very Low Density Lipoprotein (VLDL) e High Density Lipoprotein (HDL), representando o lipidograma completo (Gonzalez, 1997). Por isso, variações dos metabólicos sanguíneos em vacas leiteiras permitem estimar o processo de adaptação metabólica a novas situações fisiológicas ou de alimentação.

A maioria dos transtornos metabólicos pode ser detectada mediante o uso de perfis bioquímicos no sangue (Rossato et al., 1999), leite ou urina, nos períodos em que os animais estão mais susceptíveis, como por exemplo, durante o início da lactação (GONZÁLEZ e SILVA, 2006).

O uso dos perfis metabólicos em bovinos leiteiros começou nos anos 60 na Grã Bretanha (Whitaker et al., 1999). Durante várias décadas, a análise dos componentes sanguíneos tem sido a forma mais frequente de conhecer e interpretar o estado de saúde da vaca leiteira, basicamente no que se refere a seu estado metabólico (DUFFIELD et al., 2009).

O perfil metabólico é utilizado principalmente no diagnóstico de transtornos metabólicos e deficiências nutricionais, convertendo-se numa ferramenta indispensável no monitoramento preventivo dos transtornos subclínicos ao brindar informações sobre o estado de saúde e desempenho dos animais (Duffield et al., 2009). Esse exame permite estabelecer, por meio de análises sanguíneas de grupos representativos de animais

pertencentes ao mesmo rebanho, seu grau de adaptação às principais vias metabólicas relacionadas com energia, proteínas e minerais, o que permite comparações de resultados com valores referenciais populacionais (WITTWER, 2000b).

Segundo Whitaker et al. (1999), o sucesso na utilização dos perfis metabólicos consiste em abordar um grupo representativo de animais dentro de um rebanho, durante um período específico, avaliando alterações nutricionais e metabólicas, em conjunto com informações sobre idade, produção de leite, condição corporal e consumo de alimento. O perfil metabólico em ruminantes pode ser usado não somente para monitorar a adaptação metabólica e diagnosticar desequilíbrios da homeostase de nutrientes, mas também para revelar as causas que estão por trás da manifestação de uma doença nutricional ou metabólica (GONZÁLEZ, 2000).

Quando utilizados em conjunto com a história clínica, exame físico e outros testes laboratoriais (hemograma e exame químico da urina), o perfil bioquímico se torna ferramenta útil para estabelecer ou confirmar o diagnóstico, determinar o prognóstico e monitorar o tratamento (GONZÁLEZ, 2001).

O número de metabólitos a serem analisados pode ser ilimitado, porém deve-se utilizar aqueles que melhor representem as principais vias metabólicas. Considera-se, em ruminantes, no metabolismo energético (glicose, colesterol, ácidos graxos não esterificados (AGNE) e o beta-hidroxibutirato (BHB)), no metabolismo proteico (proteínas totais, albumina, globulinas e ureia) e no metabolismo mineral (cálcio, fósforo inorgânico, magnésio, potássio, ferro, cobre, zinco, selênio e cobalto). Adicionalmente, podem ser analisadas enzimas indicadoras do funcionamento hepático como AST, GGT e GDH (glutamato desidrogenase) (GONZALEZ e SILVA, 2006).

O período de transição de vacas leiteiras é considerado o momento mais crítico para animais produção, devido às diversas transformações fisiológicas sofridas pelo animal (Scheia et al. 2005). Nesta fase, compreendida entre as três últimas semanas de gestação e as três primeiras de lactação (Grummer, 1995), a ingesta nutricional costuma não atender as demandas energéticas de manutenção e produção (Garret, 2003), forçando o organismo a acionar rotas catabólicas para suprir o desequilíbrio energético, aumentando o risco de transtornos no metabolismo (MANDEBVU et al. 2003).

A composição bioquímica do sangue reflete o equilíbrio entre o ingresso, o egresso e a metabolização dos nutrientes nos tecidos animais. Assim, a quebra da homeostase pode levar a diminuição do desempenho zootécnico, transtornos digestivos e doenças metabólicas, portanto a avaliação e interpretação dos componentes químicos do sangue são uteis para diagnosticar desequilíbrios de origem metabólica ou nutricional (GONZALEZ, 2009).

Uma metodologia eficaz para determinar o grau de BEN em ruminantes é a avaliação do perfil metabólico. Esse método foi empregado por Payne (1970), para referir-se ao estudo de componentes hemato-bioquímicos específicos, cujo objetivo é avaliar, diagnosticar e prevenir transtornos metabólicos, servindo como um indicador do estado nutricional do rebanho ou animal.

Segundo González (2000), o uso do perfil metabólico em ruminantes além de monitorar a adaptação metabólica e diagnosticar desequilíbrios de homeostase de nutrientes pode também revelar as causas que estão por trás de uma manifestação de doença nutricional ou metabólica. Contudo, o uso do perfil metabólico como uma ferramenta rotineira, é um grande desafio, uma vez que faltam valores de referência adequados para a pecuária brasileira, além de a concentração de certos metabólitos serem

sensíveis a algumas variações como estado fisiológico do animal, clima, época do ano, jejum e estresse, além do alto custo da técnica para a sua determinação, em especial a de AGNE.

As principais vias metabólicas do organismo animal são determinadas pelos componentes bioquímicos analisados. Para representar o metabolismo energético são analisados os níveis de glicose, colesterol, AGNE e BHB. As concentrações circulantes de AGNE e BHB indicam quão eficiente está sendo a adaptação do animal ao BEN, já que a concentração de AGNE reflete a magnitude da mobilização da gordura corporal a partir das reservas e o BHB reflete a oxidação incompleta da gordura no fígado (LEBLANC, 2010).

Níveis de ureia, proteínas totais, albumina, globulinas e hemoglobina representam o metabolismo proteico. No metabolismo mineral são pesquisados os níveis de cálcio, fósforo, magnésio, potássio, ferro, cobre, entre outros (González e Silva, 2006). Adicionalmente são estudados parâmetros indicadores do funcionamento hepático, tais como as enzimas AST (aspartato aminotransferase), GGT (gama-glutamilttransferase) e GDH (glutamato desidrogenase), bem como albumina e colesterol (WITTEWER, 2000b).

A Tabela 1 apresenta os valores de referência dos parâmetros bioquímicos em ruminantes.

**Tabela 1.** Valores de referência dos parâmetros sanguíneos em ruminantes.

Metabólito	Unidade	González e Silva (2006)	Kaneko et al. (2008)
Ácidos graxos não esterificados	mmol/L	8,8 - 20,6	8,5 - 28,2
Beta-hidroxibutirato	mmol/L	< 0,97	< 0,97
Colesterol	mg/dL	80 - 120	80 - 120
Glicose	mg/dL	45 - 75	45 - 75
Triglicerídeos	mg/dL	0 - 14	0 - 14
Aspartato aminotransferase (AST)	U/L	78 - 132	78 - 132
Gama glutamilttransferase (GGT)	U/L	6,1 - 17,4	6,1 - 17,4
Albumina	g/L	27 - 38	30,3 - 35,5

Fonte: Adaptado de Kaneko et al. (2008) e González e Silva (2006).

Um importante componente sanguíneo é a ureia (Aeberhard et al., 2001). O nível adequado de ureia sanguínea é um indicador do correto balanceamento entre a proteína e carboidratos fermentescíveis, pois a assincronia entre esses nutrientes podem elevar a concentração de ureia no sangue, excreção no leite e na urina, conseqüentemente perda de um dos nutrientes mais onerosos da dieta dos ruminantes (Arruda et al., 2008). A avaliação destes componentes sanguíneos permite avaliar diferentes tipos de ingredientes que podem ser utilizados na dieta dos animais, visto que diferenças nas suas digestibilidades incorrem em diferentes concentrações sanguíneas dos metabolitos citados acima (SILVA et al, 2016).

O correto e adequado funcionamento hepático se faz necessário para a metabolização dos ingredientes oriundos do processo digestivo. A avaliação da atividade hepática, com o objetivo de avaliar distúrbios metabólicos, pode ser realizada através da verificação dos níveis sanguíneos das enzimas aspartato aminotransferase, gamaglutamiltransferase e fosfatase alcalina e as alterações musculares são bem definidas bioquimicamente pela mensuração de creatina quinase, uma enzima específica do músculo esquelético (MUNDIM et al, 2007).

De qualquer forma, como nos ruminantes a síntese de glicose depende de um adequado funcionamento hepático, o mais racional a fazer é avaliar o fígado mediante esses indicadores de sua função, conjuntamente com a glicose (SILVA et al, 2016).

O surgimento de um balanço energético negativo (BEN) força o animal a mobilizar reservas corporais, reduzindo a condição corporal e elevando os níveis sanguíneos de ácidos graxos não-esterificados (NEFA) oriundos da lipólise do tecido adiposo (Caldeira 2005). Em excesso, o NEFA excede a capacidade hepática de  $\beta$ -oxidação resultando na

formação de corpos cetônicos (CC), representados pelo  $\beta$ -hidroxibutirato (BHBA), acetoacetato e acetona (Drackley et al. 2001). Níveis elevados de CC no sangue, causam transtornos metabólicos e distúrbios cerebrais (Gulay et al. 2004), além de prejudicarem a eficiência reprodutiva por coincidirem com o período em que deve ocorrer o retorno à ciclicidade e a nova concepção, aumentando o intervalo parto-concepção (Bauman et al. 1993).

Os minerais, apesar de constituírem somente 4% do peso corporal de um animal vertebrado, têm grande relevância no seu metabolismo, sendo essenciais tanto na utilização de proteína e energia quanto para a síntese de componentes essenciais ao organismo. Com isso, as funções dos minerais no organismo são variadas e complexas. A maioria dos sistemas enzimáticos e hormonais é dependente de níveis adequados de elementos minerais (Dayrell, 1985).

Ainda de acordo com Dayrell (1985), alguns elementos minerais, além da participação em cadeias enzimáticas, têm função estrutural, como é visto para o cálcio, o fósforo e o magnésio, que participam da estrutura óssea. A manutenção de algumas atividades vitais para o organismo, tais como equilíbrio acidobásico do sangue, pressão osmótica, permeabilidade de membranas e transmissão de estímulos nervosos é dependente da presença e do equilíbrio de certos minerais, como cálcio, fósforo, magnésio, sódio, cloro e potássio.

Há muito se acreditava que os animais deveriam ser alimentados por apenas três nutrientes ativos: proteínas, carboidratos e lipídeos. Contudo, com o avanço das pesquisas em produção animal, verificou-se que as exigências nutricionais dos animais aumentavam, e, concomitantemente, aumentava a necessidade de outros nutrientes, que teriam funções vitais no organismo. Em consequência, as pesquisas passaram a dar

atenção também a outros compostos essenciais, como as vitaminas, aminoácidos, ácidos graxos e substâncias minerais, bem como às suas formas de suplementação (MENDONÇA JR. et al., 2011).

Uma grande parcela dos animais de produção consomem dietas que não suprem as suas exigências em relação aos minerais. Os alimentos mais comumente utilizados para alimentar ruminantes contêm proporções desequilibradas, com deficiência ou excesso desses elementos, provocando sérios distúrbios metabólicos (MENDONÇA JR., 2011).

Durante décadas a análise dos componentes sanguíneos tem sido a forma mais frequente de conhecer e interpretar o estado de saúde da vaca leiteira, principalmente no que se refere ao seu estado metabólico (WITTWER, 2000a).

Segundo Lucci (1977), a avaliação do estado nutricional dos bovinos é um tema bastante amplo e difícil de ser abordado sem perder-se a noção do todo. Este autor afirma que o julgamento do estado nutricional dos bovinos pode ser feito de quatro formas: (1) por observação, que inclui inspeção, anamnese, palpação, percussão e auscultação; (2) por meio de recursos laboratoriais, que incluem análises quantitativas de biópsias, amostras de sangue, amostras de urina, análise do líquido cefalorraquidiano, achados de necropsia em exames histológicos e análises quantitativas de certos elementos do leite; (3) por análise das rações em relação às exigências dos animais, que inclui dados sobre a qualidade da ração e seu consumo pelos animais, análise de solo, análise de forragens e concentrados e análise do sal mineral e da sua ingestão pelos animais; e (4) por meio de análises de desempenho, comparando-se os resultados obtidos com os padrões estabelecidos como normais, incluindo os resultados de peso vivo e resultados reprodutivos.

O predomínio das condições carenciais classificadas como marginais, caracterizadas por manifestações clínicas pouco expressivas e inespecíficas, faz com que a avaliação de sintomas possua importância limitada (BALARIN et al., 1998).

Para o estudo de avaliação de alimentos na nutrição animal, tem sido empregado o estudo dos perfis metabólicos, e adicionalmente são estudados metabólitos indicadores do funcionamento hepático como as enzimas aspartato aminotransferase, gamaglutamil tranferase e fosfatase alcalina (GONZÁLEZ, 1997).

A composição bioquímica do plasma sanguíneo reflete de modo fiel a situação metabólica dos tecidos animais, de modo que é possível avaliar lesões teciduais, transtornos no funcionamento dos órgãos, adaptação dos animais diante de desafios nutricionais e fisiológicos e desequilíbrios metabólicos específicos ou de origem nutricional (GONZÁLEZ e SCHEFFER, 2003).

### **3.2. Perfil metabólico na nutrição da vaca leiteira.**

O teste do perfil metabólico foi desenvolvido por Payne em Compton na Inglaterra como método para estudar as causas da alta incidência de certas doenças que até então eram chamadas de doenças de produção (Payne et al., 1970). O termo “perfil metabólico” se refere ao estudo de alguns componentes hemato-bioquímicos específicos que servem para avaliar, diagnosticar e prevenir transtornos metabólicos. O perfil metabólico também fornece informações valiosas com relação ao status nutricional do rebanho (WITTWER e CONTRERAS, 1980).

A composição bioquímica do plasma sanguíneo reflete de modo fiel a situação metabólica dos tecidos animais, de forma a poder avaliar lesões teciduais, transtornos no

funcionamento de órgãos, adaptação do animal diante de desafios nutricionais e fisiológicos e desequilíbrios metabólicos específicos ou de origem nutricional (GONZÁLEZ, 2002).

A avaliação clínica, de rebanhos com problemas de produção, pode ser complementada pela análise do perfil metabólico destes animais. Sommer (1995) descreveu que as informações relacionadas à alimentação e ao manejo dos rebanhos devem sempre acompanhar a respectiva história clínica para uma correta interpretação dos resultados encontrados.

Cote e Hoff (1991) sugerem recolher informações relacionadas à idade, produção de leite, fase da lactação e condição corporal dos animais analisados.

Quanto aos objetivos do perfil metabólico, obter quanto antes a resposta de um grupo de vacas sobre a sua dieta (Wittwer et al., 1993):

- Avaliar a condição metabólica nutricional de um grupo de animais;
- Diagnosticar a presença de transtornos metabólicos em rebanhos;
- Manter um controle do balanço metabólico e condição sanitária do rebanho;
- Servir de instrumento de avaliação metabólica de ensaios.

Algumas condições em que o perfil metabólico pode ser empregado (González e Rocha, 1998):

- Problemas no volume ou na qualidade da produção de leite;
- Elevada incidência de transtornos metabólicos;
- Controle do balanço metabólico energia-proteína;
- Diagnóstico ou avaliação de deficiências minerais;

- Pesquisa de problemas de fertilidade.

Rademacher (1999) afirma que o perfil metabólico (PM) não é um exame nutricional, uma vez que os metabólicos não são indicadores da condição nutricional dos indivíduos, mas mostram quando tem sido alterada a capacidade de homeostase sendo, portanto indicadores do balanço metabólico nos animais.

### **3.2.1. Albumina**

A albumina corresponde aproximadamente a 50% das proteínas circulantes e contribui com 80% da osmolaridade do plasma sanguíneo. A albumina é o indicador nutricional mais sensível para determinar o status nutricional proteico do animal a longo prazo e sua concentração é afetada pelo funcionamento hepático, disponibilidade de proteínas na dieta, equilíbrio hidroeletrolítico e por perdas de proteínas em alguma doença (TENNANT e CENTER, 2008).

No início da lactação ocorre uma queda nas concentrações de albumina, devendo recuperar-se durante o pós-parto, porém esse aumento não ocorre em animais com dietas pobres em proteína, e menores concentrações de albumina estão relacionadas com queda na síntese hepática de proteínas e no consumo (GONZÁLEZ, 1997)..

A albumina é sintetizada no citoplasma dos hepatócitos, sendo que o fígado é o sítio exclusivo da síntese de albumina. A degradação dessa proteína ocorre tanto no fígado quanto em outros tecidos, incluindo músculo, rim e pele. A albumina tem duas funções principais na circulação geral: determina a pressão osmótica no plasma e é uma das principais proteínas de transporte de metabólitos, que por causa da ligação de albumina,

permanecem em solução aquosa estável no plasma. Fatores como idade, status hormonal, parto e lactação influenciam as proteínas plasmáticas (TENNANT e CENTER, 2008).

Segundo Contreras (2000), a queda nos níveis de albumina é ocasionada pela redução da capacidade de síntese no fígado, devido ao acúmulo de gordura que este órgão sofre no início da lactação.

Concentração sérica de albumina tem sido relacionada com produção de leite. Rowlands et al. (1977) relataram níveis de 29,0 g/L em vacas com produção de menos de 15 kg de leite/dia e níveis de 32,2 g/L em animais produzindo mais de 30 kg de leite/dia. A baixa concentração de albumina irá gerar não somente queda da produção em quantidade, mas também em qualidade, reduzindo o teor de sólidos não gordurosos no leite (González, 1997). Em trabalho realizado no sul do Brasil foram observados níveis mais elevados de albumina nas vacas de melhor produção leiteira (GONZÁLEZ & ROCHA, 1998).

Segundo González e Silva (2006) os níveis normais de albumina nas vacas leiteiras varia de 27 a 38 g/L. Kaneko (2008) indica como níveis ideais de albumina valores entre 30,3 a 35,5 g/L. Uma deficiência proteica é indicada por níveis baixos de albumina e ureia, enquanto que falha hepática é demonstrada por níveis baixos de albumina e níveis normais ou altos de uréia, acompanhados de altos níveis de enzimas (AST, fosfatase alcalina, SDH), (GONZÁLEZ, 1997).

A albumina é sintetizada nas células hepáticas e suas principais funções relacionam-se ao transporte de bilirrubina, magnésio e cálcio; além disso, interfere na manutenção da pressão oncótica do plasma e na estabilização dos sistemas coloidais. A hiperalbuminemia ocorre na desidratação e a hipoalbuminemia tem como causas

principais as deficiências alimentares, nefropatias, hepatopatias, infecções graves e eclampsia (KANEKO, 1997).

A albumina é uma proteína de fase aguda negativa, conseqüentemente, uma leve hipoproteinemia é frequentemente encontrada em doenças inflamatórias. A síntese de albumina é também diminuída em resposta a hiperglobulinemia (HENDRIX, 2002).

O fígado é virtualmente a única fonte de produção de albumina no organismo, assim uma hipoalbuminemia poderia ser uma manifestação da incapacidade hepática de sintetizar essa proteína (NELSON & COUTO, 2001).

A albumina é uma proteína globular, com peso molecular de 69, sintetizada no fígado e catabolizada por tecidos metabolicamente ativos, sendo muito importante na manutenção da pressão coloidosmótica sanguínea em virtude de seu tamanho e abundância, representando de 35% a 50% da concentração das proteínas plasmáticas. Além disso, atua como proteína carreadora para muitas substâncias orgânicas insolúveis (DUNCAN & PRASSE, 2003).

Nas enfermidades hepáticas crônicas, quando há uma redução de 80% da massa funcional desse órgão, observa-se hipoalbuminemia, que contribui para o aparecimento de edemas e ascite. Pode haver diminuição da concentração sérica de albumina em outras situações que não na enfermidade hepática como na glomerulopatia, em severas hemorragias, enteropatias, dermatopatias exsudativas, em situações de aumento do catabolismo como, por exemplo, nas doenças crônicas e neoplasias e no sequestro para as cavidades corporais como nos casos de peritonite (DUNCAN e PRASSE, 2003).

### **3.2.2. Globulina**

As globulinas podem ser divididas em três categorias de acordo com a sua mobilidade eletroforética em globulinas alfa, beta e gama. Na rotina do laboratório, a concentração de globulinas totais é o resultado da subtração entre a quantidade de proteínas totais e albumina. A diminuição das globulinas só é significativa na deficiência de gama globulinas e depende da classe envolvida (imunoglobulinas tipo IgA, IgG e IgM) e da severidade da lesão. Reduções em todas as frações de globulinas podem ser observadas nas enteropatias, dermatopatias exsudativas e hemorragias. A perda de albuminas nessas mesmas situações tende a manter a relação albumina: globulina com um valor normal, apesar da redução na dosagem de proteínas totais. A hiperglobulinemia, das frações beta e gama, podem ser observadas na hepatite ativa crônica (DUNCAN e PRASSE, 2003).

### **3.2.3. Bilirrubina**

Bilirrubina é um metabólito da porção heme da hemoglobina, que é transportada até o fígado e conjugada com a albumina. A bilirrubina é usada para determinar a causa da icterícia. A bilirrubina conjugada ou direta se eleva em casos de dano hepatocelular ou ainda lesão ou obstrução dos ductos biliares. A bilirrubina não-conjugada ou indireta aumenta em casos de excessiva destruição eritrocitária ou por defeitos no mecanismo de transporte da bilirrubina dentro dos hepatócitos (HENDRIX, 2002).

A concentração plasmática normal de bilirrubina é um pouco maior que  $2\mu\text{mol/L}$  nos ruminantes. Concentrações plasmáticas elevadas de bilirrubina podem ocorrer nas

seguintes situações: hemólise intravascular (icterícia); doença biliar obstrutiva, intra ou extra-hepática, na qual a causa mais comum são os tumores, que podem causar obstrução completa e os níveis elevarem-se intensamente; quadros de insuficiência hepática, podendo ser transitório nos casos de hepatite aguda grave ou como último evento da insuficiência hepática progressiva generalizada (KERR, 2003).

A bilirrubina direta ou conjugada tem essa denominação porque reage diretamente no teste de Van Den Bergh sem a adição de álcool. A bilirrubina indireta, livre ou não-conjugada requer a adição de álcool para formação de cor no teste de Van Den Bergh. A maior parte da bilirrubina (80%) é produzida pela degradação da hemoglobina proveniente da destruição natural dos eritrócitos. Uma pequena porcentagem (20%) é derivada do catabolismo de várias hemoproteínas hepáticas, como a mioglobina e o citocromo p450, e da superprodução de heme pela medula óssea (DUNCAN e PRASSE, 1982).

Algumas alterações na amostra são responsáveis por falsos valores da concentração de bilirrubinas séricas. É o que pode ocorrer quando há hemólise ou lipemia, que podem superestimar os valores presentes na amostra. Além disso, a bilirrubina é instável em presença de luz, assim, amostras que forem armazenadas inadequadamente, sem a devida proteção, podem ter seus valores sensivelmente diminuídos. Em bovinos a icterícia ocorre muito mais por hemólise do que por lesão hepática ou obstrução pós-hepática de ductos biliares. A bilirrubina está normalmente aumentada em bovinos quando a lesão hepática é acentuada. A colestase pode ocorrer por obstrução dos canalículos biliares e dos ductos biliares intra ou extra-hepáticos, conseqüentemente haverá bilirrubinemia, com maior aumento da bilirrubina direta. Pode haver colestase em animais que sofreram septicemia,

especialmente por bactérias gram-negativas, que provocam aumento principalmente da bilirrubina direta no soro, com ausência de aumento na atividade das enzimas de vazamento e discreto aumento daquelas que indicam colestase (KERR, 2003).

Os níveis de bilirrubina plasmática são diretamente proporcionais ao metabolismo do radical heme e inversamente proporcionais à velocidade da depuração do hepatócito, que por sua vez depende da captação e posterior conjugação. A elevação dos valores de bilirrubina sérica nos bovinos com lesão hepática indica alteração grave e de prognóstico ruim (CORNELIUS, 1989).

#### **3.2.4. Cálcio**

Eletrólitos são os íons negativos, ou ânions e os íons positivos, ou cátions de elementos encontrados nos fluidos de todos os organismos. Algumas das funções dos eletrólitos são manutenção do balanço hídrico, pressão do fluido osmótico e funções musculares e nervosas. Eles também atuam na manutenção e ativação de vários sistemas enzimáticos e na regulação ácido-básica. Os eletrólitos mais comumente analisados são cálcio, fósforo inorgânico, potássio, sódio, cloro e magnésio (HENDRIX, 2002).

Os minerais são todos os elementos inorgânicos encontrados em uma determinada estrutura. Podem ser encontrados na forma de sal ou combinados a outros elementos orgânicos como carbono, hidrogênio, oxigênio e nitrogênio. Estão presentes nas células exercendo inúmeras funções, combinações químicas e concentrações dependentes do elemento e tecido (UNDERWOOD e SUTTLE, 1999).

Os minerais estão em proporção de 2% a 5% do peso total dos animais, tendo funções essenciais tanto na estrutura de tecidos e biomoléculas, como no próprio metabolismo animal (SPEARS, 1998).

Até 1981, 22 elementos minerais haviam sido definidos como essenciais para a maioria das formas de vida animal. Estes foram classificados em macrominerais que estão em maior quantidade no organismo e possuem suas exigências nutricionais expressas em porcentagem e microminerais que estão em concentrações menores e são expressos em mg/Kg (UNDERWOOD & SUTTLE, 1999).

Os macrominerais cálcio, fósforo, magnésio, cloro, sódio e enxofre são fundamentais para a sobrevivência e o crescimento dos microorganismos no rumem, pois contribuem na regulação de algumas propriedades físico-químicas do ambiente ruminal como a fermentação, pressão osmótica, capacidade de tamponamento e taxa de diluição (OSPINA et al., 1999).

Mais que 99% do cálcio corporal (Ca) é encontrado nos ossos. O restante, 1% ou menos, desempenha as mais importantes funções corporais, que incluem manutenção da excitabilidade neuromuscular e tônus (a diminuição do cálcio resulta em tetania), manutenção da atividade de algumas enzimas, coagulação sanguínea e manutenção dos íons orgânicos transferidos através das membranas celulares. O Ca no sangue total está quase inteiramente no plasma ou soro. Os eritrócitos contêm pouco Ca (HENDRIX, 2002).

No plasma o Ca existe em duas formas, livre e ionizada (cerca de 45%) ou associado a moléculas orgânicas (cerca de 10%). O Ca total, forma como é medido no

sangue, contém a forma ionizada que é biologicamente ativa, e a forma não ionizada. Estas duas formas estão em equilíbrio e sua distribuição final depende do pH, da concentração de albumina e da relação ácido-base. Quando existe acidose, há uma tendência para aumentar a forma ionizada de Ca. Uma queda no nível de albumina causa diminuição do valor de cálcio sanguíneo (GONZÁLEZ e SCHEFFER 2003).

A maior parte do cálcio, fosfato e magnésio estão no esqueleto. As concentrações desses minerais no plasma e fluido extracelular são controlados dentro de estreitos limites. Aproximadamente 50% do cálcio ionizado é carregado pela albumina. A albumina tem aproximadamente 12 receptores de cálcio por molécula com 20% normalmente ocupado (MEYER e HARVEY 2004).

O sistema endócrino envolvendo o cálcio, a vitamina D<sub>3</sub>, o paratormônio e a calcitonina, responsáveis pela manutenção dos níveis sanguíneos de cálcio, atua de forma bastante eficiente para ajustar-se à quantidade de cálcio disponível no alimento e às perdas que acontecem, principalmente na gestação e lactação. O firme controle endócrino do cálcio faz com que seus níveis variem muito pouco (17%) comparado como o fósforo (variação de 40%) e o magnésio (variação de 57%). Portanto o nível sanguíneo de cálcio não é um bom indicador do estado nutricional, enquanto que os níveis de fósforo (P) e magnésio (Mg) refletem diretamente o estado nutricional com relação a estes minerais (GONZÁLEZ e SCHEFFER 2003).

A hipercalcemia pode ser provocada por hiperalbuminemia (desidratação), hiperparatireoidismo primário, hipoadrenocorticismo, intoxicação com vitamina D, doença renal (equinos e bovinos) e lesões ósseas osteolíticas. A hipocalcemia pode ocorrer por hipoalbuminemia, alcalose (ruminantes), hipoparatiroidismo primário,

hiperparatireoidismo secundário renal, pancreatite, paresia puerperal, má absorção intestinal, exercício intenso e enterocolites (MEYER e HARVEY, 2004).

Para a avaliação do cálcio pode ser utilizado soro ou plasma (desde que colhido com heparina) e urina. Devido ao aumento da permeabilidade das hemácias ao cálcio separar o soro ou plasma até uma hora após a colheita. A amostra é estável duas semanas entre 2°C e 8°C e várias semanas a – 10°C. Os métodos para determinação do cálcio são os métodos colorimétrico e o titulométrico (DOS SANTOS, 1999).

### **3.2.5. Colesterol**

O colesterol é uma molécula essencial para os animais, uma vez que é precursor de hormônios esteroides, vitamina D, além de ser necessário para a formação de membranas e para a síntese de ácidos biliares. O colesterol pode ser de origem exógena, isto é, proveniente da dieta e de origem endógena, ou seja, sintetizado a partir do acetil-CoA, no fígado, gônadas e intestino (KANEKO, 2008).

Os ruminantes produzem praticamente todo o colesterol, principalmente via fígado. Após a alimentação, cerca de 95% dos lipídios plasmáticos totais estão associados ao HDL, ao LDL ou ao VLDL, e apenas 5% circulam na forma de AGNE ligados a albumina. Aproximadamente 90% dos lipídios ligados as lipoproteínas são transportados aos tecidos periféricos na forma de fosfolipídios e colesterol (Kozloski, 2009). A exportação do colesterol via fígado é em grande parte realizada pelo VLDL para a circulação e utilização em outros tecidos. A concentração sanguínea de colesterol total indica os níveis das lipoproteínas (KANEENE et al., 1997).

O colesterol é tanto absorvido pelo intestino a partir de dietas carnívoras, quanto sintetizado pelo organismo. É um componente da membrana celular, ficando entre os “braços” do ácido graxo das moléculas lipídicas e aumentando a rigidez da estrutura de membrana. O excesso de colesterol é secretado na bile, parte como ácidos e sais biliares, parte como colesterol inalterado, que pode ser reabsorvido. O colesterol tem grande importância clínica para pequenos animais. Em herbívoros normalmente a concentração é muito baixa. Paradoxalmente a disfunção hepática grave está associada, às vezes, a concentrações plasmáticas de colesterol anormalmente baixas (KERR, 2003).

A enzima hidróxi-3-metil-glutaril-CoA redutase 3 (HMG-CoA redutase) é quem realiza o controle da síntese de colesterol, sendo a sua atividade inibida por sua fosforilação e estimulada pela adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (AMPC) intracelular. Os hormônios insulina e glucagon controlam os níveis de AMPC, sendo que em condições de aumento na concentração de insulina ocorre estímulo na produção de colesterol, enquanto que em condições de menor concentração de insulina ou aumento do glucagon ocorre diminuição na síntese de colesterol (BRUSS, 2008).

As concentrações plasmáticas de colesterol variam de acordo com a condição fisiológica do animal, sua produção leiteira, estágio de lactação e dieta (Borges, 2001). Esse aumento durante a lactação pode ser explicado pelo aumento da síntese de lipoproteínas plasmáticas (González e Silva, 2006), uma vez que a concentração de colesterol é um bom indicador do metabolismo energético no fígado, principalmente na exportação de lipídios na forma de VLDL (NDLOVU et al., 2007).

O uso da determinação dos níveis plasmáticos de colesterol é indicado em vacas leiteiras para avaliar o balanço energético. Níveis plasmáticos baixos de colesterol

indicam um quadro de déficit energético e comprometimento da função hepática, enquanto que concentrações aumentadas ocorrem em resposta à ingestão de níveis elevados de energia na forma de lipídios (WITTWER, 2000a).

A concentração de colesterol tem seu nível máximo durante a gestação em função do aumento da síntese de esteroides gonadais que ocorre nesse momento. Contudo, vacas em lactação podem apresentar hipercolesterolemia (aumento dos níveis plasmáticos de colesterol) fisiológica, devido à mobilização lipídica causada pela lactação e ao aumento na síntese de lipoproteínas plasmáticas (Margolles, 1983). Segundo Seifi et al. (2003) o colesterol está positivamente relacionado com o aumento na produção de leite nas vacas sendo um bom indicador da capacidade da vaca em mobilizar reservas lipídicas para a lactação.

Os níveis de colesterol no dia do parto são baixos aumentando ao longo das primeiras semanas e voltam a cair no final do período de lactação. Concentrações baixas desse metabólito foram associadas à esteatose hepática (Bobe et al., 2003) e retenção de placenta (KANEENE et al., 1997).

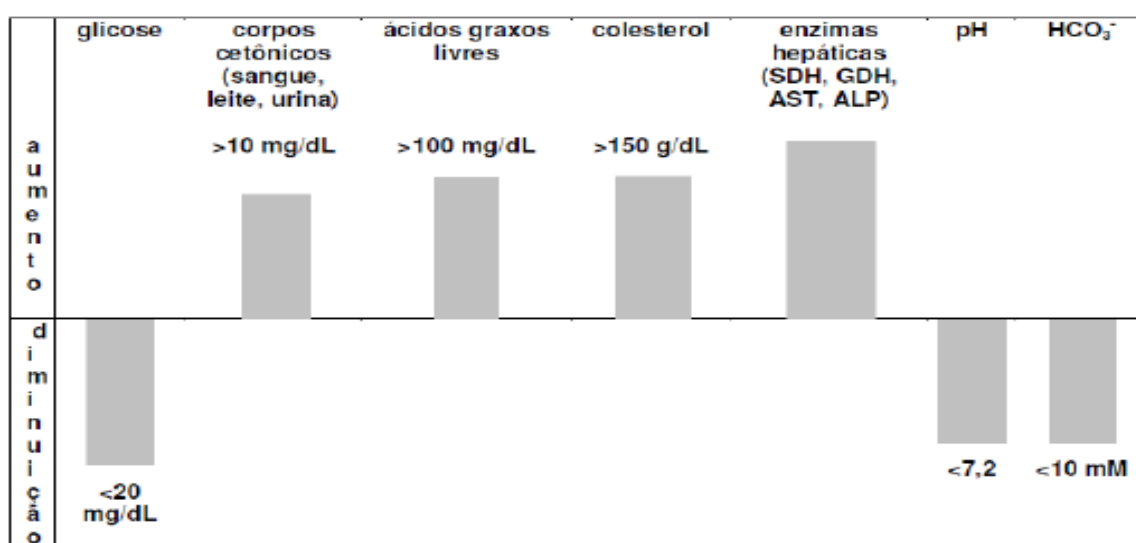
Poucos estudos nacionais foram realizados nos últimos anos para determinar os valores de referência da concentração de colesterol em função da gestação e do puerpério. Costa (1991) avaliou a influência do período gestacional e do pós-parto sobre os valores de colesterol e triglicérides estabelecendo valores de referência para essas fases. Nesse estudo com 88 fêmeas da raça Holandesa foram verificados valores médios de colesterol entre 98,2 e 165,3 mg/dL. Mancio (1994) indicou que valores de colesterol iguais a 118,5 mg/dL eram os ideais para bovinos.

Oliveira (1995) verificou que os valores normais para novilhas variam de 94 a 108 mg/dL. Segundo Kaneko (2008) os valores de referência para bovinos estão entre 80 e 120 mg/dL, sendo estes valores os mesmos utilizados pelo Laboratório de Análises Clínicas Veterinárias (LacVet) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

### 3.2.6. Corpos Cetônicos

A determinação de cetose subclínica é realizada através da análise da concentração do BHB no sangue. Vários limiares têm sido recomendados, mas os valores referenciais mais usuais são os propostos por Oetzel (2004), que sugere o limite de concentração de BHB para cetose subclínica de 1,2 mmol/L. Outros estudos porém, propõe limites entre 1,0 e 1,4 mmol/L.

A Figura 1 abaixo apresenta o perfil metabólico de animais com cetose, através da avaliação da condição energética (glicose, BHB, AGNE e colesterol) e da avaliação da evolução da doença através da análise da atividade das enzimas hepato-específicas.



SDH:succinato desidrogenase, GDH: glutamato desidrogenase, AST: aspartato aminotransferase, ALP: fosfatase alcalina

**FIGURA 1** – Perfil metabólico na cetose em bovinos.

Fonte: González et al. (2000).

No caso específico da urina, segundo González et al. (2000), deve-se atentar para algumas características: em exames a condição de campo, observar cor, cheiro e aspecto, determinar o pH (com o potenciômetro), determinar proteínas (prova com o ácido sulfosalicílico), corpos cetônicos (com o uso de fitas Acetest), além de bilirrubina, urobilinogênio, hemoglobina e sangue (com fitas reagentes); já em condições laboratoriais, além dos fatos acima, atentar-se também para a densidade a presença de minerais como o sódio.

**3.2.7. Lipidose hepática**

Lipidose hepática, esteatose hepática ou fígado gorduroso são sinônimos de uma desordem metabólica multifatorial que acomete vacas leiteiras no período periparto, sendo caracterizada pela presença excessiva de lipídios dentro do fígado, que ocorre quando há um acúmulo de triglicerídeos acima da capacidade hepática em liberá-los como lipoproteínas (MacLachlan e Cullen, 1998). A concentração de lipídios que se acumulam nos hepatócitos dos animais acometidos pela doença varia de 60 a 125 g/dia, nos primeiros dez dias pós-parto (AMETAJ et al., 2002).

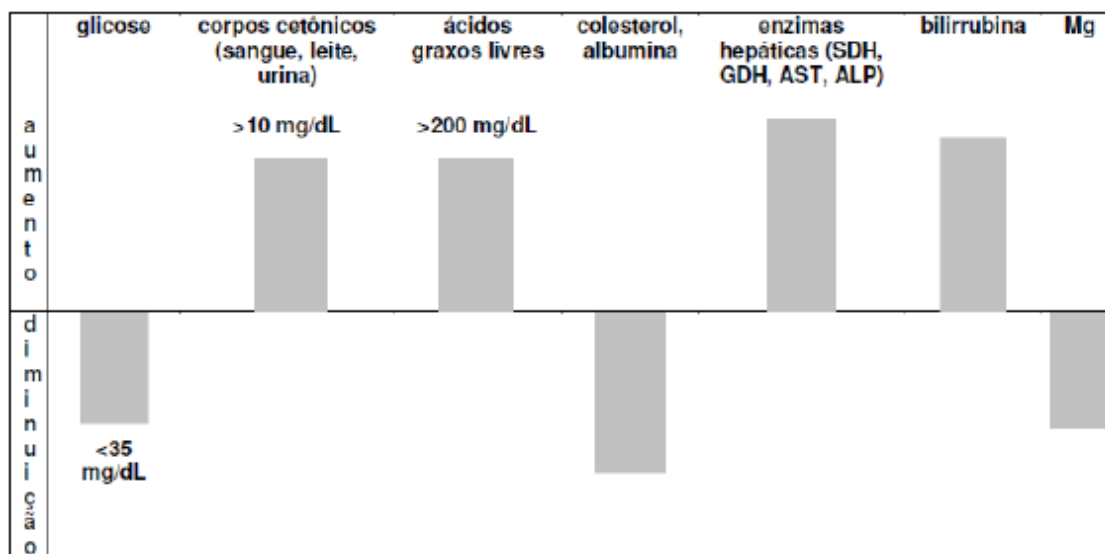
As causas da ocorrência dessa doença são múltiplas, mas de maneira geral, a privação de alimento, aumento da demanda energética ou interferência na formação das lipoproteínas hepáticas, que impedem a exportação de lipídeos do fígado para a circulação, são responsáveis pelo aparecimento da esteatose hepática (González e Silva,

2006). O fígado gorduroso é uma consequência do balanço energético negativo (MERCK, 1996).

A síntese de lipoproteínas é um papel fundamental na ocorrência ou não da doença, isto é, qualquer fator que interfira nessa síntese resultará em acúmulo de gordura no fígado. As hepatotoxinas, deficiência de colina e jejum prolongado são exemplos de alteração na síntese de lipoproteínas (GONZÁLEZ e SILVA, 2006).

Novamente, o correto manejo alimentar é um fator chave para a diminuição da ocorrência dessa desordem. Vacas leiteiras que recebem grandes quantidades de alimentos energéticos no período seco estão mais dispostas a chegarem com sobrepeso ao parto e por consequência a desenvolverem a doença. O principal fator de risco nutricional para o fígado gordo é a obesidade (GONZÁLEZ e SILVA, 2006).

Segundo González e Silva (2006), o uso dos perfis metabólicos é uma ferramenta útil na determinação do fígado gorduroso, para isso, é necessário medir parâmetros que avaliem a condição energética (glicose, AGNE, BHBA, colesterol) e como prova fundamental a determinação das enzimas hepáticas, de albumina e bilirrubina para avaliar o grau de lesão hepática (FIGURA 2).



SDH:succinato desidrogenase, GDH: glutamato desidrogenase, AST: aspartato aminotransferase, ALP: fosfatase alcalina

**FIGURA 2** – Perfil metabólico na lipidose hepática em bovinos.

Fonte: González et al., (2000)

Vacas leiteiras com fígado gorduroso têm a saúde prejudicada, menor produção leiteira e desempenho reprodutivo comprometido durante várias semanas, até que as concentrações de triglicerídeos no fígado voltem aos níveis basais o que sugere que o fígado gorduroso é associado com alterações metabólicas e hormonais (BOBE et al., 2004).

### 3.2.8. Creatinina

A creatinina é formada durante o metabolismo da musculatura esquelética, sendo um índice da filtração glomerular. Uma redução na taxa de filtração glomerular aumenta a concentração sérica de creatinina (Meyer et al., 1995). O nível sérico de creatinina é

usado para avaliar a função renal, baseado na habilidade do glomérulo de filtrar a creatinina (MEYER e HARVEY 2004).

A creatina é uma substância presente no músculo que está envolvida no metabolismo energético, particularmente na estabilização de ligações de fosfato de alta energia. Há um catabolismo lento e constante de creatina numa taxa que é diretamente proporcional à massa muscular do animal; de fato há um influxo constante de creatinina para o plasma que não é afetado por qualquer mudança na atividade muscular ou lesão muscular. Portanto, alterações na concentração plasmática de creatinina são inteiramente por alterações na excreção de creatinina, isto é, elas refletem função renal. Ao contrário da ureia, a creatinina não é afetada pela dieta ou qualquer outro fator que afete o metabolismo hepático. A creatinina tende a aumentar mais rápido do que a ureia no começo da doença e diminuir mais rápido quando há melhora no quadro, portanto, as mensurações plasmáticas de creatinina e de ureia podem fornecer informação a respeito do tempo de evolução e o progresso da doença (KERR, 2003).

### **3.2.9. Fósforo**

O fósforo (P) é o segundo mineral mais abundante no organismo animal, sendo 80% a 85% presente em ossos e dentes, e o restante distribuído nos tecidos moles (eritrócitos, músculos e tecido nervoso) e fluidos. Na forma de fosfatos, auxilia na manutenção do equilíbrio ácido-básico, no metabolismo energético por meio da utilização e transferência de energia via adenosina monofosfato (AMP), adenosina difosfato (ADP) e adenosina trifosfato (ATP), na síntese proteica e atividade da bomba de sódio/potássio. Nos fosfolípidios, tem a função de manter a integridade da membrana celular. Junto ao

cálcio, promovem a formação da matriz óssea bem como a sua mineralização (UNDERWOOD e SUTTLE, 1999).

Os níveis de P são particularmente variáveis no ruminante em função da grande quantidade que se recicla via saliva e sua absorção no rúmen e intestino. Normalmente a perda de P nas secreções digestivas no bovino chega a 10 g/dia. Por outro lado, o P no rúmen é necessário para a normal atividade da microflora e, portanto para a normal digestão. A disponibilidade de P alimentar diminui com a idade (90% em bezerros, 55% em vacas adultas). Daí que os níveis sanguíneos de P sejam menores em animais mais velhos (GONZÁLEZ e SCHEFFER 2003).

Não há um rigoroso controle hormonal do P e por isso, as concentrações na corrente sanguínea e no soro variam livremente. O excesso de P na alimentação provoca maior excreção renal e aumento da concentração do elemento na saliva o que provoca elevação da perda fecal de P (UNDERWOOD e SUTTLE, 1999).

Os níveis de P inorgânico no plasma e soro fornecem uma boa indicação do P total em um animal. As concentrações plasmáticas ou séricas de cálcio são inversamente relacionadas. Com a diminuição da concentração de P aumenta a concentração de cálcio (HENDRIX, 2002).

Hiperfosfatemia pode ser causada por redução na taxa de filtração glomerular, animais em crescimento, excesso de P dietético, hipervitaminose D e neoplasias. Hipofosfatemia pode ocorrer nos casos de hiperparatireoidismo primário, neoplasias, hipovitaminose D, cães e gatos com diabetes *melitus* e cetoacidose, alcalose respiratória, paresia puerperal, tetania hipomagnesêmica dos ruminantes e insuficiência renal crônica (MEYER e HARVEY, 2004).

Amostras hemolisadas não devem ser usadas, pois o P orgânico liberado dos eritrócitos rompidos pode ser hidrolisado em P inorgânico o que resultaria em concentração de P inorgânico falsamente elevada (Hendrix, 2002). O soro ou plasma deve ser separado até uma hora depois da colheita devido a liberação do P hemático. A amostra é estável por dois dias entre 15°C a 25°C e uma semana entre 2°C a 8°C. Pode ser utilizado para análise do P soro ou plasma (heparina), urina e líquido amniótico e a metodologia é a Basques-Lustosa (DOS SANTOS, 1999).

### **3.2.10. Sódio**

O sódio é o maior cátion do plasma ou fluido extracelular. Ele tem um importante papel na distribuição hídrica e manutenção da pressão osmótica nos fluidos corporais. No rim o sódio (Na) é filtrado através do glomérulo e reabsorvido pelos túbulos na transferência como necessário, por íons hidrogênio. Dessa maneira o Na desempenha um papel vital na regulação do pH da urina e balanço ácido-básico (HENDRIX, 2002).

Juntamente com o potássio e o cloro (Cl), o sódio está envolvido na manutenção da pressão osmótica e dos sistemas tampão nos fluidos intracelulares e extracelulares, no transporte de nutrientes e na transmissão de impulsos nervosos. Os sais de Na nos alimentos e suplementos minerais são fácil e rapidamente solubilizados e absorvidos pelo trato gastrintestinal. Cerca de 80% do Na que entra no trato digestivo provém de secreções internas, tais como saliva, suco gástrico, bile e suco pancreático. O Na é excretado na urina como sal, por ação primária da aldosterona, sendo excretado em pequenas quantidades nas fezes e no suor (GONZÁLEZ, 2000).

Alterações nas concentrações de Na, K, Cl ativam um complexo mecanismo de controle fisiológico que inclui a ativação do sistema renina-angiotensina que com a vasopressina, regula a secreção de aldosterona por variações no volume do fluido extracelular e na pressão sanguínea (UNDERWOOD e SUTTLE, 1999).

Em ruminantes, a saliva, composta de íons Na, K, Cl, fosfato e bicarbonato é fundamental para a reciclagem de alguns minerais e garantir a manutenção das condições ruminais principalmente como tampão. Diariamente, os bovinos podem produzir até 180 litros de saliva (Carlson, 1989). Em situações de carência, o organismo conserva o Na através da diminuição da quantidade excretada pelo leite, fezes e urina. Na saliva, o elemento pode ser substituído pelo K a fim de manter as proporções normais nos fluidos (UNDERWOOD e SUTTLE, 1999).

A hipernatremia, aumento da concentração de Na no sangue pode ser provocada por perda gastrointestinal (vômito e diarreia), consumo inadequado, diabetes *insipidus*, doença renal, diabetes *melitus*, diurese osmótica, excessiva ingestão de sal e administração intravenosa de solução salina hipertônica. Já a hiponatremia, redução da concentração de Na na corrente sanguínea, pode ser causada por hiperglicemia (diabetes *melitus*), doença renal crônica, insuficiência cardíaca congestiva, deficiência de aldosterona, uso excessivo de diuréticos e polidipsia psicogênica (MEYER e HARVEY, 2004).

Para avaliar o Na pode se utilizar soro ou urina. Apesar da hemólise não alterar significativamente os resultados, pode diluir a amostra levando a resultados reduzidos (Hendrix, 2002). O método utilizado pra determinação é a espectrofotometria de chama (DOS SANTOS, 1999).

### 3.2.11. Potássio

O potássio (K) é o maior cátion intracelular e é importante para a função muscular normal, respiração, função cardíaca, transmissão do impulso nervoso e metabolismo dos carboidratos. Em animais com acidose o íon K saiu do fluido intracelular, uma vez que é substituído pelos íons hidrogênio (H), resultando em níveis plasmáticos elevados de K, ou hipercalemia. O nível plasmático de K também pode estar elevado na presença de dano celular ou necrose, que causa liberação do K no sangue. A diminuição dos níveis de K, ou hipocalemia pode estar associada com consumo inadequado de K, alcalose ou perda de fluido resultante de vômito ou diarreia (HENDRIX, 2002).

O potássio é o íon mais importante do espaço intracelular, sendo o principal responsável pela manutenção do volume intracelular, da mesma forma que o sódio constitui o principal cátion do espaço extracelular. Tem crucial importância na fisiologia celular ao gerar potenciais de membrana e por sua interação com o íon hidrogênio, pequenas alterações do potássio intracelular afetam o pH intracelular profundamente. Para manter os níveis de potássio normal é necessário que o organismo consiga manter nulo o balanço externo, ou seja, quantidade ingerida versus a quantidade perdida e o balanço interno representado pelo movimento diário de potássio entre os compartimentos intra e extracelulares (WOLFFENBÜTTEL, 2004).

As espécies variam quanto à quantidade de K intra-eritrocitário. Os eritrócitos dos equinos, suínos e primatas têm elevadas quantidades de K. Alguns grupos raciais de bovinos e ovinos têm concentração intraeritrocitária, variando de moderada a baixa. A maioria dos cães e gatos tem baixa concentração intraeritrocitária de K. Os reticulócitos têm mais K que os eritrócitos maduros (DUNCAN e PRASSE, 2003).

Cerca de 90% a 95% do K ingerido é excretado na urina, e o restante é excretado pelas fezes. As concentrações séricas de K são rigidamente reguladas, pois as consequências de alterações, mesmo pequenas, na concentração do líquido extracelular ameaçam potencialmente a vida do animal. As concentrações séricas de K são reguladas pela excreção renal, principalmente sob o controle da aldosterona (MONCRIEFF, 1997). Os túbulos renais são geralmente responsáveis por executar instruções neuro-hormonais pela preservação do Na e água e eliminação do K. Túbulos proximais e túbulos distais trocam Na e K promovendo retenção de Na e excreção de K (MEYER e HARVEY, 2004).

A hipocalemia pode decorrer de redução na ingestão, perda gastrointestinal, desvios transcelulares e perda renal. A redução da ingestão de K é causa improvável de hipocalemia, mas pode ser causa contribuinte importante em animais debilitados ou anoréxicos. A perda excessiva de K em decorrência do vômito ou diarreia é a causa mais comum de hipocalemia em cães e gatos. A administração exógena de insulina, de soluções glicosadas e a alcalose podem causar hipocalemia (MONCRIEFF, 1997).

Hipercalemia pode alterar a função cardíaca, pela despolarização da membrana das células neuromusculares, de modo que a excitação e a condução ficam prejudicadas. A hipercalemia tem três causas principais: aumento da ingestão, redução da excreção, e aumento da transferência do espaço extracelular (Schaer, 1997). As manifestações clínicas de hipercalemia incidem basicamente sobre o coração, onde pode ocorrer aumento do automatismo cardíaco e bloqueios de condução, que levam à ocorrência de severas arritmias cardíacas, fibrilação ventricular, parada cardíaca e até mesmo o óbito. Por essa razão, as hiperpotassemias requerem tratamento imediato (WOLFFENBÜTTEL, 2004).

Hipercalcemia, ou seja, o excesso de K no sangue pode ser causado por deficiência de aldosterona, obstrução uretral, ruptura da bexiga urinária, doença renal anúrica ou oligúrica, necrose tecidual, acidose metabólica e colheita de sangue com heparina. Hiponatremia, a baixa concentração de Na, na corrente sanguínea (MEYER e HARVEY, 2004).

O plasma é amostra preferida porque as plaquetas podem liberar K durante o processo de coagulação, causando níveis elevados de K. Hemólise deve ser evitada porque pode ocorrer a liberação de K dos eritrócitos elevando os resultados. Não refrigerar a amostra antes da separação porque baixas temperaturas promovem perda de K das células sem evidência de hemólise (Hendrix, 2002). A análise de K pode ser realizada no soro e na urina por meio de espectrofotometria de chama (DOS SANTOS, 1999).

### **3.2.12. Glicose**

A glicose é o principal combustível metabólico, sendo vital para o funcionamento dos órgãos, crescimento fetal e produção de leite. Em vacas leiteiras, a maior parte da demanda energética para produção de leite é atendida pela gliconeogênese (HERDT, 2000).

O fígado é o órgão responsável pela sua síntese a partir de moléculas precursoras na via da gliconeogênese, sendo que nos ruminantes, a principal fonte de glicose é o ácido graxo volátil propiônico seguido por aminoácidos glucogênicos, tais como cisteína, aspartato, metionina, valina, entre outros e derivados do metabolismo lipídico como o glicerol (VAN SOEST, 1994).

A glicemia é regulada pelo sistema endócrino, que inclui a insulina que estimula a captação de glicose pelos tecidos, o glucagon e as catecolaminas que estimulam a degradação do glicogênio e os corticosteroides que promovem a gliconeogênese. A somatotropina diminui a oxidação da glicose a nível tecidual para que este nutriente esteja disponível no úbere, permitindo a síntese de lactose e incrementando desta forma a produção de leite (MARQUEZ e RODEMACHER, 1999).

Devido a esse forte controle homeostático hormonal sobrepondo às alterações que a dieta possa causar sobre esse parâmetro, a determinação da glicemia foi aos poucos sendo descartada do perfil metabólico. Outro motivo é a dificuldade em controlar na prática a rápida glicólise *in vitro* que ocorre nas amostras de sangue (Wittewer, 2000) e também devido a sensibilidade desse metabólito aos níveis de estresse (GONZÁLEZ, 2000).

Em vacas leiteiras de alta produção, os requerimentos energéticos são atendidos pela alimentação adequada e gliconeogênese normal. Caso haja uma falha em uma destas duas vias, ocorre mobilização de triglicérides que servem como fonte de energia, isto é, a hipoglicemia acompanhada de mobilização de reservas corporais é indicadora de desequilíbrio energético que ocorre principalmente no início da lactação (GONZÁLEZ e SILVA, 2006).

Segundo Bell (1995) as alterações no metabolismo lipídico que ocorrem no período de transição visam preservar as concentrações de glicose para posterior utilização pelo feto. Bruss (2008) comenta que a falta de oxaloacetato no fígado leva a um aumento dos corpos cetônicos, podendo ocasionar cetose. Por outro lado, a excessiva mobilização de lipídeos pode levar a uma infiltração gordurosa no fígado.

Portanto, durante a mobilização de reservas corporais, fruto do BEN, a glicemia está mais baixa e conseqüentemente há aumento nas concentrações de AGNE e BHB (RAMIRES, 2013).

### **3.2.13. Lactato**

O lactato é um produto intermediário do metabolismo dos glicídios, sendo o produto final da glicose anaeróbica. Na presença suficiente de oxigênio e uma moderada taxa de glicólise, o ácido pirúvico entra no ciclo de Krebs, gerando CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O. Em condições em que o ácido pirúvico é produzido em uma quantidade maior da que consiga utilizar, ou quando ocorre condição de anaerobiose, o ácido pirúvico é convertido em ácido láctico (GONZÁLEZ e SCHEFFER, 2002).

Ainda de acordo com González e Scheffer (2002), a maioria do lactato é produzida pelos eritrócitos, mas durante exercício ou atividade física intensa, o musculo produz grandes quantidades de lactato, devido à condição de insuficiente oxigenação do músculo nestas situações; além disso, fatos como insuficiência cardíaca, anemia, diabetes *mellitus*, deficiência de tiamina e toxemia de gestação podem levar a um aumento do mesmo.

### **3.2.14. Lipídios totais**

Os lipídeos tem importantes funções no organismo, tais como fazer parte da estrutura das membranas celulares, como fonte energética, na síntese de hormônios e como protetores das vísceras, e se encontram presentes do organismo em forma de colesterol, fosfolipídios e triglicerídeos ou gorduras neutras; o aumento do mesmo no

organismo pode indicar hipotireoidismo, diabetes *mellitus* ou hepatite aguda, já uma diminuição pode ser indicio de hipertireoidismo, anemia ou de alguma infecção aguda a acometer o animal (GONZÁLEZ e SCHEFFER, 2002).

### **3.2.15. Magnésio**

O magnésio (Mg) é o quarto cátion mais comum no corpo e o segundo cátion intracelular. É encontrado em todos os tecidos corporais. Mais de 50% do Mg corporal é encontrado nos ossos. O Mg ativa os sistemas enzimáticos e é envolvido em produção e decomposição da acetilcolina (HENDRIX, 2002).

Não existe controle homeostático rigoroso do Mg, portanto, sua concentração sanguínea reflete diretamente o nível da dieta. O controle renal de Mg está mais direcionado para prevenir a hipermagnesemia, mediante a excreção do excesso de Mg pela urina. O Mg é absorvido no intestino por um sistema de transporte ativo que sofre a interferência da relação sódio: potássio e ainda pela quantidade de energia, Ca e de P presentes no alimento (BARINI, 2007).

O Mg é excretado via trato gastrointestinal, rins e glândulas mamárias durante a lactação. A maior parte do Mg que é excretado está presente nas fezes e inclui o Mg fecal endógeno, que é mais alto para os ruminantes que para os animais monogástricos e o Mg não absorvido da dieta. Bovinos, ovinos e equinos excretam 0,12, 0,16 e 0,09mg/L no leite respectivamente. O colostro tem maiores concentrações de Ca, Mg e P que o leite (CAPEN e ROSOL, 1989).

A hipomagnesemia tem sérias consequências para os ruminantes podendo levar até a morte, enquanto que a hipermagnesemia não causa maior transtorno. A

hipomagnesemia ou a tetania hipomagnesêmica constitui uma doença da produção, geralmente causada pela baixa ingestão de Mg na dieta. A hipomagnesemia pode causar, além da tetania, hiperexcitabilidade, retenção de placenta, bem como anormalidade da digestão ruminal e diminuição da produção de leite. Também predispõe à apresentação de febre do leite em vacas após o parto, devido a que níveis baixos de Mg (<2mg/dl) reduzem drasticamente a capacidade de mobilização das reservas de Ca dos ossos (GONZÁLEZ e SCHEFFER,2002).

Configura-se hipomagnesemia em ruminantes, níveis de Mg abaixo de 1,75mg/dl, aparecendo sintomas com concentrações abaixo de 1,0mg/dl. Os níveis de Mg na urina podem ser indicativos de deficiência quando estão abaixo de 0,5mg/dl (o nível normal de Mg na urina é de 10 a 15mg/dl) (GONZÁLEZ e SCHEFFER, 2002).

A hemólise pode elevar os resultados devido à liberação de Mg dos eritrócitos. O armazenamento sem a prévia separação da amostra parece não afetar os resultados (Hendrix, 2002). Para avaliação de Mg pode se utilizar soro ou plasma (heparina), urina e líquor. A amostra é estável por cinco dias entre 15°C a 25°C e duas semanas entre 2°C a 8°C (DOS SANTOS, 1999).

### **3.2.16. Proteínas totais e lipoproteínas**

As proteínas fornecem a estrutura, catalisam as reações celulares e executam várias outras tarefas. Proteínas transportadoras existentes no plasma sanguíneo ligam-se a íons e a moléculas específicas, o que permite que sejam transportados de um órgão para outro (Lehninger et al., 1995). A mensuração do total de proteínas reflete uma combinação entre a albumina e as globulinas. O total de proteínas plasmáticas

determinado com um refratômetro é maior do que o valor determinado de forma bioquímica no soro. A diferença representa a concentração de fibrinogênio utilizado durante o processo de coagulação (MEYER e HARVEY 2004).

Hiperproteinemia ocorre em caso de desidratação ou pelo aumento da síntese de globulinas, já a hipoproteinemia pode resultar da hiper-hidratação, decréscimo na produção de albumina ou imunoglobulinas, ou perda proteica associada a hemorragia, vasculite, nefropatias ou enteropatias (MEYER e HARVEY 2004).

O conjunto das proteínas plasmáticas é composto pela albumina e pelas globulinas alfa, beta, e gama. A proporção natural entre albuminas e globulinas se aproxima, em todas as espécies de 1:1. O fígado sintetiza quase todas as proteínas do plasma, com exceção das imunoglobulinas gamaglobulinas que são produzidas pelos tecidos linfoides. É o fígado que faz a maior parte do catabolismo dessas proteínas e o restante é executado pelo tubo digestivo e pelos rins (DUNCAN e PRASSE, 2003).

### **Lipoproteínas**

As lipoproteínas são aglomerações alveolares (micelas) de lipídeos e de proteínas, que são suspensos em plasma ou linfa. Sua função principal é transportar a maioria dos lipídios (hormônios esteroides e ácidos graxos de cadeia longa) entre os tecidos, além de realizar a esterificação do colesterol. Mais da metade do lipídio em quilomicrons e VLDL são triglicerídeos (TG), enquanto que nas lipoproteínas LDL e HDL a maioria dos lipídios não são triglicerídeos. Nas espécies domésticas, a HDL é normalmente a lipoproteína mais abundante no plasma em jejum (BRUSS, 2008).

Tanto VLDL quanto quilomicrons servem como meios para distribuir triglicerídeos pelos tecidos. No caso dos quilomicrons, o TG é produto da digestão de gordura enquanto que no caso do VLDL, o TG é sintetizado no fígado (BRUSS, 2008).

Ainda segundo Bruss (2008) a capacidade do fígado em sintetizar os componentes proteicos do VLDL é estimulada pela dieta rica em carboidratos. Esse estímulo ocorre devido ao aumento da insulina e menor concentração dos níveis de glucagon no plasma.

A capacidade intrínseca do fígado em sintetizar os componentes lipídicos excede a sua capacidade inerente em sintetizar os componentes proteicos, sendo esse um fator fundamental no desenvolvimento do fígado gorduroso (BRUSS, 2008).

Ruminantes têm uma capacidade limitada em sintetizar e secretar VLDL no fígado, sendo o excesso estocado no próprio órgão. Essa limitação promove uma maior deposição de gordura hepática e de distúrbios metabólicos como fígado gorduroso e cetose que aparecem devido à produção aumentada de corpos cetônicos (BELL, 1995).

A diminuição da síntese de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) contribui para o acúmulo de gordura no fígado, sendo isso resultado de uma menor exportação de TG dos hepatócitos (MUKHERJEE e GOLLAN, 2002).

### **3.2.17. Ácidos graxos não esterificados (AGNE)**

Os ácidos graxos livres ou não esterificados no sangue podem ter origem exógena, provenientes da digestão e absorção de gorduras, ou endógena, provenientes da lipólise dos triglicerídeos armazenados no tecido adiposo (GONZÁLEZ e SILVA, 2006).

Os AGNE são metabólitos oriundos da quebra de moléculas de gordura das reservas corporais, com objetivo de fornecer aporte da energia deficitária durante o BEN.

Assim, a concentração plasmática de AGNE é frequentemente um indicador para avaliar a intensidade da mobilização das reservas de gordura corporal em vacas leiteiras durante o período periparturiente (BRICKNER et al., 2007).

No fígado, o metabolismo de AGNE depende da disponibilidade de glicose, bem como da sua taxa de mobilização, uma vez que esse órgão remove os AGNE do sangue. Desse modo, os AGNE podem ter diferentes destinos no fígado: 1) serem completamente oxidados para a produção de energia, através da  $\beta$ -oxidação; 2) parcialmente oxidados, o que resulta na produção de corpos cetônicos; 3) esterificados a glicerol e armazenados como triglicerídeos (DRACLEY, 1999).

Um quarto destino de AGNE, a exportação de triglicerídeos via VLDL pelo fígado tem sido considerada. Contudo, ruminantes não são competentes em exportar todos os triglicerídeos na forma VLDL e quantidades significativas são estocadas no fígado. Essa limitação na exportação pode causar acúmulo hepático de gordura, levando o animal ao quadro de esteatose hepática (SANTOS, 2006).

A concentração plasmática dos AGNE, em vacas saudáveis, aumenta a partir dos quinze dias que antecedem o parto alcançando o pico no dia do parto ou no primeiro dia pós-parto, reduzindo sua concentração nos dias seguintes devido ao aumento do CMS (CHUNG et al., 2008).

LeBlanc et al. (2006) sugerem que as mensurações das concentrações plasmáticas ou séricas de AGNE podem ser realizadas já no pré-parto (4 a 10 dias antes do parto) uma vez que as vacas podem começar a mobilizar reservas energéticas na última semana antes do parto, principalmente as vacas sob maior risco de desordens metabólicas.

Diversos autores mencionam os valores de referência para a análise dos AGNE, sendo que muitos diferenciam essas concentrações em limiares e os correlacionam com produção de leite, reprodução e incidência de doenças metabólicas. A Tabela 2 mostra os valores de referência de ácidos graxos não esterificados.

**TABELA 2** – Valores de referência de ácidos graxos não esterificados para vacas leiteiras no período de transição.

<b>Autores</b>	<b>Valores AGNE pré-parto (mmol/L)</b>	<b>Valores AGNE pós-parto (mmol/L)</b>
Quiroz-Rocha et al. (2009)	≤ 1,0	0,1 a 1,4
Ospina et al. (2010)	≤ 0,33	≤ 0,72
Chapinal et al. (2012)	≤ 0,5	≤ 1,0
Kaneko (2008)	0,25 a 0,40	0,25 a 0,40

AGNE: Ácidos graxos não esterificados.

Fonte: Adaptado de RAMIRES (2013).

Os ácidos graxos requerem ser ativados e transformados em metabólitos intermediários ativos, tanto na síntese quanto na oxidação. Para que as cadeias carbônicas atravessem a membrana mitocondrial para oxidação, é necessário que o ácido graxo seja ativado pela sua respectiva acil-CoA sintetase (tioquinase). A ativação de ácidos graxos pode ocorrer na membrana externa mitocondrial, nos peroxissomos e no retículo endoplasmático liso. A enzima carnitina palmitoil transferase I (CPT I) é regulada pela disponibilidade de energia da célula, isto é, pela concentração de malonil CoA, que é um intermediário no processo de lipogênese. A atividade da CPT I e a taxa de  $\beta$ -oxidação aumentam durante o BEN, muito provavelmente devido ao decréscimo da concentração de insulina, o que inibe a síntese de malonil CoA nas células hepáticas (SANTOS, 2006).

Quando ocorre aumento da mobilização de ácidos graxos nos adipócitos, as células hepáticas convertem o excedente de acetil-CoA em corpos cetônicos, e altas concentrações desses corpos cetônicos podem levar o animal ao quadro de cetose (HERDT, 2000).

### **3.2.18. Beta-hidroxibutirato (BHBA)**

D-hidroxibutirato, acetoacetato e acetona são os três compostos normalmente agrupados como corpos cetônicos e são produzidos pelo fígado oriundos do metabolismo de lipídeos nos ruminantes (LEHNINGER, 2006).

O 3-hidroxibutirato tem o seu grupamento cetona substituído por um grupamento hidroxil pela enzima 3-hidroxibutirato desidrogenase na mitocôndria dos hepatócitos. Como esse grupamento OH está localizado no terceiro carbono da cadeia (conhecido também como carbono  $\beta$ ), esse composto é chamado de 3-hidroxibutirato ou  $\beta$ -hidroxibutirato, além disso, o 3-hidroxibutirato pode existir como estereoisômeros, tendo as formas L (+) e D (-) (SANTOS, 2006).

A concentração de corpos cetônicos é diferente entre monogástricos e ruminantes. Geralmente, a concentração em ruminantes é maior devido à contínua produção de 3-hidroxibutirato pelo rúmen. A oxidação do butirato em 3-hidroxibutirato é um mecanismo de defesa dos ruminantes, já que a  $\beta$ -oxidação do butirato pode consumir de 30 a 70% de todo o butirato produzido no rúmen, resultando em concentrações plasmáticas de 3-hidroxibutirato de 1 a 3 mg/dL em animais bem alimentados (SANTOS, 2006).

O ácido butírico, proveniente da dieta é transformado na fermentação ruminal via acetoacetato em BHBA. Já a mobilização da gordura corporal promove o aumento da concentração de ácidos graxos de cadeia longa que são convertidos no fígado em

acetoacetato e depois em BHBA, que pode ser utilizado como fonte energética ou na síntese de gordura do leite (WITTWER, 2000b).

O 3-hidroxibutirato é o corpo cetônico mais facilmente mensurado, uma vez que ele é o mais estável nos fluídos corpóreos. A produção ruminal desse metabólito resulta em variações diurnas na sua concentração sanguínea, sendo o pico diário observado cerca de 3 a 4 horas após o consumo de alimento (SANTOS, 2006).

A concentração plasmática desse metabólito aumenta linearmente nos últimos três dias que antecedem ao parto (Leblanc et al., 2005) mas seu aumento é mais expressivo após o parto, atingindo o pico aproximadamente no quinto dia de lactação, decrescendo sua concentração nos dias seguintes, particularmente em vacas sadias (FRIGOTTO, 2010).

Os valores de referência para beta-hidroxibutirato variam entre os autores e suas regiões de estudo. A Tabela 3 apresenta os valores referenciais de diversos autores.

**TABELA 3** – Valores de referência de  $\beta$ -hidroxibutirato para vacas leiteiras no período de transição.

<b>Autores</b>	<b>Valores BHBA pré-parto (mmol/L)</b>	<b>Valores BHBA pós-parto (mmol/L)</b>
Quiroz-Rocha et al. (2009)	0,22 - 0,88	0,22 - 1,18
Ospina et al. (2010)	-	$\leq 0,97$
Chapinal et al. (2012)	$\leq 0,60$	$\leq 1,2$
Kaneko (2008)	$\leq 0,97$	$\leq 0,97$

BHBA:  $\beta$ -hidroxibutirato

Fonte: Adaptado de RAMIRES (2013).

O aumento na concentração de corpos cetônicos ( $\beta$ -hidroxibutirato, acetoacetato e acetona) caracteriza o quadro de cetose. Esta doença reduz o consumo alimentar e por consequência a produção de leite (McART et al., 2012).

Diversos estudos têm sido realizados para validar a metodologia a campo da mensuração de beta-hidroxibutirato utilizando tiras-teste de medição de cetona. Iwersen et al. (2009) compararam dois métodos de medição de cetose subclínica: concentração de BHBA fotometricamente e determinação de BHBA com o uso de tiras-teste (Precision Xtra meter, Abbott Laboratories). Os autores consideraram limiares de 1,2 a 1,4mmol/L de BHBA para avaliar a especificidade e sensibilidade na determinação de cetose subclínica e tiveram como resultado 88 a 96% e 96 a 97%, respectivamente. A correlação entre essas duas metodologias foi alta ( $r=0,95$ ) e os autores concluíram que o uso de tiras-teste é uma boa prática no diagnóstico de cetose subclínica nas propriedades (RAMIRES, 2013)

Para avaliar se um rebanho tem maior possibilidade de desenvolver a doença, são analisadas duas mensurações que auxiliam na avaliação do grau de cetose: a taxa de incidência e taxa de prevalência. Taxa de incidência refere-se ao número de vacas que desenvolveram cetose em algum momento durante o início da lactação, tipicamente nos primeiros 30 dias no leite dividido pelo número total de vacas que passaram por este período de tempo, ou ainda, a incidência normalmente é calculada como o dobro do valor da prevalência. Taxa de prevalência, é a quantidade de animais com cetose naquele momento (fotografia) no rebanho. É calculada pela divisão do número de vacas cetóticas pelo número de vacas amostradas (McART et al., 2012).

### 3.2.19. Cetogênese

Cetogênese é o acúmulo de corpos cetônicos pelo fígado que se dá basicamente pela falha no metabolismo de glicídios e de ácidos graxos voláteis. Essa falha ocorre pela falta de propionato que leva a uma excessiva transformação de triglicerídeos em ácidos graxos livres para produção de energia. Essa conversão aumenta a quantidade de acetil-CoA, que supera a sua capacidade de utilização no ciclo de Krebs, aumentando as demandas de oxaloacetato (GONZÁLEZ e SILVA, 2006).

O propionato inibe a cetogênese hepática nos ruminantes. Essa inibição é devido à menor produção da enzima carnitina aciltransferase I (CPT I) no fígado desses animais pela metilmalonil-CoA, um metabólito do propionato. Sem a enzima ativa, os ácidos graxos de cadeia longa não conseguem entrar na mitocôndria e serem oxidados em cetonas (BRUSS, 2008).

Em outras palavras, as cetonas são produtos primários do metabolismo intermediário (Bruss, 2008) sendo altamente regulada e tida como a última etapa do metabolismo energético de lipídeos. Os corpos cetônicos são controlados por três pontos-chaves: lipólise e influxo de ácidos graxos livres na corrente sanguínea; entrada de ácidos graxos na forma de acil-CoA na mitocôndria; e atividade da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA sintetase dentro da mitocôndria (SANTOS, 2006).

Os corpos cetônicos podem ser mensurados no sangue, leite e urina. O acetoacetato e o 3-hidroxi-3-butanato são os corpos cetônicos predominantes na circulação sanguínea, sendo que o 3-hidroxi-3-butanato é o mais estável nos fluidos corpóreos e, portanto, o mais facilmente mensurado. O acetoacetato pode ser descarboxilado a acetona e se torna instável nas amostras de sangue, leite e urina, sendo relativamente difícil sua mensuração (LEBLANC, 2006).

Os níveis de corpos cetônicos são menores no leite quando comparados ao sangue. Essa menor concentração se dá pela utilização do 3-hidroxiacetil-CoA pela glândula mamária para a síntese *de novo* de gordura do leite, limitando sua transferência para o leite o que resulta em concentrações de 10 a 20% de corpos cetônicos dos níveis sanguíneos. Já as concentrações de corpos cetônicos na urina são maiores do que no sangue, cerca de 3 a 4 vezes, fazendo com que os testes de cetose subclínica pelo método das fitas de reação colorimétrica tenham alta sensibilidade, mas baixa especificidade, isto é, mais vacas são detectadas com cetose subclínica quando a urina é a amostra utilizada, mas quase a metade delas é devido a reações falso positivas (SANTOS, 2006).

### **3.2.20. Ureia**

A ureia é formada pelo fígado e representa o principal produto do catabolismo das proteínas nas espécies carnívoras e onívoras. A ureia passa através do filtro glomerular e cerca de 25% a 40% dela é reabsorvida quando passa através dos túbulos. Uma taxa de filtração glomerular reduzida aumenta a concentração de ureia no sangue. O nível de ureia no sangue pode ser aumentado pelo aumento do consumo dietético de proteína, colapso catabólico ou hemorragia no interior do trato gastrointestinal (MEYER et al., 1995).

O excesso de proteína na alimentação leva a um aumento na deaminação e aumenta a concentração plasmática de ureia. As concentrações resultantes não são muito altas, apenas cerca de 7 a 10mmol/L na maioria das espécies. Proteína alimentar de baixa qualidade pode ter o mesmo efeito, ou seja, os aminoácidos não essenciais serão deaminados na ausência dos aminoácidos essenciais, levando a um discreto aumento das

concentrações plasmáticas de ureia. Quando não há energia suficiente na dieta, os estoques corporais de proteína são deaminados de seus esqueletos de carbono. Em casos de inanição profunda, especialmente quando houver desidratação concomitante pode haver concentrações plasmáticas de ureia de 15 a 20mmol/L. (KERR, 2003).

Na tabela 4 são mostradas algumas variáveis que podem ser empregadas no perfil metabólico.

**Tabela 4.** Parâmetros usados no perfil metabólico de ruminantes.

Parâmetro	Valor de referência (bovinos)	Sensibilidade		
		Sensibilidade de	Especificidade de	Outra
	A. Energia			
Glicose S*	2,5 - 4,1 mmol/L	+++		Glicólise da amostra
Ácidos graxos livres P*	3 - 10 mg/dL		+++	Alta variação
Corpos cetônicos U-L	< 10 mg/dL			Sensibilidade técnica
$\beta$ -hidroxibutirato P-L	< 0,5 mmol/L			
Colesterol P	3,0 - 5,0 mmol/L		+	
Condição corporal		+++	+	
	B. Proteínas			
Hemoglobina S	9,0 - 13,0 g/dL		+++	
Uréia P-L	2,6 - 7,0 mmol/L		+	
Albumina P	30 - 41 g/L	++	+	
	C. Minerais			
Cálcio P	2,0 - 2,6 mmol/L	+++		
Fosfato P	1,1 - 2,3 mmol/L		+	Aumento <i>in vitro</i>

Magnésio P	0,7 - 1,1 mmol/L			
Magnésio U*	1 mmol/L			
Sódio Sa	110 -130 mmol/L			
Potássio Sa*	< 10 mmol/L			
Cobre P	10 - 22 $\mu$ mol/L			
Zinco P	8 - 24 $\mu$ mol/L			Contaminação
Selênio (GSH-Px) S	> 60 U/g Hb			
T4 P	> 15 nmol/L	+	+	

S = Sangue, P = Plasma, U= Urina, L = Leite, Sa = Saliva

Fonte: Adaptado de (GRANDE & SANTOS (s/d)).

A concentração sanguínea de um determinado metabólito é indicador do volume de reservas de disponibilidade imediata. Essa concentração é mantida dentro de certos limites de variações fisiológicas, consideradas como valores de referência ou valores normais. Os animais que apresentam níveis sanguíneos fora dos valores de referência são animais que podem estar em desequilíbrio nutricional ou com alguma alteração orgânica que condiciona uma diminuição na capacidade de utilização ou biotransformação dos nutrientes (WITTWER, 1995).

Variações dos componentes do perfil metabólico sanguíneo em vacas leiteiras podem estimar o processo de adaptação metabólica a novas situações fisiológicas ou de alimentação (GRANDE E SANTOS, s/d)

Segundo Wittwer et al. (1993) considerando que nos exames de perfil metabólico é então sugerido incluir como variáveis para avaliar o balanço energético de vacas leiteiras, as observações quanto a Condição Corporal, junto com a determinação das concentrações de  $\beta$ -hidroxibutirato ( $\beta$ HB) e ureia em amostras de sangue ou de leite e,

complementarmente, colesterol e a enzima aspartato transaminase (AST) sanguíneos como descrito na Tabela 5.

**Tabela 5.** Variáveis usadas para avaliar o balanço metabólico de energia em vacas leiteiras.

Variável	Intervalo de referência	Interpretação
Condição Corporal	2,5 a 4,0 pontos (escore) dependendo do estado fisiológico	↑↓ Dependendo da acumulação de reservas lipídicas
β-hidroxibutirato	Pré-parto: < 0,5 mmol/L	↑ Com o aumento da mobilização lipídicas por falta de energia
Uréia	2,5 a 7,0 mmol/L	↑↓
Colesterol	Pré-parto: 1,7 a 4,3 mmol/L Lactação: 2,7 a 5,3 mmol/L	↓ Deficiência de energia-fibra ↑ Excesso de gordura na dieta
AST*	< 120 U/L (a 37° C)	↑ Lesão hepato-celular secundária a excessiva mobilização lipídica

\* aspartato transaminase

Fonte: Adaptado de Wittwer (2000).

### 3.2.21. Perfil Enzimático

Os métodos de análise enzimática podem ser classificados como de ponto final ou cinético. Nos métodos de ponto final o produto formado pela reação enzimática interage com um reagente para formar um complexo colorido, onde a intensidade da cor reflete a quantidade de produto produzido como resultado da presença da enzima. Os métodos cinéticos medem a taxa de reação enzimática envolvendo medidas seriadas da concentração do produto por unidade de tempo. A taxa de formação do produto e,

portanto, a taxa de reação é proporcional à quantidade de enzimas presentes (HENDRIX, 2002).

A descoberta da utilização da dosagem de aspartato aminotransferase (AST) na doença cardíaca humana junto à quase simultânea descoberta de que a AST se eleva na doença hepática forneceu o impulso para o crescimento da enzimologia clínica. Uma miríade de enzimas séricas tem sido investigada em humanos e em animais para identificar enzimas séricas que tenham utilização potencial como ferramentas de diagnóstico em praticamente todas as doenças (KANEKO, 2000).

As proteínas próprias para o funcionamento das células são sintetizadas enquanto outros genes da célula são suprimidos, por isso cada tipo celular, por exemplo, um hepatócito ou fibra muscular, contém sua própria “impressão digital” de enzimas. A quantidade total de enzimas no plasma por peso é menor que 1g/L (KERR, 2003).

Ainda segundo Kerr (2003), os resultados, entretanto, não são expressos como concentrações, mas como atividades, representando a mensuração da velocidade com que a enzima na amostra pode converter o substrato em um produto, sob condições padronizadas de análise. A unidade internacional (UI) de atividade enzimática é definida como a quantidade de enzima que catalisará a conversão de 1mmol de substrato por minuto.

O aumento na atividade sérica ou plasmática de uma enzima ocorre principalmente por lesão, ruptura ou necrose das células do órgão ou tecido que contém esta enzima. Em menor extensão, a proliferação celular também pode levar ao aumento plasmático das enzimas. As atividades reais atingidas dependem da taxa e da extensão da lesão celular, contrabalançadas com a taxa de catabolismo ou excreção. Isto significa que atividades relativamente altas podem ser atingidas transitoriamente, quando mesmo uma

pequena lesão ocorre de forma aguda, mas durante a doença crônica, uma lesão mais extensa e potencialmente mais séria pode ocasionar pequeno ou nenhum aumento nas atividades plasmáticas enzimáticas. No último caso, as enzimas com meia-vida curta demonstram os menores aumentos, enquanto as de meia-vida longa fornecem informações mais úteis (KERR, 2003).

A diminuição da excreção enzimática pode desencadear atividades enzimáticas plasmáticas elevadas na ausência de lesão tecidual primária, que pode ser por si só de importância diagnóstica, como no enorme aumento da fosfatase alcalina (ALP) que acompanha a oclusão do ducto biliar (KERR, 2003).

A diminuição é de baixa importância na interpretação clínica, sendo mais um indicativo de uma amostra que não foi bem armazenada, pois a maioria das enzimas é muito lábil, especialmente sem refrigeração (KERR, 2003). Podem estar reduzidas também em situações de desordens crônicas com grande destruição do parênquima hepático, correspondendo à falência do órgão (ANDERSON, 1992).

Pouquíssimas enzimas são específicas apenas para um único tipo celular. Na verdade, muitas enzimas estão presentes em quase todas as células, mas em quantidades diferentes e a maioria das enzimas são particularmente abundantes em dois a três tecidos diferentes. A especificidade pode ser melhorada de duas maneiras: determinação de isoenzimas e determinação de mais de uma enzima (KERR, 2003).

As enzimas hepato-específicas são: alanina aminotransferase (ALT), primariamente nos primatas, cães, gatos e outros pequenos animais, sendo pouco ativa em grandes animais; sorbitol desidrogenase (SDH), glutamato desidrogenase (GLDH) e arginase (ARG) que são encontradas em altas concentrações em grandes animais e nos cães e nos quais as atividades sobem e, caem rapidamente, em contraste com as

transaminases; gama glutamiltransferase (GGT), encontrada principalmente no tecido biliar, e, portanto, um bom indicador de colestase intra ou extra-hepática (KERR, 2003).

As enzimas não específicas para o fígado são a AST, lactato desidrogenase (LDH) e ALP não podendo ser usadas isoladamente para avaliação de doença hepática, mas sendo úteis quando usadas em conjunto com as enzimas específicas, bem como outros testes não-enzimáticos de função hepática (KERR, 2003).

De acordo com Kramer e Hoffmann (1997), a localização no interior da célula influencia a liberação da enzima para a circulação sanguínea. Enzimas citoplasmáticas, tais como a SDH são normalmente solúveis, facilmente liberadas, e passam com facilidade através da membrana celular. Esta propriedade faz delas um sensível marcador diagnóstico. Por outro lado, enzimas predominantemente mitocondriais, como a AST normalmente aparecem no sangue após uma lesão severa, já que elas estão aprisionadas e precisam atravessar duas ou mais membranas. As enzimas lisossômicas estão presas em grânulos intracelulares e aparecem no sangue somente após a organela ter se rompido. As enzimas da membrana não são solúveis e estão firmemente agregadas à membrana celular. Somente podem ser liberadas após um dano severo, entretanto, seu aparecimento no sangue normalmente segue um estímulo para o aumento da produção. As enzimas podem ainda, ter localização tanto citoplasmática quanto mitocondrial, tais como a ALT.

#### **3.2.21.1. Aspartato aminotranferase (AST)**

A aspartato aminotranferase, anteriormente chamada de transaminaselutêmica-oxaloacética (GOT) é encontrada principalmente no fígado, eritrócitos e nos músculos esquelético e cardíaco. É utilizada como indicador de necrose nesses tecidos, em especial nas lesões hepáticas. A AST é uma enzima mitocondrial e citossólica de escape,

necessitando de uma lesão maior para ser liberada na corrente sanguínea (HOFFMANN e SOLTER, 2008).

Altas concentrações de AST em vacas leiteiras estão relacionada com a síndrome do fígado gorduroso (Cebra et al., 1997), baixo apetite e o aparecimento de cetose em vacas leiteiras no início da lactação (Steen, 2001). Os níveis também se elevam em caso de hemólise, deficiência de selênio/vitamina E e no exercício físico intenso. Em ruminantes, a AST é um marcador de necrose sendo um indicador do funcionamento hepático, sendo sua concentração sanguínea analisada em vacas leiteiras no período pré-parto, com objetivo de prevenir doenças metabólicas no pós-parto (GONZÁLEZ e SILVA, 2006).

A sensibilidade da AST em bovinos é de 94% para lipidose hepática, 100% para leptospirose e de 53% para abscessos hepáticos (Kaneko, 2008). A análise desse componente no perfil bioquímico é ainda feita devido à sensibilidade relativamente alta para a detecção de lesões no fígado, lesões nos miócitos e por sua estabilidade no soro (HOFFMANN e SOLTER, 2008).

Em estudo realizado por Stojevic et al. (2005), que analisaram a atividade enzimática da AST em vacas leiteiras saudáveis durante a lactação e no período seco, concluiu-se que a atividade da aspartato aminotransferase apresentou diferenças significativas entre os três períodos de lactação (de 10 a 45 dias de produção; 46 a 90 dias e acima de 91 dias até o final da produção de leite) e o período seco.

Liu et al. (2012) trabalharam com vacas leiteiras no pós-parto e mediram no sangue e leite a atividade das enzimas hepáticas (ALT, AST, GGT e ALP), e encontraram valores superiores para a enzima AST ( $76,99 \pm 13,56$  U/L) aos encontrados por Stojevic

et al. (2005) mas igualmente importante para esse período. Os valores de referência para a AST em ruminantes variam entre autores.

Segundo González e Silva (2006), vacas com altos valores de AST ( $> 35$  U/L) antes do parto são mais susceptíveis a sofrerem de infertilidade, febre do leite e retenção de placenta se comparadas a vacas com baixos valores ( $< 25$  U/L). A relação entre valores altos de AST associado a valores baixo de colesterol e de albumina revelam com certa precisão, transtornos na função hepática. Segundo Kaneko (2008) valores entre 78 a 132 U/L são considerados os ideais para vacas leiteiras.

Os valores de aspartato aminotransferase acima de 100 U/L, são indicativos de lesões hepáticas (GONZÁLEZ et al., 2011).

O músculo esquelético, músculo cardíaco e fígado são os três órgãos com maiores concentrações de AST por grama de tecido. Em virtude de o aumento da atividade sérica desta enzima não ser específico de um órgão, ela deve ser determinada em conjunto com outras enzimas como, a creatina quinase (CK) e a SDH (HOFFMANN et al., 1989).

A AST hepática está localizada nos hepatócitos com 81% a 85% do total da atividade na mitocôndria e 15% a 19% no citoplasma (Hoffmann et al., 1989). Aumento na atividade sérica da AST associado a desordens hepáticas é devido, em parte, à necrose de hepatócitos e à liberação dos conteúdos citoplasmáticos e mitocondriais para o sangue e para a linfa (HOFFMANN et al. 1989).

A avaliação atividade de AST no soro de grandes animais é utilizada como indicador de lesão hepática e/ou muscular (Duncan e Prasse, 1982). As duas isoenzimas de AST, uma citosólica e outra mitocondrial têm pesos moleculares diversos e existem em múltiplas formas (KRAMER & HOFFMANN 1997).

A atividade plasmática normal da AST é menor que 100UI/L em todas as espécies, exceto no cavalo, cujos valores normais variam de 200 a 400UI/L (Kerr, 2003). Avaliações das atividades séricas enzimáticas 24 horas após biópsia hepática em bovinos revelaram um aumento significativo de 54,4% da AST acima dos valores de referência para a espécie. Na avaliação da atividade sérica de AST, 96 horas após a biópsia não foi verificada diferença significativa em relação ao momento antes desse procedimento (AMORIM et al, 2003).

#### **3.2.21.2. Gama glutamiltransferase (GGT)**

Um número de enzimas são compartimentalizadas nos hepatócitos e epitélio do ducto biliar. A lesão no hepatócito pode resultar na liberação de enzimas para a circulação e a colestase pode aumentar a liberação pelo epitélio biliar. Os níveis séricos dessas enzimas podem ser indicadores da integridade do hepatócito e da excreção biliar (KANEKO, 2008).

A GGT é uma enzima de indução e sua síntese ocorre na maioria dos tecidos, com maior atividade no pâncreas, rins e glândula mamária de bovinos, além de estar presente, em menor atividade, nos hepatócitos, epitélio de ductos biliares, pulmões e vesículas seminais (HOFFMAN e SOLTER, 2008).

A GGT, frequentemente é mensurada por ser um importante marcador de desordens hepatobiliares e colestases em grandes animais. O aumento da GGT no soro de grandes animais é um dos indicadores mais confiáveis de lesão hepática e obstrução biliar (SMITH, 2009).

A colestase é o aumento nas concentrações de ácidos biliares no fígado e no plasma. Esse aumento dos ácidos biliares ou de outros constituintes da bile pode estimular a

síntese e liberação de GGT. Em bovinos, a atividade aumentada de GGT tem melhor sensibilidade diagnóstica do que a de fosfatase alcalina para detectar colestase ou outros distúrbios biliares em bovinos (STOCKHAM e SCOTT, 2011).

Em estudo realizado por Stojevic et al. (2005) que analisaram a atividade enzimática da GGT em vacas leiteiras saudáveis durante a lactação e no período seco concluíram que a atividade da gama-glutamilttransferase apresentou diferenças significativas entre o período de lactação e o período seco ( $17,11 \pm 4,51$  U/L). Liu et al. (2012) trabalharam com vacas leiteiras no pós-parto e mediram a concentração das enzimas hepáticas (ALT, AST, GGT e ALP) no sangue e leite e encontraram valores superiores para a enzima GGT ( $76,99 \pm 13,56$  U/L) aos encontrados por Stojevic et al. (2005).

Os valores referenciais para a atividade sérica de GGT para bovinos estão entre 6,1 a 17,4 U/L (Kaneko, 2008). Já para Smith (2009) o valor de referência está entre 15 e 39 U/L.

A GGT está associada com o metabolismo do glutation. É uma enzima encontrada na membrana celular, portanto, não está visivelmente elevada na doença hepática aguda como ocorre com as transaminases (ANDERSON, 1992).

Em todas as espécies é encontrada em vários órgãos: rins, pâncreas, fígado, intestino e células musculares (DUNCAN e PRASSE'S, 2003). A atividade sérica de GGT aumenta no soro sanguíneo como resultado de desordens hepatobiliares e na urina, durante o início de toxicidade tubular renal. A GGT é geralmente encontrada na superfície externa das células dos ductos biliares. Desordens colestásicas resultam marcadamente no aumento da atividade de GGT no soro sanguíneo em todas as espécies estudadas, possivelmente secundárias a solubilização da membrana das células dos ductos biliares

por aumento concentração dos ácidos biliares hepáticos (Hoffmann et al., 1989). Os túbulos renais têm uma atividade tecidual de GGT relativamente alta. No entanto, lesão tubular aguda resulta numa rápida elevação na atividade de GGT na urina, mas não na circulação (MEYER e HARVEY, 2004).

#### **3.2.21.3. Fosfatase alcalina (ALP)**

A fosfatase alcalina (ALP) é uma enzima de membrana, que catalisa a hidrólise alcalina de uma grande variedade de substratos e é encontrada primariamente no fígado, túbulos renais, intestino e tecido ósseo. (MEYER e HARVEY 2004).

Em animais jovens pode apresentar-se com atividade elevada devido ao alto metabolismo destes animais em fase de crescimento. Distúrbios gastrointestinais podem estar associados à elevação da atividade sérica desta enzima. Embora não seja uma enzima hepato-específica, apresentar-se-á aumentada com as colangites, cirrose biliar e obstrução do ducto biliar (KERR, 2003).

A faixa de valores normais é muito variável, algo em torno de 300UI/L na maioria das espécies. Maiores atividades enzimáticas são encontradas em filhotes com alta atividade osteoblástica e, após o fechamento dos discos epifisiários, são encontradas menores atividades (KERR, 2003). A ALP possui algumas isoenzimas, dentre elas a hepática, a óssea e a placentária (DUNCAN e PRASSE'S, 2003).

#### **3.2.21.4. Creatina quinase (CK)**

Na maioria das espécies, a CK está presente em maior concentração na musculatura esquelética. O cérebro possui aproximadamente 10% da concentração de CK e os intestinos menos que 10% da concentração da CK, quando comparados com os músculos

esqueléticos. Todos os outros órgãos ou possuem CK não detectável ou apenas uma pequena porcentagem quando comparada com a musculatura esquelética. A concentração varia entre grupos de músculos no corpo, com concentração em músculos de “ação rápida” do que nos músculos de “ação lenta” A CK é primariamente encontrada no citoplasma, mas também está presente na mitocôndria (Kramer e Hoffmann, 1997). Segundo Meyer et al. (1995) as alterações musculares são bem definidas bioquimicamente pela mensuração de CK, uma enzima específica do músculo esquelético.

#### **3.2.21.5. Fatores de variabilidade**

Aumentos inespecíficos na atividade enzimática podem estar relacionados a fatores como: a idade do animal, a exemplo dos neonatos que têm atividades mais altas de muitas enzimas, como é o caso da GGT; o estímulo a produção de algumas enzimas pela ação de certas drogas como os barbitúricos que elevam a atividade da ALP; a hemólise, considerando que as amostras hemolisadas são inadequadas para a determinação de enzimas, já que as enzimas liberadas das hemácias são capazes de interferir no resultado do teste. Além disso, o tempo de realização do exame após a colheita; variações de temperatura e o método de colheita do sangue também podem interferir nos resultados (KERR, 2003).

Dentre os fatores de variabilidade que influem sobre a atividade enzimática sérica da AST e da GGT destacados por Gregory (1995), caberia citar aqueles relacionados à espécie animal, à raça, à idade, ao sexo, ao sistema de criação, à produção leiteira, assim como as variações da atividade enzimática sérica que ocorrem em doenças ou parasitoses hepáticas.

Otto et al. (2000) determinaram o perfil bioquímico sanguíneo de bovinos em Moçambique, assim como a relação de fatores etários, sexuais e do estado fisiológico. Nos resultados encontraram diferenças nos níveis de diversos metabólitos sanguíneos em comparação com bovinos de outros países, atribuindo as variações à genética, ao clima, à nutrição e às condições ambientais diferentes.

#### **- Idade e sexo**

Otto et al. (2000) não encontraram diferenças significativas entre sexos. Contudo, diferenças significativas foram encontradas para o fator idade. Foram encontradas baixas atividades de ALP e altos valores de proteínas totais e globulina nos animais adultos quando comparados aos animais jovens.

A GGT é uma enzima que tem uma variação grande no soro sanguíneo durante os primeiros dias de vida (Dirksen, 1993). Segundo Meyer et al. (1995) tal fato se explica pela ocorrência de altas taxas de GGT no colostro, e conseqüentemente, bezerros lactantes possuem grandes quantidades desta enzima no soro sanguíneo.

Bouda e Jagos (1984) demonstraram que animais neonatos que não ingeriram colostro tinham valores de GGT próximos dos valores obtidos para animais adultos. Fagliari et al., (1996) consideraram a atividade sérica da GGT como um exame laboratorial alternativo na identificação indireta de bezerros com falha na absorção de imunoglobulinas colostrais em razão da elevada atividade sérica desta enzima nos primeiros dias de vida dos bezerros. Observou-se correlação positiva significativa, com variações intensas ao redor de 24 a 30 horas pós-nascimento, entre os níveis de gamaglobulina e atividade de GGT, quando comparados aos valores obtidos nas primeiras seis horas pós-natal.

Fagliari et al. (1998) concluíram que as atividades de GGT e ALP foram maiores no dia do nascimento, com acentuado decréscimo com o avanço da idade. ZANKER et al. (2001) verificaram intensa diminuição da atividade de GGT, AST e ALP no colostro durante os primeiros dias da lactação. Observaram valores relativamente baixos de GGT no plasma de bezerros antes da alimentação com o colostro.

Güngör et al. (2004) utilizaram a atividade sérica da GGT para avaliar a falha da transferência de imunidade passiva em bezerros recém-nascidos. Nesse estudo foi detectada uma correlação positiva entre os níveis de IgG e a atividade sérica de GGT. Além disso, a sensibilidade e a especificidade da atividade sérica de GGT foram de 65% e 95%, respectivamente, indicando que valores abaixo do limiar de referência estabelecido têm grande probabilidade de serem obtidos em bezerros com falha completa ou parcial no recebimento de imunidade passiva. Esses autores concluíram que a determinação da atividade sérica da GGT fornece informações sobre o estado imunitário de bezerros, sendo ainda um método mais barato e mais rápido que outros métodos diretos e indiretos.

Coppo et al. (2000) estudaram a relação do desenvolvimento, sexo e tipo de desmame com a atividade enzimática de bezerros mestiços. Do segundo ao sexto mês de vida os bezerros revelaram valores decrescentes na atividade plasmática de ALP e AST. Nesse estudo, não houve diferença significativa para o tipo de desmame e nem para sexo.

Gregory et al. (1999) determinaram os valores de referência da atividade enzimática da AST e da GGT específicos para a raça Jersey, associado à relação com os fatores etários, sexuais e da infecção pelo vírus da leucose bovina. Nos resultados obtiveram-se diferenças nos valores quanto às diferentes idades, porém não observaram diferenças quanto aos fatores sexuais e à infecção pelo vírus da leucose bovina.

Coppo et al. (2003) não encontraram diferenças significativas entre sexos, entretanto foram observadas diferenças altamente significativa para idade em relação aos níveis de colesterol total de 80 bovinos mestiços, de ambos os sexos e divididos em várias faixas etárias.

Os estudos sobre a relação dos fatores sexuais com a atividade enzimática sérica são escassos e nessas pesquisas não foram observadas diferenças da atividade enzimática da AST e da GGT entre machos e fêmeas (COPPO et al., 2000).

Benesi et al. (2003) atribuíram variações relacionadas com o fator etário no comportamento das bilirrubinas séricas, GGT, AST e CK, sendo que as bilirrubinas séricas e a enzima GGT exibiram valores máximos até as 24 horas pós-nascimento, seguindo de decréscimo e posterior estabilização. Os teores séricos de AST apresentaram valor mínimo entre o nascimento e oito horas de vida, seguido por aumentos significativos até a atividade máxima detectada às 24 horas de vida.

Gonçalves et al. (2001) observaram uma diminuição significativa das proteínas totais dos animais com idades entre um e oito meses em relação ao grupo com até um mês de idade. Esta diferença deve-se exclusivamente à diminuição da globulina, justificada pelo fato de os animais mais jovens apresentarem uma grande quantidade de imunoglobulinas obtidas após a ingestão do colostro. Com o declínio dos anticorpos maternos o animal terá que sintetizar suas próprias imunoglobulinas. Segundo Kaneko (1997) posteriormente, espera-se um aumento dos valores da globulina, pois os animais com idade acima de oito meses apresentam um aumento significativo das proteínas séricas totais, devido ao aumento da fração globulina.

Nos machos, a presença de hormônios anabólicos, como testosterona e dietilestilbestrol (DES) causam um leve aumento nas proteínas totais, diminuição da

albumina e aumento nas globulinas; sendo que neles a concentração de proteínas totais é ligeiramente mais alta (BARROS FILHO, 1995).

Leal et al. (2003) obtiveram determinações séricas de proteína total mínima nos animais com até oito horas de vida, aumentando progressivamente até o quarto dia, quando alcançaram o valor máximo, seguindo, então, com pequenas oscilações até o 30º dia. Os valores de albumina sérica apresentaram pequenas elevações a partir de 24 horas de vida, havendo aumento significativo após 13 a 15 dias e mantendo-se até os 30 dias de idade, quando se registrou o valor máximo, evidenciando a forte relação com o fator etário.

#### **- Raça**

Souza (2004) constatou que a atividade sérica da AST dos bovinos é relacionada com a raça, pois os valores obtidos de bezerras da raça Holandesa foram significativamente maiores do que na raça Gir.

Villa et al. (1999) estabeleceram o perfil bioquímico sérico de 21 fêmeas da raça Brahman (*Bos indicus*) mantidas sob as mesmas condições de pastejo. Nesse estudo a alteração encontrada com maior frequência foi o aumento na atividade da AST, quando os dados foram confrontados com a literatura para valores de referência de bovinos da espécie *Bos taurus*.

Fagliari et al. (1998) encontraram diferenças não-significativas em relação ao fator racial, considerando os valores de proteína total, globulina, bilirrubina direta, creatinina, AST, ALT, ALP e GGT de bovinos lactantes, desmamados e adultos das raças Nelore e Holandesa. Entretanto, para a albumina foram observadas diferenças significativas entre bezerros lactentes das raças Nelore e Holandesa.

### **- Estado fisiológico**

Otto et al. (2000) determinaram valores mais elevados para ALP, LDH, glicose e cálcio em vacas não-prenhes em comparação com as prenhes. Nas vacas em lactação observaram níveis mais altos para globulina e colesterol e valores menores para a relação albumina: globulina.

Fagliari et al. (1988) no estudo do proteinograma sérico de vacas no final da gestação verificaram uma diminuição do nível sérico de albumina com a aproximação do parto, apesar de não haver citação de sua elevação em bezerros recém-nascidos a partir da ingestão de colostro. Assim, atribui-se à hipoalbuminemia fisiológica do período pré-parto e às exigências do feto, o decréscimo da concentração desta proteína nesta fase. A diminuição do teor sérico de betaglobulina e gamaglobulina com a proximidade do parto confirma a passagem dessas proteínas do sangue materno para o colostro nesse estágio fisiológico. Todas as frações protéicas apresentaram as menores concentrações no dia do parto.

Quintela et al. (2003) observaram uma correlação negativa significativa do colesterol em relação ao período de involução uterina de fêmeas bovinas de produção láctea, inferindo que isso poderia se dever ao estado de subfuncionalidade hepática nas fêmeas com atraso na involução uterina.

Na Tabela 6, é mostrado um resumo dos perfis relacionados com a história clínica, análise de produção e o exame físico dos animais, segundo o Departamento de Patologia Clínica da FMVZ-UNAM (BOUDA et al., 2000).

**Tabela 6.** Perfis oferecidos pelo Departamento de Patologia Clínica da FMVZ-UNAM.

<b>Perfil metabólico geral</b>	<b>Perfil hepático/nutricional</b>	<b>Perfil básico individual</b>	<b>Perfil mineral/fertilidade</b>
6 vacas pré-parto (1-2 sem) e 6 vacas pós-parto (2-4 sem):	Ureia	Glicose	Ureia
Ureia	Proteínas totais	Ureia	Proteínas totais
Proteínas totais	Albumina	AST	Albumina
Albumina	Globulinas	GGT	Fósforo inorgânico
Globulinas	Relação A/G	CK	Magnésio
Relação A/G	AST	Proteínas totais	Cobre
Cálcio	GGT	Albumina	Glutation-peroxidase
Fósforo inorgânico	$\beta$ -hidroxibutirato	Globulinas	Zinco
Ca/P	Ácidos graxos não esterificados	Relação A/G	$\beta$ -hidroxibutirato
Magnésio		Cálcio	
AST		Fósforo inorgânico	
GGT		Relação Ca/P	
Cobre		Magnésio	
Glutation-peroxidase		Potássio	
Zinco		Sódio	
$\beta$ -hidroxibutirato		Cloro	
Ácidos graxos não esterificados		Bicarbonato	
Hemograma		Osmolalidade sérica	
Urinálise		Dif. De íons fortes	
Líquido ruminal		Ácidos orgânicos	
		Hemograma	
		Urinálise	

AST: Aspartato Aminotransferase GGT: Gama GlutamilTransferase CK:Creatina Quinase Relação A/G: Relação Albumina/Globulina

Fonte: Adaptado de (BOUDA et al., 2000).

### 3.3. Diagnóstico de doenças por meio do exame de urina de vacas leiteiras

A urina é um dos principais fluidos de excreção de substâncias nocivas ao organismo. Ela é produto de seletiva e específica filtração do sangue pelos rins, acrescida de células e porventura bactérias presentes nos ureteres, bexiga, uretra e da genitália,

resultando normalmente num fluido de coloração amarelada, variando seu tom de acordo com a concentração da urina. A maior ou menor taxa de filtração, reabsorção e excreção de alguns nutrientes e catabólitos pelos rins permite com que a urina seja utilizada no diagnóstico de algumas enfermidades metabólicas. (ORTOLANI, 2002)

### **3.3.1. Corpos cetônicos**

Pequenas quantidades de CC no sangue não chegam a alcançar a urina, pois embora sejam filtrados pelos glomérulos são em seguida reabsorvidos pelos túbulos renais e metabolizados por suas células. Porém, altas concentrações sanguíneas de CC ultrapassam o limiar renal, principalmente a acetona e o acetoacetato, sendo excretados abundantemente; a detecção dos mesmos é feito por meio da prova de Rothera, que utiliza o nitroprussiato de sódio como reativo, sendo uma prova rápida (cerca de 1 min), e sendo que cerca de 2,5mM em bovinos já seria um indicativo de cetose e uma possível toxemia da prenhez seria esperada. (ORTOLANI, 2002)

### **3.3.2. Ácido Metilmalônico**

A detecção do ácido metilmalônico na urina é uma alternativa para a identificação de carência de cobalto na dieta dos animais, que acaba por ser um problema recorrente em várias regiões brasileiras, por terem um solo pobre nesse mineral, e a falta do mesmo acaba por ocasionar um aumento do ácido metilmalônico no sangue e, por consequência, aumento de sua presença também na urina. (ORTOLANI, 2002).

### 3.3.3. Amônia

A amônia ( $\text{NH}_3$ ) é excretada geralmente em pequenas quantidades na urina na forma de amônio ( $\text{NH}_4^+$ ). A amônia é secretada, na sua grande maioria, no túbulo contornado proximal e parcialmente reabsorvida na alça de Henle. Quanto mais ácido e quanto maior o fluxo urinário, maior é a quantidade de amônia na urina (ORTOLANI, 2002).

Na intoxicação por amônia, proveniente da alta ingestão de ureia dietética, descobriu-se recentemente que quando um bovino urina com mais frequência, mais resistente ele é a esta intoxicação, pois mais íons amônio são eliminados nesse fluido (ORTOLANI, 2002).

### 3.3.4. Flúor

Podem ocorrer surtos de intoxicação por flúor, principalmente em bovinos de corte que tenham recebido altos teores de flúor dietético, por longos períodos. O flúor se acumula nos ossos e dentes e uma das principais vias de excreção é a urina (Ortolani, 2002). Geralmente, os teores normais de flúor sanguíneo se elevam cerca de 1,5 vezes, já em animais intoxicados o incremento na urina é da ordem de 6 a 10 vezes; se recomenda a coleta da urina pela manhã e o método mais prático e sensível da determinação do flúor é por meio de eletrodo íon-específico (ORTOLANI, 2002).

### 3.4. Taxa de excreção urinária

A taxa de excreção urinária pode ser definida como a quantidade de uma substância que é eliminada na urina por dia, peso, ou diluição da urina. Como a coleta completa da urina no decorrer do dia é laboriosa e de difícil aplicação prática, tem-se simplificado esta prova, com a colheita de uma única amostra de urina colhida em qualquer momento do dia. Para diminuir a enorme influência da diluição da urina, é analisada (em conjunto com a substância a ser mensurada) a concentração de creatinina, que é um catabólito da creatina, presente na musculatura, e é filtrada livremente pelo glomérulo, encontrando-se no filtrado glomerular na mesma concentração que no sangue (ORTOLANI, 2002).

Ainda segundo Ortolani (2002), uma outra vantagem da creatinina é que ela não é absorvida e muito pouco secretada nos túbulos renais, sendo assim indicadora de taxa de reabsorção tubular; no animal desidratado, haverá uma intensa reabsorção de água nos túbulos renais, o que fará que haja uma intensa concentração da creatinina urinária, enquanto que num caso de diurese ocorrerá o fato inverso. Como a quantidade total de creatinina formada no corpo e excretada na urina depende do peso vivo e da quantidade de massa muscular, recomenda-se, para corrigir discrepâncias de peso entre animais, a taxa de excreção urinária (TEU) seja corrigida pelo peso metabólico do animal.

$TEU = \text{concentração da substância da urina} / \text{concentração de creatinina urinária} \times PV^{0,75}$

### **3.4.1. Taxa de excreção urinária de ureia**

A ureia é originária do catabolismo de aminoácidos, ácidos nucleicos e de amônia endógena ou exógena, proveniente da dieta. Quanto mais rica for a dieta em proteína bruta, em especial naquela que é digerida no rúmen, maior será o teor de ureia plasmática (ORTOLANI, 2002).

Os rins tem grande capacidade de excretar a ureia. Esta substancia é filtrada do sangue pelo glomérulo renal, reabsorvida e excretada nos vários segmentos dos túbulos renais, que resulta finalmente numa grande concentração de ureia por volume de urina em relação ao seu teor no sangue (Ortolani, 2002). Em algumas situações, os teores de ureia na urina podem ser centenas de vezes superiores à ureia plasmática (BRENNER, 1996).

Ortolani et al. (2002) cita que ruminantes que são alimentados com crescentes quantidades de proteína na dieta apresentam uma maior excreção de ureia na ruina, apesar de evolutivamente terem desenvolvido mecanismos compensatórios de economia de nitrogênio eliminado na urina, por meio de intensa reabsorção de ureia nos dutos coletores (BRENNER, 1996).

### **3.5. Alantoína e ácido úrico urinários**

A alantoína e o ácido úrico são catabólitos da degradação das purinas, provenientes dos ácidos nucleicos. Seus limiares de excreção renal são muito baixos, sendo excretados facilmente na urina. Nos ruminantes, cerca de 85% ou mais das purinas são oriundas dos ácidos nucleicos dos microorganismos ruminais digeridos no abomaso

e intestino delgado e absorvidos neste último órgão, ou seja, alantoína e ácido úrico são indicadores de metabolismo ruminal recente (ORTOLANI, 2002).

Experimentos demonstraram que quanto menor a quantidade de energia e de proteína dietética ingerida, menor será a excreção de alantoína e de ácido úrico na urina. O jejum provoca uma diminuição na taxa de excreção urinária da alantoína e de ácido úrico (ORTOLANI, 2002).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O perfil metabólico consiste na avaliação da concentração de metabólitos sanguíneos, e assim representar as vias metabólicas do organismo, que são os metabolismos energético, proteico, mineral e enzimático.

A utilização do perfil metabólico em vacas leiteiras em lactação, atua como importante ferramenta no diagnóstico de doenças do metabolismo. Desenvolvido por Payne et al. (1970) serve para avaliar as causas e incidência de doenças ligadas à produção, possibilitando o diagnóstico pré-sintomático de alterações metabólicas e a avaliação do status nutricional do rebanho.

Durante décadas a análise dos componentes sanguíneos tem sido a forma mais frequente de conhecer e interpretar o estado de saúde da vaca leiteira, principalmente no que se refere ao seu estado metabólico.

A composição bioquímica do plasma sanguíneo reflete de modo fiel a situação metabólica dos tecidos animais, de modo que é possível avaliar lesões teciduais, transtornos no funcionamento dos órgãos, adaptação dos animais diante de desafios nutricionais e fisiológicos e desequilíbrios metabólicos específicos ou de origem nutricional.

O perfil metabólico de vacas leiteiras está sujeito à interferência de inúmeros fatores intrínsecos do ambiente em que os animais estão inseridos. No entanto, o seu conhecimento aliado ao entendimento dos fatores de risco pode permitir o desenvolvimento de ações para correção e melhoria dos índices produtivos do rebanho.

## 5. RESUMO

### INDICADORES DOS PERFIS METABÓLICOS E NUTRICIONAIS PARA VACAS LEITEIRAS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O conhecimento do perfil metabólico sanguíneo nos animais permitiu aos criadores e técnicos ferramentas importantes para a otimização da produção, permitindo a eles avaliar condições fisiológicas das vacas e sua adaptação as condições nutricionais e ambientais, porém há de se ressaltar a difícil interpretação de resultados, uma vez que, por ser avaliados no sangue, são rapidamente utilizados para a manutenção de um bom funcionamento corporal e equilíbrio dinâmico, dificultando a elaboração de um tratamento eficiente a médio/longo prazo.

A intensidade da mobilização tecidual pode ser avaliada por exames sanguíneos, denominado de perfil metabólico, que permite quantificar a concentração de vários parâmetros provenientes da mobilização e realizar o monitoramento da adequação das vacas às exigências crescentes de energia, proteína e minerais. Além disso, o perfil metabólico permite o diagnóstico de transtornos metabólicos, de deficiências nutricionais como preventivo de enfermidades subclínicas, além da pesquisa de problemas de saúde e do desempenho produtivo de um rebanho.

**Palavras-chave:** Bovino leiteiro, composição sanguínea, deficiências nutricionais, transtornos metabólicos.

## 6. SUMMARY

### **METABOLIC AND NUTRITIONAL PROFILES INDICATORS FOR DAIRY**

#### **COWS: BIBLIOGRAPHIC REVIEW**

The knowledge of the metabolic blood profile in animals has provided breeders and technicians important tools for the optimization of production, allowing them to evaluate the physiological conditions of the cows and their adaptation to nutritional and environmental conditions. However, it is important to highlight the difficult interpretation of results, since, since they are evaluated in the blood, they are quickly used for the maintenance of a good body functioning and dynamic balance, making it difficult to elaborate an efficient treatment in the medium/long term.

The intensity of tissue mobilization can be assessed by blood tests, called a metabolic profile, which allows quantifying the concentration of various parameters from mobilization and monitoring the suitability of cows to the growing demands for energy, protein and minerals. In addition, the metabolic profile allows the diagnosis of metabolic disorders, nutritional deficiencies as a preventive of subclinical diseases, in addition to researching health problems and the productive performance of a herd.

**Key words:** Dairy cattle, blood composition, nutritional deficiencies, metabolic disorders.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AEBERHARD, K.; BRUCKMAIER, R. M.; BLUM, J. Metabolic, enzymatic and endocrine status in high-yielding dairy cows. Part 2. **Journal of Veterinary Medicine Series A-Physiology Pathology Clinical Medicine**, v.48, n.2, p.111-127, 2001.

ALMEIDA, E. M. A.; MACHADO, A.S.; GODOY, M. M.; DIJKSTRA, D.; RIBEIRO, F. M.; ZANATA, F. A.; SILVA, L. O. Parâmetro hematológico em vacas lactantes suplementadas com lipídios. **Revista eletrônica Nutritime**. Artigo 360, volume 13 – Número 1 – p. 4542-4549, Janeiro/Fevereiro 2016.

ALVES, M. F. C. C. **Avaliação metabólica de vacas leiteiras alimentadas com grão de soja cru e tratado com calor**. 81p. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre-RS, 2001.

AMETAJ, B. N., et al. Acute phase response indicates inflammatory conditions may play a role in the pathogenesis of fatty liver in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v.85 (suppl. 1):189, 2002.

AMORIM, R. M.; BORGES, A. S.; KUCHEMUCK, M. R. G.; TAKAHIRA, R. K.; ALENCAR, N. X. Bioquímica sérica e hemograma de bovinos antes e após a técnica de biopsia hepática. **Ciencia Rural**, v.33, n.3, p.519-523, 2003.

ANDERSON, V. N. **Veterinary gastroenterology**. 2ª ed., Philadelphia: Lea & Febiger, 873p., 1992.

ARRUDA, D. S. R.; CALIXTO JUNIOR, M.; JOBIM, C. C.; SANTOS, G.T. Efeito de diferentes volumosos sobre os constituintes sanguíneos de vacas da raça holandesa. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, v.9, n.1, p.35-44, 2008.

BALARIN, M. R. S.; LISBÔA, J. A. N.; KOHAYAGAWA, A.; KUCHEMUCK, A. R. G. Efeito da Nutrição Mineral sobre as Excreções Fracionadas Urinárias de Cálcio e de Fósforo em novilhos da raça Nelore. **Semina: Ci. Agr.**, v.19, n.1, p. 7-12, 1998.

BAUMAN, D. E.; VERNON, R. G. Effects of exogenous bovine somatotropin on lactation. **Annals Revist Nutrition**. n.14, p. 437, 1993.

BARINI, A. C. **Bioquímica sérica de bovinos (*Bos taurus*) sadios da raça curraleiro de diferentes idades**. 90p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2007.

BARROS FILHO, I. R. **Contribuição ao estudo da bioquímica clínica em zebuínos da raça Nelore (*Bos indicus*, Linnaeus 1758) criados no estado de São Paulo**. 133p. Tese (Mestrado em Clínica Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1995.

BELL, A. W. Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation. **Journal of Animal Science**, v.73, p.2820-2833, 1995.

BENESI, F. J.; RÊGO LEAL, M. L.; LISBÔA, J. A. N.; COELHO, C. S.; MIRANDOLA, R. M. S. Parâmetros bioquímicos para avaliação da função hepática em bezerras sadias, da raça holandesa, no primeiro mês de vida. **Ciência Rural**, v.33, n.2, p.311-317, 2003.

BOBE, G. B. N. et al. Potential treatment of fatty liver with 14-day subcutaneous injections of glucagon. **Journal of Dairy Science**, v.86, p.3138-3147, 2003.

BOBE, G.; YOUNG, J. W.; BEITZ, D. C. Pathology, etiology, prevention, and treatment of fatty liver in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v.87, p.3105-3124, 2004.

BORGES, A. M. et al. Concentração plasmática de colesterol total e lipoproteína de alta densidade em novilhas mestiças doadoras de embriões tratadas com somatotropina bovina recombinante. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 53, 2001.

BOUDA, J.; JAGOS, P. Biochemical and hematological reference values in calves and their significance for health control. **Acta Veterinaria Brno**, v.53, n.3-4, p.137-142, 1984.

BOUDA, J.; NÚÑEZ, L.; QUIROZ-ROCHA, G. Interpretação dos perfis de laboratório em bovinos. In: González, F. H. D.; Borges, J. B.; Cecim, M. (Eds) **Uso de provas de campo e de laboratório clínico em doenças metabólicas e ruminais dos bovinos**. Gráfica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil, 2000.

BRENNER, B.M. **The Kidney**. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 5<sup>th</sup>ed. vol.1, 1133p. 1996.

BRICKNER, A.E.; RASTANI, R.R.; GRUMMER, R.R. Technical Note: Effect of sampling protocol on plasma non esterified fatty acid concentration in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v.90, p.2219-2222, 2007.

BRUSS, M. L. Lipids and ketones. In: Kaneko, J.J.; Harvey, J. W.; Bruss, M. L. (Eds.), In: **Clinical biochemistry of domestic animals**. 6<sup>a</sup> ed. San Diego: Academic Pressm p.81-115, 2008.

CALDEIRA, R. M. Monitorização da adequação do plano alimentar e do estado nutricional em ovelhas. **Revista Portuguesa de Clinica Veterinária**. v.100; p.125-139, 2005.

CAPEN, C. C.; ROSOL, T. J. Calcium-regulating hormones and diseases of abnormal mineral (calcium, phosphorus, magnesium) metabolismo. In: Kaneko, J.J. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 4.ed. San Diego: Academic Press, cap.24, p.678-679, 1989.

CARLSON, G. P. Fluid, electrolyte and acid-base balance. In: Kaneko, J. J. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 4.ed. San Diego: Academic Press, cap. 19, p.543-572, 1989.

CEBRA, C. K.; GERRY, F. B.; GETZY, D. M.; FETTMAN, M. J. Hepatic lipidosis in anorectic, lactating Holstein cattle: Retrospective study of serum biochemical abnormalities. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.11, p.231-237, 1997.

CHUNG, Y. M. et al. Effects of prepartum dietary carbohydrate source and monensin on periparturient metabolism and lactation in multiparous cows. **Journal of Dairy Science**, v. 91, p.2744-2758, 2008.

CONTRERAS, P. Indicadores do metabolismo protéico utilizados nos perfis metabólicos de rebanhos. In: Gonzales, F. H. D.; Barcellos, J.O; Ospina, H.; Ribeiro, L.A.O. (Eds) **Perfil metabólico em ruminantes: seu uso em nutrição e doenças nutricionais**. Porto Alegre, Brasil, 2000.

COPPO, J. A.; COPPO, N. B.; SLANAC, A. L.; REVIDATTI, M. A.; CAPELLARI, A. Influencia del desarrollo, sexo y tipo de destete sobre algunas actividades enzimáticas en plasma de terneros cruzados. In: COMUNICACIONES CIENTIFICAS Y TECNOLOGICAS 2000, Corrientes. **Anais Eletrônicos...Corrientes**: Universidad Nacional del Nordeste, 4p., 2000.

COPPO, N. B.; COPPO, J. A.; LAZARTE, M. A. Intervalos de confianza para colesterol ligado a lipoproteínas de alta e baja densidad en suero de bovinos, equinos, porcinos y caninos. **Revista Veterinaria**, v.14, n.1, p.3-10, 2003.

CORNELIUS, C. E. Liver function. In: Kaneko, J. J. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 4.ed. San Diego: Academic Press, Cap.14, p.364-397, 1989.

COSTA, S. G. **Perfil lipídico de vacas holandesas variedade HPB, em diferentes fases da gestação**. 57p. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, SP, 1991.

DAYRELL, M. S. Deficiências Minerais em Bovinos do Brasil. Anais do 3º Simpósio sobre Nutrição do Bovinos, 1985. In: Peixoto, A. M.; Moura, J. C.; Faria, V. P. **Nutrição de Bovinos: Conceitos e Básicos e Aplicados**, p.31-53, 5ª ed., FEALQ, 1995.

DIRKSEN, G.; BREITNER, W. New quick-test for semi quantitative determinations of beta-hydroxybutyric acid in bovine milk. **Journal Veterinary Medical Animal Physiology Pathology Clinica Medical**, v.40, p. 779-784, 1993.

DOS SANTOS, L. C. **Laboratório ambiental**. Cascavel: Uduioeste, 323p., 1999.

DRACKLEY, J. K. Biology of dairy cows during the transition period: The final frontier. **Journal of Dairy Science**, v.82, p. 2259-2273, 1999.

DRACKLEY, J. K.; OVERTON, T. R.; DOUGLAS, G. N. Adaptations of glucose and long chain fatty acid metabolism in liver of dairy cows during the periparturient period. **Journal of Dairy Science**, v.84, p. 100-112, 2001.

DUNCAN, R. J.; PRASSE, K. W. **Patologia clínica veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 217p., 1982.

DUNCAN, R. J.; PRASSE, K. W. **Clinical pathology**. 4 ed. Athens: Iowa State Press, 450 p., 2003.

DUFFIELD, T. F.; LISSEMORE, K. D.; McBRIDE, B. W.; LESLIE, K. E. Impacto f hyperketomia in early lactation dairy cows on health and production. **Journal of Dairy Science**, v.92, p.571-580, 2009.

FAGLIARI, J. J.; OKUDA, H. T.; CURI, P. R.; FERREIRA NETO, J. M.; LUCAS, A. Valores padrões das proteínas séricas de bovinos da raça Guzerá. **Ars Veterinária**, v.4, n.2, p.217-223. 1988.

FAGLIARI, J. J.; OLIVEIRA, E. C.; PEGORER, M. F.; FERRANTE JÚNIOR, L. C.; CAMPOS FILHO, E. Relação entre o nível sérico de gamaglobulinas e as atividades de gamaglutamiltransferase, fosfatase alcalina, e aspartato aminotransferase de bezerras recém-nascidos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.48, n.2, p.105-112, 1996.

FAGLIARI, J. J.; SANTANA, A. E.; LUCAS, F. A.; CAMPOS FILHO, E.; CURI, P. R. Constituintes sanguíneos de bovinos recém-nascidos das raças Nelore (*Bos indicus*) e Holandesa (*Bos taurus*) e de bubalinos (*Bubalus bubalis*) da raça Murrah. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.50, n.3, p.253-262, 1998.

FRIGOTTO, T. A. **Monitoramento clínico e produtivo de vacas leiteiras no período de transição**. 61p. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2010.

GARRETT, O. R. Ketosis and Hepatic Lipidosis in Dairy Herds. Preconvention Seminar 7: Dairy Herd Problem Investigation Strategies. **36<sup>th</sup> Annual Conference, September**. p15-17, 2003

GONÇALVES, R. C.; PAES, P. R. O.; ALMEIDA, C. T.; FONTEQUE, J. H.; LOPES, R. S.; KUCHEMUCK, M. R. G.; CROCCI, A. J. Influência da idade e sexo sobre o hemograma, proteínas séricas totais, albumina e globulina de bovinos sadios da raça Guzerá (*Bos indicus*). **Veterinária Notícias**, v.7, n.1, p.61-68, 2001.

GONZÁLEZ, F. H. D. O perfil metabólico no estudo de doenças da produção em vacas leiteiras. **Arquivo da Faculdade Veterinária UFRGS**, v.25, n.02, p.13-33, 1997.

GONZÁLEZ, F. H. D.; ROCHA, J. A. R. Variation in the metabolic profile of Holstein cows of diferente milk yields in Southern Brazil. **Arquivo da Faculdade de Veterinária – UFRGS**, v.26, p.52-64, 1998.

GONZÁLEZ, F. H. D.; BORGES, J. B.; CECIM, M. **Uso de provas de campo e laboratório clínico em doenças metabólicas e ruminais dos bovinos**. Porto Alegre, Brasil, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 60p., 2000.

GONZÁLEZ, F. H. D. Indicadores sanguíneos do metabolismo mineral em ruminantes. In: González, F. H. D., Barcellos, J. O., Ospina, H., Ribeiro, L. A. O. (Eds) **Perfil metabólico em ruminantes: seu uso em nutrição e doenças nutricionais**. Porto Alegre, Brasil, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2000.

GONZÁLEZ, F. H. D. (2000) Uso do perfil metabólico no diagnóstico de doenças metabólico-nutricionais em ruminantes. In: González, F. H. D., Barcellos, J. O., Ospina, H., Ribeiro, L. A. O. (Eds) **Perfil metabólico em ruminantes: seu uso em nutrição e doenças nutricionais**. Porto Alegre, Brasil, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. p.89-106

GONZÁLEZ, F. H. D. Perfil metabólico en bovinos: alcance y utilidade. **Revista MVZ**, v.3, n.3, p.45-52, 2001.

GONZÁLEZ, F. H. D.; ORTOLANI, E. L.; BARROS, L.; CAMPOS, R. Avaliação metabólico-nutricional de vacas leiteiras por meio de fluidos corporais (sangue, leite e urina). In: **Anais do curso realizado no 29º Congresso Nacional de Medicina Veterinária**. Gramado - Rio Grande do Sul, Brasil, 2002.

GONZÁLEZ, F. H. D.; SCHEFFER, J.F.S. Perfil sanguíneo: ferramenta de análiseclínica, metabólica e nutricional. In: González, F. H. D.; Campos,R.: **Anais do 1º Simpósio de Patologia Clínica Veterinária da Região Sul do Brasil**. Gráfica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, p.73-89, Porto Alegre, 2003.

GONZALÉZ, F. H. D.; SILVA, S. C. **Introdução à Bioquímica Veterinária**; Editora da UFRGS; 2ª Edição; p.55, 229-230, 2006.

GONZÁLEZ, F. H. D. Ferramentas de diagnóstico e monitoramento das doenças metabólicas. **Ciência Animal Brasileira**, v.1, p.1-22, 2009.

GONZÁLEZ, F. H. D. et al. Relationship among blood indicators of lipomobilization and hepatic function during early lactation in high-yielding dairy cows. **Journal of Veterinary Science**, v.12, p.251-255, 2011.

GRANDE, P. A.; SANTOS, G. T. **O uso do perfil metabólico na nutrição de vacas leiteiras**. Nucleo Pluridisciplinar de Pesquisa e Estudo da Cadeira Produtiva do Leite – Universidade Estadual de Maringá. Disponível em: <http://sites.uem.br/nupel/nutricao-e-manejo-animal/pasta-pdf/o-uso-do-perfil-metabolico-na-nutricao-de-vacas-leiteiras/view> Acesso em 13 de junho de 2022.

GREGORY, L. **Valores padrões de referência de parâmetros bioquímicos séricos utilizados na avaliação das funções hepática e renal de bovinos da raça Jersey, criados no estado de São Paulo**. 161p. Dissertação (Mestrado em Clínica Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, 1995.

GREGORY, L.; BIRGEL JUNIOR, E. H.; MIROLANDA, R. M. S.; ARAÚJO, W. P.; BIRGEL, E. H. Valores de referência da atividade enzimática da aspartato aminotransferase e da gamaglutamiltransferase em bovinos da raça Jersey. Influência dos fatores etários, sexuais e da infecção pelo vírus da leucose dos bovinos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.51, n.6, p.515-522, 1999.

GRUMMER, R.R. Impact of changes in organic nutrient metabolism on feeding the transition dairy cow. **Journal of Animal Science**, v.73, p. 2820-2833, 1995.

GULAY, M. S.; HAYEN, M. J.; LIBONI, M. Low Doses of Bovine Somatotropin during the transition period and early lactation improves milk yield, efficiency of production,

and other physiological responses of holstein cows. **Journal of Dairy Science**, v.9, n.87, p.948-960, 2004.

GÜNGÖR, O.; BASTAN, A.; ERBIL, M. K. The usefulness of the gamma glutamiltransferase activity and total proteinemias in serum for detection of the failure of imune passive transfer in neonatal calves. **Revue de Médecine Vétérinaire**, v.155, n.1, p.27-30. 2004.

HERDT, T. H. Ruminant adaptation to negative energy balance influences on the etiology of ketosis and fatty liver. **Veterinary Clinics of North America: food animal practice**, v.16, p.215-230, 2000.

HENDRIX, C. M. **Laboratory procedures for veterinary technicians**. 4. Ed, Philadephia : Mosby, 559p., 2002.

HOFFMANN, W. E.; KRAMER, J.; MAIN, A. R.; TORRES, J. L. **Clinical enzymology in the clinical chemistry of laboratory animals**. New York: Pergamon Press, 762p., 1989.

HOFFMAN, W. E.; SOLTER, P. F. Diagnostic enzymology of domestic animals. In: Kaneko, J. J.; Harvey, J.W.; Bruss, M. L. (Eds.). In: **Clinical biochemistry of domestic animals**. 6<sup>a</sup>ed. San Diego: Academic Press, p.350-373, 2008.

IWERSEN, M. et al. Evaluation of an electronic cowside test to detect subclinical ketosis in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v.92, p.2618-2624, 2009.

JUNIOR, H. A. S.; SANTANA, E. O. C.; FERREIRA, A. H. C.; FILHO, G. A. F.; VIANA, P. T. V.; SANTOS, M. S. Metodologias de coleta de urina para aplicação em ensaios metabólicos com bovinos confinados e em pastejo. **Revista eletrônica Nutritime**. Artigo 286, volume 12 – Número 01 – p.3828-3836, Janeiro/Fevereiro 2015.

KANEENE, J. B. et al. The association of serum nonesterified fatty acids and cholesterol, management and feeding practices with peripartum disease in dairy cows. **Preventive Veterinary Medicine**, v.31, p.59-72, 1997.

KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5<sup>th</sup>ed., San Diego – California, 1997.

KANEKO, J. J. A century of animal clinical biochemistry: growth, maturity and visions for the future. **Revue de Médecine Vétérinaire**, v.151, n.7, p.601-605, 2000.

KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 6<sup>th</sup>ed., Elsevier Academic Press, San Diego – California, 2008.

KERR, G. M. **Exames laboratoriais em Medicina Veterinária**. 2.ed. São Paulo: Roca, 436 p, 2003.

KRAMER, J. W.; HOFFMANN, W. E. Clinical enzymology. In: Kaneko, J. J. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5<sup>a</sup> ed. San Diego: Academic Press, cap.12, p.303-315, 1997.

KOZLOSKI, G. V. **Bioquímica dos ruminantes**. 2<sup>a</sup>ed. Santa Maria: Ed. da UFSM, 216p., 2009.

LEAL, M. L. R.; BENESI, F. J.; LISBÔA, J. A. N.; COELHO, C. S.; MIRANDOLA, R. M. S. Proteinograma sérico de bezerras saudáveis, da raça Holandesa, no primeiro mês pós-nascimento. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.40, n.2, p.138-145, 2003.

LEBLANC, S. Monitoring programs for transition dairy cows. **XXIV World Buiatrics Congress**, Nice – França, 2006.

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica**. 2ª ed. São Paulo: Sarvier, 839p., 1995.

LEHNINGER, A. L. **Lehninger:Princípios de bioquímica**. 4ª ed. São Paulo: Sarvier, 2006.

LIU, P. et al. Bioactivity evaluation of certain hepatic enzymes in blood plasma and milk of Holstein cows. **Pakistan Veterinary Journal**, p.601-604, 2012.

LUCCI, C. S. Avaliação do estado nutricional. Anais do Simpósio sobre Nutrição de Bovinos, 1977. In: Peixoto, A. M.; Moura, J. C.; Faria, V; P. **Nutrição de Bovinos: Conceitos Básicos e Aplicados**, p.31-53, 5ª ed. Piracicaba, FEALQ, 1995.

MACLACHLAN, N. J.; CULLEN, J. M. Fígado, sistema biliar e pâncreas exócrino. In: Carlton, W. W. **Patologia Veterinária Especial de Thomson**. 2.ed. 672p, cap.2. p.95-131, 1998.

MACHADO, A. S. **Suplementação de vacas lactantes com gérmen integral de milho**. 118p. Tese (Doutorado em Ciências Animais), Universidade Federal de Goiás, Goiânia-GO, 2014.

MANCIO, A. B. **Plano nutricional, gonadotrofina coriônica humana (HCG) e amamentação na função reprodutiva e metabólica de fêmeas bovinas**. 158p. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 1994.

MANDEBVU, P.; BALLARD, C.S.; SNIFFEN, C.J.; TSANG, D.S.; VALDEZ, F.; MIYOSHI, S.; SCHLATTER, L. Effect of feeding na energy supplement prepartum and postpartum on milk yield and composition, and incidence of ketosis in dairy cows. **Animal Feed Science and Technology**, v.105, p.81-93, 2003.

MANUAL MERCK DE VETERINÁRIA: **Um manual de diagnóstico, tratamento, prevenção e controle de doenças para o veterinário**. Clarence M. Fraser, editor. 7.ed, São Paulo: Roca, cap 7 – Distúrbios metabólicos, 1996.

MARGOLLES, E. Metabolitos sanguíneos em vacas altas productoras durante la gestacion-lactancia em las condiciones de Cuba y su relacion con transtornos del metabolismo. **Revista Cubana de Ciencia Veterinaria**, p.221-230, 1983.

MARQUEZ, A. C.; RADEMACHER, M. A. Indicadores bioquímicos sanguíneos de los desequilibrios energéticos en ganado lechero. In: **Memorias del Seminario Internacional em Reproducción y Metabolismo de la vaca lechera**. Universidad de Caldas. Facultad de Ciencias Agropecuarias, Manizales, Colombia, 1999.

McART, J. A. A.; NYDAM, D. V., OETZEL, G. R. Epidemiology of subclinical ketosis in early lactation dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, v.95, p.5056-5066, 2012.

MENDONÇA JÚNIOR, A. F.; BRAGA, A. P.; RODRIGUES, A. P. M. S.; SALES, L. E. M.; MESQUITA, H. C. Minerais: importância de uso na dieta de ruminantes. **ACSA – Agropecuária Científica no Semiárido**, v.07, n.1, p. 01-13. 2011.

MEYER, D. J.; COLES, H. E.; RICH, L. J. **Medicina de laboratório veterinária: interpretação e diagnóstico**. 308p, 1995.

MEYER, D. J.; HARVEY, J. W. **Veterinary laboratory medicine: interpretation & diagnosis**. 2.ed. Philadelphia: Saunders, 351p., 2004.

MONCRIEFF, J. C. R. S. Hiponatremia e hipocalemia. In: Ettinger, S. J.; Feldman, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 4.ed. São Paulo: Manole, cap.9, p.52-58, 1997.

MUKHERJEE, S.; GOLLAN, J.L. Assessment of liver function. In: **Sherlock's diseases of the liver and biliary system** – Edited by Dooley, J.S et al., Willey – Blackwell – 12<sup>th</sup> ed., 2002.

MUNDIM, A. V.; COSTA, A. S.; MUNDIM, S. A. P.; GUIMARÃES, E. C.; ESPINDOLA, F. S. Influência da ordem e estádios da lactação no perfil bioquímico sanguíneo de cabras da raça Saanen. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.59, n.2, p.306-312, 2007.

NDLOVU, T. et al. Assessing the nutritional status of beef cattle: current practices and future prospects. **African Journal of Biotechnology**, v.6, p.2727-2734, 2007.

NELSON, RICHARD.; COUTO, W., GUILLERMO, C. **Medicina interna de pequenos animais**. 2 ed. Rio de Janeiro, Brasil. Editora Guanabara Koogan, 1084p., 2001.

OETZEL, G. Monitoring and testing dairy herds for metabolic disease. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v.20, p.651-674, 2004.

OLIVEIRA, F. N. **Concentração sanguínea de progesterona e metabólicos lipídicos em novilhas tratadas com norgestomet e valerato de estradiol (Syncro-matib) e submetidas a dieta hiperlipidêmica**. 75p. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 1995.

ORTOLANI, E. L. Diagnóstico de doenças nutricionais e metabólicas por meio de exame de urina em ruminantes. In: **Avaliação metabólico-nutricional de vacas leiteiras por meio de fluidos corporais**. 29º Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária. Gramado, Brasil. p.18-26, 2002.

ORTOLANI, E. L. Diagnóstico de doenças nutricionais e metabólicas por meio de exame de urina em ruminantes. In: **Anais do I Simpósio de Patologia Clínica Veterinária da Região Sul do Brasil**. Porto Alegre, Gráfica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. p.91-102, 2003.

OSPINA, H.; PRATES, E. R.; BARCELOS, J. O. J. A suplementação mineral e o desafio de otimizar o ambiente ruminal para digestão de fibra. In: ENCONTRO ANUAL SOBRE NUTRIÇÃO DE RUMINANTES DA UFRGS – SUPLEMENTAÇÃO MINERAL DE BOVINOS DE CORTE, 1, 1999, São Gabriel. **Anais..** São Gabriel: Gráfica da UFRGS, 1999. p.37-60.

OTTO, F.; VILELA, F.; HARUN, M.; TAYLOR, G.; BAGGASSE, P.; BOGIN, E. Biochemical blood profile of Angoni in Mozambique. **Israel Journal of Veterinary Medicine**, v.55, n.3, p.95-102, 2000.

PAYNE, J. M.; DEW, S. M.; MASTON, R.; FAULKS, M. The use of metabolic test in dairy herds. **Vet. Rec.**87, p.150-157, 1970.

PAYNE, J. M.; PAYNE, S. The Metabolic Profile Test. **Oxford University Press**. New York, 1987.

PEREIRA, R. A. **Efeitos da administração de Butafosfan e Cianocobalamina após o parto, sobre parâmetros metabólicos e produtivos de vacas leiteiras.** Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia. Centro de Biotecnologia. Universidade Federal de Pelotas. Pelotas, 2010.

QUINTELA, L. A.; GARCIA, M. E.; PEÑA, A. I.; DIAZ, C.; BARRIO, M.; BECERRA, J.J.; HERRADÓN, P. G. Asociación entre el perfil sérico bioquímico y la duración de la involución uterina en hembras bovinas de producción láctea. **Archivos de Zootecnia**, v.53, p.419-429, 2003.

RAMIRES, C. H. **Parâmetros sanguíneos em vacas leiteiras no período de transição e seu impacto no desempenho produtivo.** Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2013.

ROSSATO, W. L.; GONZÁLEZ, F. D.; DIAS, M. M.; FARIA, S.V.; RICCÓ, D. Condição metabólica e desempenho reprodutivo no pos-parto em vacas leiteiras no sul do Brasil (Metabolic condition and reproductive performance in póst-partum dairy cows in Southern Brazil). **Revista Brasileira Reprodução Animal**, v.23, n.3, 1999.

ROWLANDS, G.J.; LITTLE, W.; KITCHENHAM, B.A. Relationships between blood composition and fertility in dairy cows – A field study. **Journal of Dairy Research**, v.44, p.1-7, 1977.

SANTOS, J. E. P. Distúrbios Metabólicos. In: Berchielli, T.T.; Pires, A. V.; Oliveira, G. S. **Nutrição de Ruminantes**. 2.ed. Jaboticabal: Funep, p.423-495, 2006.

SCHAER, M. Hipercalcemia e hipernatremia. In: Ettinger, S. J.; Feldman, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 4.ed. São Paulo: Manole, cap.10, p.59-63, 1997.

SCHEIA, I.; VOLDEN, H.; BVRE, L. Effects of energy balance and metabolizable protein level on tissue mobilization and mil performance of dairy cows in early lactation. **Livestock Production Science**, v.95, 35-47, 2005.

SEIFI, H. A.; MIRSHOKRAIE, P.; FARZANEH, N. Metabolic profile test in Iran: variations of metabolites around parturition at dairy cattle. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v.44, (Suppl 1): p1213, 2003.

SILVA, J. A.; PEREIRA NETO, W. S.; RIBEIRO, M. D.; LEONEL, F. P.; PAULA, N. F.; FAZZION, J.C.; MALHADO, A. L. N.; BARROS, M. P.; CABRAL, L. S.; SOUZA, E. D. Parâmetros sanguíneos de vacas leiteiras mantidas em pasto suplementadas com diferentes fontes proteicas. **Revista Brasileira Saúde Produção Animal**, v.17, n.2, p.174-185, Abril/Junho 2016.

SMITH, B. P. **Large animal internal medicine**. 4ª ed. St. Louis, Missouri: Mosby-Elsevier, 1821p., 2009.

SOUZA, R. M.; BIRGEL JUNIOR, E. H.; AYRES, M. C. C.; BIRGEL, E. H. Influência dos fatores raciais na função hepática de bovinos da raça Holandesa e Jersey. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.41, n.5, p.306-312, 2004.

SPEARS, J.W. Reevaluation of the metabolic essentiality of the minerals – Review. **Journal of Animal Science**, v.12, n.6, p.1002-1008, 1998.

STEEN, A. Field study of dairy cows with reduced appetite in early lactation: clinical examinations, blood and rumen fluid analyses. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v.42, p.219-228, 2001.

STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. **Fundamentos de Patologia Clínica Veterinária**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Kogan, 729p., 2011.

STOJEVIC, Z. et al. Activities of AST, ALT and GGT in clinically healthy dairy cows during lactation and in the dry period, **Veterinarski Archives**, v.75, p.67-73, 2005.

TENNANT, B. C.; CENTER, S. A. Hepatic Function. In: Kaneko, J.J.; Harvey, J.W.; Bruss, M.L. (Eds) **Clinical Biochemistry of domestic animals**. 6ª ed. San Diego: Academic press, p. 379-414, cap. 13, 2008.

UNDERWOOD, E. J.; SUTTLE, N. F. **Mineral nutrition of livestock**. 3.ed. Londres : CABI publishing, 614p., 1999.

VAN SOEST, P. J. **Nutritional ecology of the ruminants**. 2.ed. Ithaca: Cornell University, 476p. 1994.

VILLA, N. A.; CEBALLOS, A.; CERON, D.; SERNA, C. A. Valores bioquímicos sanguíneos en hembras Brahman bajo condiciones de pastoreo. **Revista Agropecuária Brasileira**, v.34, n.12, p.2339-2343, 1999.

WHITAKER, D. A.; GOODGER, W.J.; GARCIA, M.; PERERA, B. M. A. O.; WITTWER, F. Use of metabolic profiles in dairy cattle in tropical and subtropical countries on smallholder dairy farms. **Preventive Veterinary Medicine**, v.38, p. 119-131, 1999.

WITTWER, F.; CONTRERAS, P.A. Empleo de los perfiles metabólicos en el Sur de Chile. **Archivo de Medicina Veterinaria**, v.12, n.2, p.221-228, 1980.

WITTWER, F.; HEUER, G.; CONTRERAS, P.A.; BÖHMWALD, T. M. Valores bioquímicos clínicos sanguíneos de vacas cursando con decúbito en el sur de Chile. **Archivo de Medicina Veterinaria**, v.15, p.83-88, 1993.

WITTWER, F. Empleo de los perfiles metabólicos en el diagnóstico de desbalances metabólicos nutricionales en el ganado. **Buiatria**. v.2, p.16-20, 1995.

WITTWER, F. Diagnóstico dos desequilíbrios metabólicos de energia em rebanhos bovinos. In: González, F. H. D., Barcellos, J. O., Ospina, H., Ribeiro, L. A. O. (Eds) **Perfil metabólico em ruminantes: seu uso em nutrição e doenças nutricionais**. Porto Alegre, Brasil, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. p. 9-22, 2000a.

WITTWER, F. Marcadores Bioquímicos no controle de problemas metabólicos nutricionais em gado de leite. In: González, F. H. D., Barcellos, J. O., Ospina, H., Ribeiro, L. A. O. (Eds) **Perfil metabólico em ruminantes: seu uso em nutrição e doenças nutricionais**. Porto Alegre, Brasil, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. p. 53-62, 2000b.

WOLFFENBÜTTEL, S. **Nefropatias e distúrbios eletrolíticos em cães**. UFRGS, 2004. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/lacvet/site/wp-content/uploads/2020/11/nefropatia-.pdf>, Acesso em: 2 de Junho de 2022.

ZANKER, I. A.; HAMMON, H. M.; BLUM, J. W. Activities of gamma glutamyltransferase, alkaline phosphatase and aspartate-aminotransferase in colostrum,

milk and blood plasma of calves fed first colostrum at 0-2, 6-7, 12-13 and 24-25h after birth. **Journal of the Veterinary Medical Association**, v.48, p.179-185, 2001.