LUMEN ET VIRTUS
ISSN: 2177-2789

AS CITOCINAS IL-1B E TNF-A E O PERFIL METABÓLICO EM VACAS COM HIPERCETONEMIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

https://doi.org/10.56238/levv15n43-113

Data de submissão: 24/11/2024 **Data de publicação:** 24/12/2024

Marcelo Ribeiro de Souza
Autor principal e correspondente
Mestrando em Biociência Animal
Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE)
E-mail: marceloribeirosza@gmail.com

Luís Eduardo Rangel Batinga de Oliveira
Mestrando em Biociência Animal
Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE)
E-mail: EduardoRangel612@gmail.com

Pierre Castro Soares
Doutor em Clínica Veterinária
Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE)
E-mail: pcastro.pe@gmail.com

Paulo Roberto Eleutério de Souza
Doutor em Ciências Biológicas
Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE)
E-mail: paulo.eleuterio@ufrpe.br

RESUMO

A hipercetonemia é a doença metabólica de maior prevalência no período de transição das vacas produtivas. É caracterizada pelo aumento de corpos cetônicos nos tecidos e fluidos corporais, além de alterações nos perfis metabólico e de expressão de citocinas, podendo resultar em perdas econômicas significativas e danos à saúde animal. Objetivo: Realizar uma revisão da literatura abordando os principais aspectos relacionados à hipercetonemia, com destaque nas alterações do perfil metabólico e na expressão das citocinas IL-1β e TNF-α durante o período de transição. Metodologia: A revisão fundamentou-se em artigos encontrados nas bases de dados, publicados entre 1972 e 2024, utilizando termos específicos como “hipercetonemia”, “período de transição” e “perfil metabólico”. Revisão bibliográfica: A hipercetonemia desenvolve-se em resposta ao balanço energético negativo, quando a demanda energética supera a ingestão alimentar, levando à mobilização das reservas corporais e ao aumento dos ácidos graxos não esterificados (AGNEs) no sangue. Esses ácidos graxos são metabolizados no fígado, favorecendo a cetogênese e resultando em transtornos metabólicos. O perfil metabólico é uma ferramenta essencial para avaliar a saúde metabólica do rebanho, permitindo a identificação de alterações em parâmetros bioquímicos, como glicose, AGNEs, proteínas e hormônios. Esse monitoramento revela a relação entre o metabolismo e as respostas inflamatórias, sendo crucial para a detecção precoce de distúrbios. As citocinas IL-1β e TNF-α, liberadas durante processos inflamatórios, desempenham papel essencial no período de transição das vacas leiteiras, contribuindo para a amplificação da resposta inflamatória associada à hipercetonemia. Conclusão: A detecção precoce por meio de biomarcadores, como β-hidroxibutirato e AGNEs, é fundamental para prevenir a

hipercetonemia. Alterações inflamatórias, como a elevação de IL-1β e TNF-α, reforçam a importância de estratégias integradas de manejo nutricional, genético e imunológico, visando minimizar prejuízos à saúde animal e reduzir as perdas econômicas.

Palavras-chave: Cetose, Interleucinas, Período de transição, Balanço energético negativo.

1 INTRODUÇÃO

O período de transição das vacas produtivas ocorre no espaço entre as três semanas pré e pós-parto e está atrelado a alta demanda de nutrientes decorrente do rápido desenvolvimento fetal e início da lactação. Além disso, é marcado por alterações adaptativas com o objetivo de preparar a vaca para o final da gestação e início do processo de lactação, bem como manter seu estado homeostático e evitar transtornos metabólicos, como a hipercetonemia (Wittwer, 2000a; Torres et al., 2024).

A hipercetonemia é a doença metabólica de maior prevalência entre as vacas leiteiras. Ocorre em resposta ao balanço energético negativo (BEN) que atinge as vacas em período de transição e está atrelada a significativas modificações metabólicas nestes animais. Além disso, a doença também pode servir como porta de entrada para outras patologias, diminuir o desempenho reprodutivo e resultar na perda de produção leiteira (Soares et al., 2018; Gulinski, 2021; Bergmann et al., 2022; Monteiro, 2023).

Em situações de BEN, causado pelo desequilíbrio entre a ingestão de nutrientes e seus egressos, os tecidos periféricos desenvolvem estado de resistência insulínica e a glicose é direcionada principalmente para a unidade feto-placentária e glândula mamária. Para suprir a necessidade de energia, o corpo inicia a beta-oxidação dos ácidos graxos, levando a produção de acetil-CoA, que depende do oxalacetato para entrar no ciclo de Krebs. Na ausência deste, a acetil-CoA é transformada em corpos cetônicos, que podem se acumular e gerar transtornos metabólicos (Wittwer, 2000a; Regnault, 2004; Thrall et al., 2012; González; Silva, 2017; Lei; Simões, 2021).

Para o estudo das doenças metabólicas, desde a década de 70 tem sido utilizada a análise dos perfis metabólicos, seja de um único indivíduo ou de todo o rebanho. A avaliação consiste na análise de variáveis metabólicas por meio de exame sanguíneo, podendo ser feita a análise de indicadores do perfil energético, proteico, enzimático, hormonal e mineral (Wittwer, 2000b; Cozzi et al., 2011; Silva; Bondan; González, 2022). Além disso, o desenvolvimento da hipercetonemia tem sido atrelado a fatores genéticos como os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) e desregulação na expressão gênica de citocinas pró-inflamatórias (como TNF-a) (Zhang et al., 2016; WU et al, 2020).

As citocinas IL-1β e TNF-a apresentam papel fundamental nas vacas em período de transição pois estimulam as células uterinas, ampliando e induzindo o processo de parto. Ademais, também promovem a remodelação do colágeno, contribuindo para o enfraquecimento da membrana fetal e a expulsão do feto. Apesar disso, o aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias está associado a algumas ocorrências comuns do período de transição como redução da ingestão alimentar e mastite clínica e subclínica (El-Deeb; El-Bahr, 2017; Tizard, 2018; Kuhla, 2020; Vitenberga-Verza, 2022).

Assim, o estudo teve como objetivo realizar uma revisão da literatura abordando os principais aspectos relacionados à hipercetonemia em vacas produtivas, com destaque nas alterações do perfil metabólico e na expressão das citocinas IL-1β e TNF-α durante o período de transição desses animais.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 PERÍODO DE TRANSIÇÃO DAS VACAS PRODUTIVAS

O período de transição é conhecido como o intervalo mais crítico para as vacas produtivas. É caracterizado por uma fase de estresse metabólico e oxidativo que resulta em um estado pró-inflamatório e imunossupressor nos bovinos (Torres et al., 2024). Ocorrendo no espaço entre as três semanas pré e pós-parto (Alvarenga et al., 2015), o período de transição é uma fase marcada por alterações adaptativas com o objetivo de preparar a vaca para o final da gestação e início do processo de lactação, bem como manter seu estado homeostático e evitar transtornos metabólicos (Wittwer, 2000a).

Homeorrese, conceito utilizado por Bauman e Currie (1980) foi definido como “mudanças orquestradas ou coordenadas no metabolismo dos tecidos corporais, necessárias para dar suporte a um estado fisiológico". Anos depois, o autor aplicou o conceito para ilustrar os estados fisiológicos da gestação e lactação, e posteriormente do crescimento (Bauman, 2000). Nesse sentido, a homeorresia ocorre quando as adaptações fisiológicas acontecem sem gerar danos ao metabolismo do animal. Em contrapartida, quando o organismo da vaca não consegue se adequar às mudanças fisiológicas do período de transição, pode haver o surgimento de múltiplas enfermidades metabólicas (Ortolani, 2009).

O período de transição está atrelado a alta demanda de nutrientes decorrente do rápido desenvolvimento fetal e início da lactação. Porém, esse período é caracterizado pela maior ocupação do útero na cavidade abdominal e consequente diminuição no volume do rúmen, o que resulta no decréscimo do consumo de matéria seca (Sargison, 2007). Nas últimas três semanas que antecedem o parto, o consumo é de aproximadamente 1,5 % a 1,7% do peso corporal, mas na semana do parto pode ser menor que 1,5%, tornando essa queda ainda mais visível no dia da concepção (Hayirli et al., 2003).

O decréscimo da ingestão nutricional surge na contramão da demanda energética das vacas nos últimos dias de gestação, estágio onde, de acordo com Gomes et al (2009), ocorre a formação do colostro, bem como a exigência energética da glândula mamária por glicose, aminoácidos, ácidos graxos, minerais e vitaminas. Na fase de transição, em especial das vacas de alta produção, a glândula mamária necessita de altas quantidades de glicose, principalmente nos primeiros dias pós-parto, para a síntese de leite. Poucos dias após o parto, as demandas da glândula mamária por glicose, aminoácidos e ácidos graxos são, respectivamente, 2.7, 2.0 e 4.5 vezes maiores que a do útero em fase final de gestação (Bell et al, 1995; Pereira, 2018).

A alta demanda corporal por energia e a ingestão insuficiente de nutrientes para corresponde-lá resultam no balanço energético negativo (BEN). Nessa situação de hipoglicemia, a vaca mobiliza energia a partir de suas reservas energéticas, portanto há maior movimentação do glicogênio hepático e do tecido adiposo. O tecido gorduroso, em particular, passa por um aumento na lipólise, liberando ácidos graxos não esterificados (AGNEs) na corrente sanguínea, onde no sangue serão convertidos em

energia e no fígado em corpos cetônicos. Esses últimos serão utilizados principalmente pelos tecidos dependentes de glicose, que nos estados de déficit calórico, subnutrição ou doenças metabólicas, precisam se adaptar às fontes alternativas de energia (Drackley, 1999; Gomes et al, 2009; Santos et al, 2010; González; Silva, 2017).

Nesse sentido, é necessário a manutenção de um balanço nutricional adequado, especialmente nos períodos de maiores requerimentos, visto que os desbalanços energéticos podem ocasionar as chamadas Doenças Metabólicas ou Doenças da Produção. Estas são provocadas pelo desequilíbrio entre os nutrientes ingeridos pelo animal, o seu metabolismo e os egressos pelas fezes, urina, leite e feto, como é o caso da hipercetonemia (Wittwer, 2000a; Vallenari et al., 2024).

2.2 HIPERCETONEMIA

Visando driblar o balanço energético negativo (BEN) ocasionado pela insuficiência na gliconeogênese, o organismo passa a transformar os triglicerídeos em ácidos graxos (AG) para gerar energia. Nessa reação, ocorre o aumento da beta-oxidação dos AG nos hepatócitos e consequente formação de acetilcoenzima A (acetil-CoA). Em contrapartida, é necessário a presença de um derivado da fermentação dos carboidratos, o oxaloacetato, para que a acetil-CoA seja oxidada e gere energia no ciclo de Krebs. Nas situações onde há excesso de acetil-CoA e insuficiência de oxaloacetato, a acetil-CoA passa a ser utilizada no processo de cetogênese (Thrall et al., 2012; González; Silva, 2017; Lei; Simões, 2021).

A cetogênese ocorre principalmente no fígado, onde os corpos cetônicos produzidos serão encaminhados para os outros tecidos e servirão como fonte de energia. Os principais corpos cetônicos são o acetoacetato, a acetona e o β-hidroxibutirato (BHB), sendo que, nesse caso, o acetoacetato é convertido em acetona e BHB por meio de reações químicas. Esses compostos solúveis serão encontrados principalmente nos fluidos corporais como o sangue, urina e leite, sendo BHB o corpo cetônico com maior estabilidade e predominância na circulação (Duffield et al., 2009; Thrall et al., 2012; Ospina et al., 2013; González; Silva, 2017).

Quando o organismo apresenta grandes concentrações de corpos cetônicos nos fluidos corporais e quando a produção desses compostos excede a quantidade utilizada pelos tecidos para a produção de energia, há o estabelecimento da hipercetonemia. Devido à sua instabilidade, a acetona e o acetoacetato não são utilizados como marcadores para medir os níveis de corpos cetônicos, sendo o BHB a indicação mais comum para o diagnóstico do quadro hipercetonêmico. A detecção de BHB no sangue é a mais comum, podendo esse ser rastreado também no leite, devido a sua abundância e conservação nos fluidos (Oetzel, 2004; Duffield et al., 2009; Schein, 2012; González; Silva, 2017; Benedet et al., 2019).

Os valores de referência atuais para o diagnóstico da hipercetonemia em vacas são de ≥1,2 mmoL/L. Nesse sentido, a concentração sanguínea de BHB ≥ 1.2 mmol/L e < 3 mmol/L foi estabelecida para o diagnóstico de cetose subclínica e ≥ 3 mmol/L para o diagnóstico da cetose clínica. Todavia, estudos mais recentes como o de Vallenari et al (2024) utilizam o valor de referência ≥ 1.2 mmol/L como marcador de ambas as formas de hipercetonemia, seja clínica ou subclínica. Sendo assim, apesar da subdivisão, o termo hipercetonemia passa a abranger as duas apresentações da doença (McArt; Nydam; Overton, 2015; Benedet et al., 2019; Djokovic et al., 2019).

A hipercetonemia das vacas pode ser categorizada em três tipos, de acordo com a etiologia e tempo da doença: tipo I, cetose espontânea ou por subalimentação onde há baixa concentração de insulina em decorrência da hipoglicemia; tipo II, ocorre principalmente no início da lactação e é caracterizada pelo fígado gorduroso e alta ingestão de alimentos; o último tipo é conhecido como "cetose da silagem de ácido butírico", ocorre quando as vacas consomem silagem fermentada com um precursor cetogênico, o ácido butírico (Oetzel, 2007; Zhang; Ametaj, 2020).

A cetose é a doença metabólica de maior prevalência entre as vacas leiteiras de alta performance durante o período de transição, tendo como principal sintoma o aumento dos corpos cetônicos nos líquidos corporais. Esse período é marcado pelo aumento da demanda energética para o desenvolvimento fetal e para a produção de leite, juntamente com a dificuldade de suprir essa necessidade através da alimentação, levando ao balanço energético negativo (BEN). Quando essa condição se intensifica, pode desencadear distúrbios metabólicos, como a redução do índice glicêmico e a hipercetonemia (Constable et al., 2017; Gulinski, 2021).

A hipercetonemia pode levar à cetose clínica e subclínica, os sinais da primeira forma costumam ser o forte cheiro de acetona devido ao teor volátil desse composto, diminuição da atividade e do apetite, fraqueza, cegueira aparente e perda acentuada da condição corporal. Já a cetose subclínica é caracterizada pelo aumento de corpos cetônicos na circulação, mas sem os sintomas clínicos da doença. Em casos mais graves, alguns animais podem manifestar a forma nervosa da doença, exibindo sinais como andar em círculos, pressionar a cabeça contra superfícies, perda de equilíbrio, incoordenação motora, hiperestesia, agressividade ou comportamento anormal, perda de acuidade visual, tremor muscular, entre outros. Entretanto, os sinais clínicos são inespecíficos e de difícil detecção, gerando dificuldade na distinção das formas da doença para que seja feito o diagnóstico preciso (Duffield, 2000; Berge; Vertenten, 2014; Constable et al., 2017; Soares et al., 2019).

Nesse sentido, Gordon, LeBlanc e Duffield (2013) relatam que em suas experiências, ao serem examinados, os animais com altos níveis de corpos cetônicos podem não apresentar sinais clínicos, enquanto os animais com baixos níveis podem se mostrar debilitados pela doença. Portanto, a doença pode ser melhor descrita como hipercetonemia, no lugar de fazer distinção entre clínica e subclínica, visto que a gravidade dos sinais clínicos da doença parece depender da adaptação de cada animal em

processar e tolerar os corpos cetônicos no organismo. Além disso, entende-se que ambas as apresentações da doença impactam negativamente a produção de leite, o desempenho reprodutivo e a saúde das vacas leiteiras (Herdt, 2000; Gordon; LeBlanc; Duffield, 2013; McArt et al., 2013; Raboisson et al., 2014).

Estudos como os de Santschi et al. (2016) e Weigel et al. (2017) apontam para prevalência e incidência da hipercetonemia nos gados leiteiros de 22,9% e 24%, respectivamente. Confirmando os números significativos da doença, o estudo de Loiklung, Sukon e Thamrongyoswittayakul (2022) mostra prevalência global de mais de 22%. A maior prevalência da doença é detectada nas duas primeiras semanas de lactação, apresentando queda significativa após esse período, como foi visto no trabalho de Drift et al. (2012) onde houve diminuição de 60% da prevalência da hipercetonemia entre o primeiro e segundo mês de lactação.

Dentre os fatores de risco para a ocorrência, foi observada maior frequência da doença em vacas multíparas do que em primíparas, sugerindo que há relação direta entre a hipercetonemia e o aumento da paridade, podendo ser justificado pela necessidade simultânea da gestação e lactação. Bem como, a primavera tem sido apontada como a estação do ano com maior frequência da doença, mesmo que não se tenham elucidações biológicas para tal. Acredita-se então que a maior frequência da doença neste período ocorra pela utilização de silagem com menor qualidade ao longo do primeiro semestre do ano (Berge; Vertenten, 2014; Vanholder et al., 2015; Santschi et al., 2016; Chandler et al., 2018).

A raça e o manejo nutricional também são apontados, onde no primeiro caso é visto maior prevalência de hipercetonemia em vacas Jersey (19%) do que nas Holandesas (14%). Também foi observada uma associação negativa entre os rebanhos grandes e a prevalência de hipercetonemia, bem como uma menor notificação da doença nos rebanhos que ofertam a forragem e o concentrado em momentos diferentes. Ainda, a diminuição da doença se estende para os rebanhos que utilizam a ração total misturada (TMR) nos períodos de pastagem (Berge e Vertenten, 2014; Santschi et al., 2016; Chandler et al., 2018; Benedet et al., 2019).

Essa enfermidade está atrelada a diversos problemas, como o risco de contrair outras doenças do período de transição, baixo desempenho reprodutivo e perdas econômicas na produção de leite que giram em torno de $289 em cada caso. A prevenção da doença é um importante fator para diminuir os custos, perdas e garantir o bem-estar animal, podendo ser aplicado em fazendas de gado leiteiro uma dieta eficiente, a avaliação do escore corporal e a triagem periódica de fluidos para a detecção dos corpos cetônicos (Raboisson et al., 2014; McArt et al., 2015; Madreseh-Ghahfarokhi; Dehghani-Samani; Dehghani-Samani, 2018).

Existe um consenso bem disseminado sobre o uso da quantificação de β-hidroxibutirato e ácidos graxos não esterificados (AGNEs) para o diagnóstico da doença. Além dos indicadores energéticos, outros biomarcadores do metabolismo têm sido utilizados para o monitoramento da

doença, como a concentração de proteínas no corpo e no leite, as mudanças no quadro hormonal, alterações no perfil mineral, bem como nos biomarcadores cardíacos. Além de também ser analisado o estado nutricional, a produção leiteira e a condição de saúde das vacas em período de transição (Antunovic et al., 2011; McArt et al., 2013; Soares et al., 2018, 2019; Benedet et al., 2019).

Além do perfil metabólico, o desenvolvimento da hipercetonemia no período de transição tem sido inerentemente associado a fatores genéticos (WU et al, 2020). No estudo de Nayeri et al. (2019) foi observada a presença de vários polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) e genes de suscetibilidade à hipercetonemia. Outros trabalhos relataram que vacas pré e hipercetonêmicas possuíam uma maior quantidade de de citocinas pró-inflamatórias circulantes, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF-a), em relação às vacas saudáveis. Mostrando assim que as vacas passam por um processo de inflamação crônica antes mesmo do estabelecimento da doença (Zhang et al., 2016). Portanto, junto ao perfil metabólico, a análise genética é um importante parâmetro para a otimização do diagnóstico e prevenção dos quadros mais graves da doença.

2.3 PERFIL METABÓLICO

Para que seja realizado o estudo das doenças metabólicas e nutricionais, tem sido empregado desde a década de 70 o teste do perfil metabólico, desenvolvido por Payne (1972), em Compton, Inglaterra. Essa avaliação consiste na combinação de exames complementares para a investigação e diagnóstico dos desequilíbrios metabólicos e nutricionais, podendo ser analisado um número ilimitado de variáveis, contanto que se tenha conhecimento prévio e adequado das especificidades bioquímicas e fisiológicas (González, 2000; Wittwer, 2000b).

A partir da análise do perfil metabólico (PM) é possível identificar a concentração sanguínea dos indicadores do perfil energético, proteico, enzimático, hormonal e mineral de um único espécime ou de um rebanho inteiro. O teste pode ser utilizado em conjunto com métodos tradicionais de avaliação, como o escore de condição corporal, a avaliação dietética, a produtividade, a composição do leite e outros. Entretanto, levam-se semanas ou até meses para que esses sintomas sejam observados, tornando assim sua aplicação mais útil em análises retrospectivas, reservando a prioridade do PM para a obtenção de resultados mais prévios (Wittwer, 2000b; Cozzi et al., 2011; Silva; Bondan; González, 2022).

Para que se chegue a um resultado, os valores dos biomarcadores coletados em amostra sanguínea devem ser comparados com os valores de referência estabelecidos para aquele grupo. Todavia, a interpretação desses dados é mais complexa do que parece pois deve levar em conta os aspectos de cada espécime como a idade, raça, sexo, estado fisiológico, além dos aspéctos ambientais e de manejo. Na ausência de algum desses fatores pode haver um diagnóstico impreciso, sendo recomendado pelos autores a utilização de valores de referência de indivíduos similares aos analisados

e que estes sejam, preferencialmente, advindos de sistemas de manejo ou zonas climáticas parecidos (Kida, 2002; Quiroz-Rocha, 2009; Cozzi et al., 2011; González; Silva, 2017; Silva; Bondan; González, 2022).

A aplicação do PM tem sido bastante difundida no diagnóstico, prognóstico e monitoramento dos desequilíbrios metabólicos e nutricionais que acometem os ruminantes em período de transição, é possível observar a aplicação da técnica nas ovelhas (Borowsky, 2021), cabras (Soares et al., 2018) e vacas (Alvarenga et al., 2015). Visto que as doenças metabólicas ou de produção ocorrem majoritariamente no período de transição (Wittwer, 2000b) e a hipercetonemia é a principal enfermidade desta época, a análise do PM se torna um fator imprescindível para o adequado rastreio e monitoramento da doença.

2.3.1 Perfil Energético

2.3.1.1 β-hidroxibutirato (BHB)

O β-hidroxibutirato (BHB) é o principal, mais estável e abundante corpo cetônico presente na circulação dos ruminantes. É produto do metabolismo dos lipídeos, com a sua produção ocorrendo principalmente nas mitocôndrias dos hepatócitos, a partir da metabolização dos AGNE, podendo ser sintetizado também pelo ácido butírico presente na mucosa do rúmen. Já no tecido que está demandando energia, o BHB poderá ser utilizado como fonte de energia, caso haja oxalacetato disponível para sua oxidação, do contrário, esse composto se acumulará no sangue causando quadro de acetonemia ou cetoacidose metabólica (Wittwer, 2000a; González; Corrêa; Silva, 2017).,

Portanto, a elevação do BHB na corrente sanguínea transparece uma condição de balanço energético negativo (BEN) no animal, visto que, nas situações onde a demanda por glicose corresponde à sua disponibilidade, os corpos cetônicos produzidos no fígado por meio da oxidação seguirão para os tecidos como fonte de energia, sendo mobilizados pelo oxaloacetato. Todavia, se a disponibilidade de glicose for baixa, o oxaloacetato será utilizado para produzi-la. Como consequência, outras vias de produção de energia serão acionadas, e haverá uma queda na concentração de oxaloacetato circulante (Souto et al., 2013; Silva Filho, 2016).

Diferente de outros metabólitos, cuja concentração varia em resposta à alimentação, o BHB se mantém estável ao longo do dia, sendo, portanto, o principal biomarcador para o diagnóstico de hipercetonemia em ruminantes. Para diagnosticar o quadro hipercetonêmico nas vacas, atualmente se utiliza o valor de referência ≥ 1.2 mmol/L (Leblanc, 2015; Benedet et al., 2019; Vallenari et al., 2024). A concentração do BHB pode ser determinada na corrente sanguínea por meio de kits comerciais, apesar do alto custo, ou por meio de equipamentos eletrônicos móveis (Panousis et al., 2012; Pichler et al., 2014).

2.3.1.2 Ácidos Graxos Não Esterificados (AGNE)

Apesar de seus níveis variarem ao longo do dia, junto ao BHB, o AGNE é o metabólito mais apropriado para indicar desequilíbrios no metabolismo energético das vacas. Maiores níveis deste metabólito estão atrelados a lipomobilização das reservas corporais, sendo, portanto, utilizado para indicar insuficiência no consumo de energia por esses animais. Esse é o caso das vacas em período de transição, onde se observa maior concentração de AGNEs circulante alguns dias antes do parto, para atender às demandas energéticas do organismo naquela etapa (Alvarenga et al., 2015; Leblanc, 2015; Benedet et al., 2019).

Nas vacas leiteiras, as concentrações de AGNEs são mais elevadas no pós-parto do que no pré-parto, sendo aproximadamente 0,2 mmol/L no pré-parto e 0,4 mmol/L no dia da concepção, com os valores se estendendo por até 3 semanas pós-parto. No curso da gestação, os AGNEs, que agora estão em níveis mais elevados, vão servir como fonte de energia e desenvolver um estado de resistência insulínica nas vacas ao inibir a liberação deste hormônio pelas células beta-pancreáticas. Isso dificulta a captação da glicose pelos tecidos periféricos, a direcionando principalmente para a unidade feto-placenta (Regnault, 2004; Alvarenga et al., 2015; González; Corrêa; Silva, 2017).

Alguns estudos, como o de Santos et al. (2012), revelam que o manejo nutricional durante o período de transição está atrelado às concentrações séricas de AGNEs. Nesse sentido, o estudo observou que ovelhas que receberam suplemento de propilenoglicol (precursor da glicose) em sua dieta durante o periparto apresentaram menores valores médios de AGNEs, enquanto o grupo controle apresentou valores médios mais elevados.

2.3.1.3 Glicose

A glicose é uma variável importante no metabolismo dos ruminantes, em contrapartida, esses animais possuem mecanismos homeostáticos que regulam a glicemia, o que torna esse carboidrato um marcador menos adequado para avaliar o equilíbrio energético. Mensurar esse metabólito apenas uma vez não revela o quadro glicêmico completo do indivíduo, pois suas concentrações sofrem alterações rápidas e frequentes ao longo do dia, devido à dieta e a fatores individuais (Leblanc, 2010; Souto et al., 2013).

Apesar disso, nos ruminantes, a dieta tem pouco efeito sobre a glicemia, pois além de praticamente nenhuma glicose advinda do trato digestivo entrar na corrente sanguínea, há o controle endócrino da insulina e glucagon sobre o glicogênio, bem como dos glicocorticóides sobre a gliconeogênese. Assim, se a ingestão energética estiver inadequada, esses hormônios estimulam a degradação de glicogênio hepático e a síntese de nova glicose no fígado. E nos casos de BEN, estimulam a mobilização de triglicerídeos para fornecer ácidos graxos como fonte de energia, além do glicerol como precursor de glicose hepática (González; Silva, 2017).

No terço final da gestação, é possível observar um quadro de hipoglicemia, acredita-se que pela alta demanda do feto, havendo atenuação desse déficit glicêmico nos casos de gestação gemelar. Entretanto, no periparto é possível observar um quadro de hiperglicemia, provavelmente devido ao estresse pelo aumento do cortisol, como relataram Soares et al. (2018), além da resistência à insulina nos tecidos periféricos. Nas primeiras semanas pós-parto é notado o retorno do quadro de hipoglicemia, principalmente na primeira semana e nas vacas de alta produção leiteira, assim como também é detectada maior presença de BHB durante esse período, o que indica o uso da glicose principalmente para a lactação (Regnault, 2004; Raoofi et al., 2013; González; Silva, 2017).

2.3.2 Perfil Proteico

2.3.2.1 Proteína Total (PT)

As proteínas sanguíneas são produzidas principalmente pelo fígado, sendo que a taxa de produção está intrinsecamente relacionada com o estado nutricional do animal e com a funcionalidade hepática. A elevação de proteína total (PT) pode ocorrer nos quadros de desidratação por hemoconcentração, bem como a diminuição acontece quando ocorrem falhas hepáticas, transtornos intestinais e renais, hemorragia ou déficit calórico (González; Silva, 2017; Kirovski; Sladojevic, 2017).

A concentração de proteínas totais tende a diminuir nos dias que antecedem o parto e, após este, é restabelecida. Essa diminuição está atrelada à utilização de aminoácidos para a síntese de proteínas fetais, uma vez que, nas últimas semanas antes do parto, o crescimento do feto é exponencial. Outro fator responsável pela redução das proteínas totais é a mobilização de imunoglobulinas para a síntese do colostro. Assim, vacas secas podem ter maiores níveis de PT do que vacas em período de transição, e essa queda na concentração sérica de proteínas também contribui para a redução da produção leiteira (Balikci; Yildiz; Gurdogan, 2007; Sadjadian et al., 2013; González; Silva, 2017).

Em doenças metabólicas como a hipercetonemia/toxemia da prenhez, caracterizadas pelo déficit de energia, os níveis de PT costumam ser menores. Mas, além do desequilíbrio energético, os níveis de PT também são influenciados pelas doenças inflamatórias e infecciosas, período onde costuma ocorrer sua diminuição. Também é possível observar que vacas com menores níveis protéicos no pré-parto possuem maior risco de apresentar outros quadros como mastite e retenção placentária no início da lactação (Puppel; Kuczynska, 2016; Ruprechter, 2018; Soares et al., 2018).

2.3.2.2 Albumina

Totalizando cerca de 50% de todas as proteínas do plasma, a albumina é a proteína mais abundante na circulação sanguínea. Sintetizada no citoplasma das células hepáticas, é considerada uma proteína de fase aguda negativa, uma vez que sua concentração tende a diminuir em doenças

inflamatórias e infecciosas, além de ter sua síntese reduzida em vacas com desequilíbrios energéticos (Krause et al., 2014; Puppel; Kuczynska, 2016; González; Silva, 2017).

Sua concentração plasmática é afetada pela disponibilidade na dieta, pela perda proteica em algumas doenças e principalmente pelo funcionamento do fígado. A funcionalidade hepática pode diminuir com a infiltração gordurosa resultante da lipomobilização que acontece assiduamente no início da lactação, gerando assim um quadro de hipoalbuminemia nas vacas leiteiras. A diminuição de albumina é causada pela deficiência proteica quando, juntamente a ela, ocorre uma redução nos níveis de ureia. Nos casos de lesão ou insuficiência hepática, os níveis de albumina estão reduzidos, enquanto os de ureia permanecem normais ou elevados e acompanham-se de níveis elevados de enzimas (González; Silva, 2017; Kirovski; Sladojevic, 2017).

É possível observar diminuição nas concentrações de albumina e proteína total no pré-parto de ruminantes saudáveis, mas isso se deve ao crescimento exponencial do feto no terço final da gestação e a grande mobilização de aminoácidos para tal. Entretanto, animais com toxemia da prenhez também podem apresentar valores de albumina dentro da normalidade, indicando, portanto, que não houve alteração no funcionamento hepático (Sadjadian et al., 2013; Souto et al., 2019).

2.3.2.3 Globulina

A concentração dessas proteínas é obtida pela diferença de concentração entre as proteínas totais e a albumina. As globulinas podem ser divididas em três tipos, α, β e γ, identificadas a partir da eletroforese, e apesar disso, não são consideradas boas indicadoras do metabolismo proteico. Sua importância se concentra principalmente nos indicadores de processos inflamatórios. Assim, os altos níveis de globulinas estão vinculados a doenças infecciosas ou vacinações recentes (González; Silva, 2017).

Diminuição dos níveis de globulina no final da gestação e dia do parto, como relatado em Soares et al. (2018) estão associados à migração de gamaglobulinas para a síntese do colostro (Anwar; Ramadan; Taha, 2012). Por outro lado, é possível observar que em animais acometidos pela toxemia da prenhez/hipercetonemia, os níveis de globulina podem se manter dentro da normalidade (Souto et al., 2013). González e Silva (2017) explicam que essas variações se devem à adaptação ao estresse. Assim, as mudanças nos níveis de globulinas podem ser utilizadas para avaliar estados de adaptação ao estresse e para identificar animais adaptados e não adaptados.

2.3.2.4 Ureia

A ureia é sintetizada no fígado a partir da amônia, seja esta reciclada do rúmen ou oriunda do catabolismo dos aminoácidos. Seus níveis são analisados em relação ao nível de proteína ingerida e ao funcionamento renal, o que a torna um indicador sensível e imediato da ingestão de proteínas. Mas,

para o funcionamento renal, não é o indicador mais adequado, uma vez que o grau de reciclagem deste metabólito entre o sangue e o rúmen é muito alto, sendo a creatinina o metabólito mais indicado para tal (Souto et al., 2013; González; Silva 2017).

Os valores de ureia sanguínea caem de forma moderada antes e depois do parto em vacas saudáveis. Esse decréscimo na concentração de ureia é atribuído a redução na ingestão de alimentos causada pelo estresse durante o periparto. Já nos animais com toxemia da prenhez, são observados valores elevados de ureia, provavelmente por falhas renais, como a redução da filtração glomerular e o aumento do catabolismo proteico para a síntese de leite (Santos et al., 2011; Sadjadian et al., 2013; Souto et al., 2019).

2.3.2.5 Creatinina

A creatinina é um composto que resulta do metabolismo da creatina e da fosfocreatina, que são armazenadas principalmente nos músculos esqueléticos. Diferente da ureia, os níveis de creatinina no sangue não são significativamente influenciados pela dieta, mas podem aumentar esporadicamente em situações de metabolismo muscular intenso, levando a concentrações mais elevadas no sangue. A elevação sanguínea deste composto, assim como na ureia, revela um quadro de azotemia, podendo estar relacionada à diminuição da taxa de filtração glomerular e redução na excreção urinária desses compostos. Além disso, sua excreção urinária parece não variar de acordo com o teor de proteína no corpo, como acontece para a ureia (Souto et al., 2013; Thrall, 2015; Fischer et al., 2016).

A presença sanguínea deste metabólito se revela um marcador altamente sensível às mudanças metabólicas que ocorrem durante o ciclo reprodutivo dos ruminantes, uma vez que estudos mostram concentrações séricas de creatinina mais elevadas no final da gestação e no periparto em comparação ao período de lactação. Essa questão é atribuída à alta mobilização de proteína muscular para suprir a demanda energética gerada pelo desenvolvimento acelerado do feto. (Soares et al., 2014; Elzein; Osman; Omer, 2016; Soares et al., 2018).

Para a hipercetonemia, pesquisas sugerem que a função renal pode afetar os pequenos ruminantes, particularmente nos estágios mais avançados da doença. Essa condição geralmente está associada a um prognóstico específico para esses animais, sublinhando a relevância de acompanhar os níveis de creatinina como um indicador essencial da saúde renal nesses casos (Santos et al., 2011; Souto et al., 2013).

2.3.3 Perfil Hormonal

2.3.3.1 Insulina

É um hormônio relacionado ao metabolismo energético pois age aumentando a captação de glicose pelas células, estimula seu armazenamento na forma de glicogênio e estimula a lipogênese no

fígado e nos adipócitos. A sensibilidade e resposta à insulina vai depender do tecido corporal e do estágio fisiológico em que o animal se encontra. Nesse sentido, o fígado responde a insulina diminuindo a gliconeogênese, o tecido adiposo com a síntese da gordura e os músculos esqueléticos com a absorção de glicose (Bell, 1995; Araújo et al., 2014).

Nas vacas em período de transição é notada uma menor aptidão para o uso da glicose nos tecidos periféricos, sendo esta disponibilizada para os tecidos com maior demanda naquele momento, é o caso da unidade feto-placentária, bem como a glândula mamária. Além disso, também é possível detectar os efeitos da diminuição da insulina por meio da alta mobilização de AGNEs para atender a grande demanda por energia, fato que acaba atenuando a resistência insulínica (Regnault, 2004; Raoofi et al., 2013; González; Corrêa; Silva, 2017; González; Silva, 2017).

Em geral, nos ruminantes acometidos por hipercetonemia, é comum observar valores reduzidos de insulina. No entanto, alguns ruminantes, como as cabras primíparas, não apresentam essa redução nos níveis de insulina no início da lactação, mesmo diante das grandes demandas da glândula mamária. Acredita-se que essa limitação no uso das reservas corporais seja uma estratégia para favorecer o próprio crescimento, considerando que esses animais ainda estão em fase de maturação. (Souto et al., 2013; Araújo et al., 2014; Magistrelli; Rosi, 2014; Soares, 2017).

2.3.3.2 Cortisol

Esse hormônio é utilizado como indicador de estresse, embora essa posição seja questionável, pois esse glicocorticoide é influenciado por diversas circunstâncias, o que dificulta a interpretação de seus resultados. No entanto, sua atuação no periparto é amplamente reconhecida como estimuladora da gliconeogênese para manutenção da glicemia, reduzindo a capacidade dos tecidos de utilizar a glicose e atuando de maneira oposta à insulina. Além disso, funciona como sinalizador do momento do parto pois é comum constatar níveis acima dos valores de referência em fêmeas no final da gestação (Beerda et al., 2004; Magistrelli; Rosi, 2014; González; Silva, 2017).

Em diversos estudos sobre hipercetonemia, há relatos de valores elevados de cortisol em ruminantes. Segundo os autores, esse aumento na produção do hormônio ocorre, de fato, em resposta ao estresse severo desencadeado pelo processo patológico e/ou pela capacidade prejudicada do fígado gorduroso de metabolizá-lo e excretá-lo (Santos et al., 2011; Souto et al., 2013; Soares et al., 2018).

2.4 CITOCINAS

As citocinas são polipeptídeos secretados por uma ampla gama de células como os linfócitos, macrófagos, células natural killer (NK), mastócitos, além de outras envolvidas em processos patológicos. Essas proteínas desempenham um papel essencial na resposta imunológica atuando principalmente na comunicação dentro desse sistema de proteção. Também impactam a atividade,

diferenciação e desenvolvimento de diversas células imunológicas, à medida que atuam como mediadoras de doenças autoimunes e inflamatórias (Tizard, 2018; Shea; Gadina; Siegel, 2019).

As citocinas podem ser agrupadas em diferentes categorias, como fatores de necrose tumoral (TNFs), interleucinas (ILs), linfocinas, monocinas e interferons (IFNs). De acordo com sua função, as citocinas também se classificam como pró-inflamatórias (como L-1β, IL-6 e TNF-α) ou anti-inflamatórias (como IL-10, IL-11 e IL-13). Ainda, uma única citocina pode ser secretada por diferentes células e apresentar atividades tanto pró-inflamatórias quanto anti-inflamatórias (como a IL-6), podendo gerar múltiplas respostas em um quadro inflamatório (Boshtam et al., 2017; Monastero; Pentyala, 2017; Liu, Chao et al., 2021).

As variações nos níveis de citocinas nos fluidos biológicos fornecem informações importantes sobre o diagnóstico, estágio e prognóstico de diversas doenças. A produção anormal ou excessiva de citocinas, também conhecida como tempestade de citocinas, pode resultar em falência de órgãos e até levar à morte. Assim, os níveis de citocinas são considerados um indicador essencial para a avaliação de distúrbios clínicos das vacas em período de transição (Mehta et al., 2020; Liu, Chao et al., 2021; Poole et al., 2021).

Estudos na literatura mostram que o aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias em vacas está associado à diminuição da fertilidade (Samir et al., 2017). Além disso, em vacas no período de transição, concentrações mais elevadas de citocinas pró-inflamatórias estão relacionadas à redução da ingestão alimentar, o que resulta em um balanço energético negativo (Kuhla, 2020). Níveis elevados dessas proteínas também são observados em casos de mastite clínica e subclínica (Vitenberga-Verza, 2022) e em situações de hipercetonemia (El-Deeb; El-Bahr, 2017).

2.4.1 Interleucina 1-beta (IL-1β)

Quando as células sentinelas (como os macrófagos) são expostas a agentes infecciosos ou seus padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), suas vias de sinalização ativam genes que produzem e secretam três principais citocinas, dentre elas, a IL-1β. A síntese de IL-1β e IL-1α ocorre quando as células sentinelas são ativas pelas proteínas CD14 e TLR4, sendo que a produção de IL-1β é de 10 a 50 vezes maior que a de IL-1α; além disso, a IL-1α permanece associada ao macrófago, enquanto a IL-1β é secretada (Tizard, 2014; 2018).

A IL-1β é inicialmente sintetizada como um precursor inativo de 31 kDa, o pro-IL-1β. A maturação e liberação da IL-1β são processos rígidamente controlados, que dependem da clivagem do pro-IL-1β para a forma ativa da citocina por meio da ação da caspase 1. Na sua forma ativa, a IL-1β atua como uma pequena citocina pró-inflamatória agonista (17,5 kDa), sendo produzida principalmente por linfócitos T CD4+ auxiliares, monócitos e macrófagos. Além disso, também é sintetizada por células não imunes, como fibroblastos, células endoteliais, microglia e astrócitos no

sistema nervoso central, em resposta a lesões celulares, infecções e processos inflamatórios (Lopez-Castejon;Brough, 2011; Tizard, 2018).

Essa citocina é um mediador pró-inflamatório muito potente que apresenta seus efeitos em diversos tipos celulares, atuando em várias doenças inflamatórias, como acidente vascular cerebral, diabetes e distúrbio auto-inflamatório genético. No sistema imune, induz as células Th17 à produção de outras citocinas, tornando o organismo suscetível ao desenvolvimento de doenças inflamatórias crônicas. Em sua ação pró-inflamatória, a IL-1β promove a atração de granulócitos para o tecido inflamado. Bem como, a partir do hipotálamo, induz a expressão de prostaglandinas durante a resposta inflamatória aguda, o que, em nível sistêmico, desencadeia a febre (Sutton et al., 2009; Hong et al., 2019; Galozzi et al., 2021).

Em humanos, a IL-1β é uma citocina fundamental para o trabalho de parto (TP), sendo liberada pelos leucócitos infiltrados no útero e no miométrio, onde viabiliza o metabolismo da progesterona e induz o amadurecimento cervical. Acredita-se também que a IL-1β atue no início do TP ao induzir a entrada de cálcio nas células musculares lisas do miométrio, estimulando as contrações uterinas. Assim como na espécie humana, as vacas também apresentam concentrações elevadas de citocinas pró-inflamatórias (como IL-1β) na placenta, membranas amnióticas e outros tecidos durante a gestação. Durante o parto em vacas, a IL-1β, junto com outras citocinas, estimula as células estromais uterinas, ampliando o processo de parto. Além disso, age sobre a colagenase para remodelar o colágeno, o que enfraquece a membrana fetal, relaxa o colo do útero e aumenta a contratilidade do miométrio, resultando na expulsão do feto. No pós-parto, o útero involui, uma vez que a maioria das células que estimulam as citocinas se dispersam ou são destruídas (Tizard, 2018; Patel et al., 2018; Pierce et al., 2018; Menon; Richardson, Lappas, 2019).

A elevação nos níveis séricos de IL-1β tem sido relatada nas etapas que envolvem o período de transição das vacas leiteiras. Nesse sentido, a maioria dos estudos sugerem que as concentrações elevadas desta citocina estão associadas a comportamentos e quadros clínicos característicos do período de transição, como maior número de casos de mastite, menor consumo de ração e redução na produção de leite (Trevisi, 2015; Kuhla, 2020). Além disso, Tizard (2018) relata que durante infecções graves, a IL-1β age em conjunto com o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), e o efeito sinérgico dessa interação induz comportamento doentio nas vacas ao agir no cérebro, provocando febre, letargia, mal-estar e perda de apetite.

2.4.2 Fator de necrose tumoral alfa (TNF-α)

Assim como ocorre com a IL-1β, a produção de TNF-α resulta da sinalização das células sentinelas em resposta a agentes infecciosos e seus PAMPs. O TNF-α é a primeira citocina a ser produzida pelas sentinelas ativadas, com sua síntese ocorrendo logo no início da inflamação, seguida

por um fluxo intenso de IL-1 e, posteriormente, de IL-6. O TNF-α também pode ser produzido por células endoteliais, fibroblastos estimulados, linfócitos T e linfócitos B. Ainda, pode ser gerado tanto em forma solúvel quanto ligado à membrana, sendo que esta última é clivada da superfície celular por uma protease chamada TNF-α convertase (Tizard, 2018; Holbrook et al., 2019).

O TNF-α é sintetizado como uma proteína transmembrana tipo II de 26 kDa, formando uma molécula homotrimérica estável e ativa, a mTNF-α. Essa molécula pode ser processada por clivagem proteolítica pela enzima de conversão de TNF-α, resultando em uma proteína monomérica de 17 kDa, também biologicamente ativa, chamada sTNF-α. O TNF-α desencadeia múltiplas respostas celulares por meio de sua interação com dois receptores transmembranares: o receptor tipo I (TNFR1) e o receptor tipo II (TNFR2). Em termos fisiológicos, o TNFR1 é expresso de maneira constitutiva em vários tipos de células e tecidos, enquanto o TNFR2 é expresso predominantemente em níveis baixos nas células imunes e endoteliais (Leung; Cahill, 2010; Urbano; Socool; Azevedo, 2014).

Portanto, o TNF-α é um mediador primordial da inflamação, pois, em conjunto com a IL-1, desencadeia alterações nas células endoteliais dos vasos sanguíneos de pequeno calibre. Assim, um aumento local na concentração de TNF-α gera os sinais clássicos de inflamação, como calor, inchaço (tumor), vermelhidão e dor. O TNF-α amplifica e prolonga a inflamação ao estimular os macrófagos a sintetizarem outros mediadores inflamatórios, como NOX2 e COX-2. Essa citocina também induz os macrófagos a aumentarem a própria produção, juntamente com a de IL-1. Como seu nome sugere, o TNF-α tem a capacidade de destruir algumas células tumorais e células infectadas por vírus (Tizard, 2014; 2018; Holbrook et al., 2019).

O TNF-α está entre as citocinas mais importantes na indução do parto em fêmeas humanas. Pode ser encontrado em grandes quantidades na placenta e nos anexos embrionários, sendo produzido principalmente pela membrana que protege o embrião nos mamíferos placentários, a decídua coriônica. O TNF-α pode intensificar ou desencadear o processo de parto ao induzir a expressão e secreção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, além de elevar a expressão da enzima prostaglandina sintase 2, promovendo assim a produção de COX-2 e PGE2, reguladores fundamentais da contração do miométrio (Lappas, 2016; Edey et al., 2018; Patel et al., 2018; Menon; Richardson, Lappas, 2019). De acordo com Tizard (2018), para as vacas em parição, o TNF-α atuará de forma semelhante à IL-1β, uma vez que, junto com outras citocinas, estimula as células uterinas, ampliando o processo de parto. Além disso, promove a remodelação do colágeno, contribuindo para o enfraquecimento da membrana fetal e a expulsão do feto.

3 CONCLUSÃO

A hipercetonemia, prevalente em vacas leiteiras no período de transição, está associada ao balanço energético negativo, influenciado por fatores metabólicos, nutricionais e genéticos, e impacta

negativamente a saúde, a produtividade e a reprodução dos animais. A detecção precoce por meio do monitoramento metabólico, especialmente de biomarcadores como β-hidroxibutirato e ácidos graxos não esterificados, é essencial para diagnóstico e prevenção. Alterações inflamatórias, incluindo elevação de citocinas como IL-1β e TNF-α, reforçam a necessidade de estratégias que integrem manejo nutricional, genético e imunológico. Além disso, práticas como dietas equilibradas e uso de silagem de qualidade são fundamentais para reduzir os riscos da doença e promover a sustentabilidade e lucratividade da produção bovina.

REFERÊNCIAS

ALVARENGA, Emerson A. et al. Avaliação do perfil metabólico de vacas da raça Holandesa durante o período de transição. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 35, p. 281-290, 2015.

ANTUNOVIĆ, Zvonko et al. Changes in biochemical and hematological parameters and metabolic hormones in Tsigai ewes blood in the first third of lactation. Archives Animal Breeding, v. 54, n. 5, p. 535-545, 2011.

ANWAR, M. M.; RAMADAN, T. A.; TAHA, T. A. Serum metabolites, milk yield, and physiological responses during the first week after kidding in Anglo-Nubian, Angora, Baladi, and Damascus goats under subtropical conditions. Journal of Animal Science, v. 90, n. 13, p. 4795-4806, 2012.

ARAÚJO, Carolina ASC et al. Perfil energético e hormonal de ovelhas Santa Inês do terço médio da gestação ao pós-parto. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 34, p. 1251-1257, 2014.

BALIKCI, E.; YILDIZ, A.; GURDOGAN, F. Blood metabolite concentrations during pregnancy and postpartum in Akkaraman ewes. Small Ruminant Research v, v.67, p.247-251, 2007.

BAUMAN, Dale E.; CURRIE, W. Bruce. Partitioning of nutrients during pregnancy and lactation: a review of mechanisms involving homeostasis and homeorhesis. Journal of dairy science, v. 63, n. 9, p. 1514-1529, 1980.

BAUMAN, D. E. Regulation of nutrient partitioning during lactation: homeostasis and homeorhesis revisited. In: Ruminant physiology: digestion, metabolism, growth and reproduction. Wallingford UK: CABI, p. 311-328. 2000.

BELL, A.W.; SLEPETIS, R.; EHRHARDT, R.A. Growth and accretion of energy and protein in gravid uterus during late pregnancy in holstein cows. Journal of Dairy Science,v.78,p.1954-1961, 1995.

BENEDET, A. et al. Invited review: β-hydroxybutyrate concentration in blood and milk and its associations with cow performance. Animal, v. 13, n. 8, p. 1676-1689, 2019.

BEERDA, B. et al. Effects of milk production capacity and metabolic status on HPA function in early postpartum dairy cows. Journal of dairy science, v. 87, n. 7, p. 2094-2102, 2004.

BERGE AC and VERTENTEN G. A field study to determine the prevalence, dairy herd management systems, and fresh cow clinical conditions associated with ketosis in western European dairy herds. Journal of Dairy Science 97, 2145–2154. 2014.

BERGMANN, Emely et al. Relação entre nutrição e ocorrência de cetose no periparto de vacas leiteiras. In: OPEN SCIENCE RESEARCH VI. Editora Científica Digital, p. 350-362. 2022.

BOROWSKY, Aline Moreira. Influência da condição corporal no perfil metabólico de ovelhas no período de transição e no desempenho de cordeiros. Dissertação de Mestrado. Universidade de São Paulo. 2021.

BOSHTAM, Maryam et al. Aptamers against pro-and anti-inflammatory cytokines: a review. Inflammation, v. 40, p. 340-349, 2017.

CARDOSO, Fernando Flores. Ferramentas e estratégias para o melhoramento genético de bovinos de corte. Embrapa Pecuária Sul, 2009.

CHANDLER TL, PRALLE RS, DÓREA JRR, POOCK SE, OETZEL GR, FOURDRAINE RH and WHITE HM. Predicting hyperketonemia by logistic and linear regression using test-day milk and performance variables in early-lactation Holstein and Jersey cows. Journal of Dairy Science. 101, 2476–2491. 2018.

CONSTABLE, P. D.; et al. Veterinary Medicine: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats. 11th ed. Saunders, Edinbourg, 2278p. 2017.

COZZI, Giulio et al. Reference values for blood parameters in Holstein dairy cows: Effects of parity, stage of lactation, and season of production. Journal of dairy science, v. 94, n. 8, p. 3895-3901, 2011.

DE ALMEIDA, Matheus Papa. Evolução da pecuária no Brasil: tendências tecnológicas em rastreabilidade. Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual de Campinas. 2024.

DJOKOVIC, RADOJICA et al. Diagnosis of subclinical ketosis in dairy cows. Biotechnology in Animal Husbandry, v. 35, n. 2, p. 111-125, 2019.

DUFFIELD, Todd. Subclinical ketosis in lactating dairy cattle. Veterinary clinics of north america: Food animal practice, v. 16, n. 2, p. 231-253, 2000.

DUFFIELD, T. F.; et al. Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows on health and production. Journal of Dairy Science, v.92, n.2, p.571-580, 2009

EDEY, Lydia F. et al. Progesterone, the maternal immune system and the onset of parturition in the mouse. Biology of reproduction, v. 98, n. 3, p. 376-395, 2018.

EL-DEEB, Wael M.; EL-BAHR, Sabry M. Biomarkers of ketosis in dairy cows at postparturient period: acute phase proteins and pro-inflammatory cytokines. Veterinarski arhiv, v. 87, n. 4, p. 431-440, 2017.

ELZEIN, E.; OSMAN, I .; OMER, S. A. Effect of physiological status in some haematological and biochemical parameters in desert goats. International Journal of Veterinary Science, v.5, n2, p.95-98, 2016.

ESPOSITO, Giulia et al. Interactions between negative energy balance, metabolic diseases, uterine health and immune response in transition dairy cows. Animal reproduction science, v. 144, n. 3-4, p. 60-71, 2014.

FISCHER, T. D., FRAGA, D. D. R., KLEMANN, A. P. H., COSTANTIN, B. D. S., BECK, C., & VIERO, L. M. Níveis de ureia, creatinina e glicose sanguínea e urinária de vacas holandesas submetidas à dieta com alta proteína. XXI Jornada de Pesquisa, Salão Do Conhecimento. 2016.

GALOZZI, Paola et al. The revisited role of interleukin-1 alpha and beta in autoimmune and inflammatory disorders and in comorbidities. Autoimmunity reviews, v. 20, n. 4, p. 102785, 2021.

GOMES,A.N.;NEVES,P.M.;MICHELINI,C. Nutrição e reprodução em vacas leiteiras. Rev Bras Reprod Anim Supl, Belo Horizonte, n.6, p.118-124. 2009.

GONZÁLEZ, F. H. D. Uso do perfil metabólico no diagnóstico de doenças metabólico-nutricionais em ruminantes. In: GONZÁLEZ, F.; BARCELLOS, J.; OSPINA, H. Perfil metabólico em ruminantes: seu uso em nutrição e doenças nutricionais. Porto Alegre, Brasil, Gráfica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. p. 89-106, 2000.

GONZALEZ, Felix Hilario diaz; DA SILVA, Sergio Ceroni. Introdução à bioquímica clínica veterinária. Ed. 3º. Porto Alegre: UFRGS, 2017.

GONZÁLEZ, F. H. D.; CORRÊA, M. N.; SILVA, S. C. Transtornos metabólicos nos animais domésticos. Ed. 2º. Porto Alegre: UFRGS, 2017. 344p.

GORDON, Jessica L.; LEBLANC, Stephen J.; DUFFIELD, Todd F. Ketosis treatment in lactating dairy cattle. Veterinary Clinics: Food Animal Practice, v. 29, n. 2, p. 433-445, 2013.

GULIŃSKI, Piotr. Ketone bodies–causes and effects of their increased presence in cows' body fluids: A review. Veterinary world, v. 14, n. 6, p. 1492, 2021.

HAYIRLI, A.; GRUMMER, R.R; NORDHEIM, E.V.; CRUMP, P.M. Models for predicting dry matter intake of Holsteins during the prefresh transition period. Journal of Dairy Science, v.86,p1771-1779, 2003.

HERDT TH. Ruminant adaptation to negative energy balance. Vet Clin North Am Food Anim Pract. 16(2):215–30. 2000.

HOLBROOK, Jonathan et al. Tumour necrosis factor signalling in health and disease. F1000Research, v. 8, 2019.

HONG, Pu et al. NLRP3 inflammasome as a potential treatment in ischemic stroke concomitant with diabetes. Journal of neuroinflammation, v. 16, p. 1-13, 2019.

KIROVSKI, D.; SLADOJEVIC, Z. Prediction and diagnosis of fatty liver in dairy cows. SM J Gastroenterol Hepatol, v. 3, p. 1-7, 2017.

KIDA, Katsuya. The metabolic profile test: its practicability in assessing feeding management and periparturient diseases in high yielding commercial dairy herds. Journal of veterinary medical science, v. 64, n. 7, p. 557-563, 2002.

KRAUSE, Ana Rita T. et al. Associations between resumption of postpartum ovarian activity, uterine health and concentrations of metabolites and acute phase proteins during the transition period in Holstein cows. Animal Reproduction Science, v. 145, n. 1-2, p. 8-14, 2014.

KUHLA, B. Pro-inflammatory cytokines and hypothalamic inflammation: implications for insufficient feed intake of transition dairy cows. Animal, v. 14, n. S1, p. s65-s77, 2020.

LAPPAS, Martha. RAF1 is increased in labouring myometrium and modulates inflammation-induced pro-labour mediators. Reproduction (Cambridge, England), v. 151, n. 4, p. 411-420, 2016.

LEBLANC, Stephen. Monitoring metabolic health of dairy cattle in the transition period. Journal of reproduction and Development, v. 56, n. S, p. S29-S35, 2010.

LEBLANC, S. Monitoramento e prevenção de doenças em vacas leiteiras em transição. Revista Leite Integral, Piracicaba/SP, Ano, v. 9, p. 38-47, 2015.

LEI, Mariana Alves Caipira; SIMÕES, João. Invited review: ketosis diagnosis and monitoring in high-producing dairy cows. Dairy, v. 2, n. 2, p. 303-325, 2021.

LEUNG, Lawrence; CAHILL, Catherine M. TNF-α and neuropathic pain-a review. Journal of neuroinflammation, v. 7, p. 1-11, 2010.

LIU, Chao et al. Cytokines: from clinical significance to quantification. Advanced Science, v. 8, n. 15, p. 2004433, 2021.

LOIKLUNG, C.; SUKON, P.; THAMRONGYOSWITTAYAKUL, C. Global prevalence of subclinical ketosis in dairy cows: A systematic review and meta-analysis. Research in Veterinary Science, v.144, p.66-76, 2022. doi: 10.1016/j.rvsc.2022.01.003.

LOPEZ-CASTEJON, Gloria; BROUGH, David. Understanding the mechanism of IL-1β secretion. Cytokine & growth factor reviews, v. 22, n. 4, p. 189-195, 2011.

MADRESEH-GHAHFAROKH S, DEHGHANI-SAMANI A, DEHGHANI-SAMANI A. Ketosis (acetonaemia) in dairy cattle farms: Practical guide based on importance, diagnosis, prevention and treatments. J Dairy Vet Anim Res. 2018;7(6):299-302. 2018.

MAGISTRELLI, D.; ROSI, F. Trend analysis of plasma insulin level around parturition in relation to parity in Saanen goats. Journal of animal science, v. 92, n. 6, p. 2440-2446, 2014.

MCART JAA, NYDAM DV, OETZEL GR, OVERTON TR and OSPINA PA. Elevated non-esterified fatty acids and β-hydroxybutyrate and their association with transition dairy cow performance. The Veterinary Journal 198, 560–570. 2013.

MCART, J. A. A.; NYDAM, D. V.; OVERTON, M. W. Hyperketonemia in early lactation dairy cattle: A deterministic estimate of component and total cost per case. Journal of dairy science, v. 98, n. 3, p. 2043-2054, 2015.

MENON R, RICHARDSON LS, LAPPAS M. Fetal membrane architecture, aging and inflammation in pregnancy and parturition. Placenta. 2019;79:40–5. 2019.

MEHTA, Puja et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. The lancet, v. 395, n. 10229, p. 1033-1034, 2020.

MONASTERO, Rebecca N.; PENTYALA, Srinivas. Cytokines as biomarkers and their respective clinical cutoff levels. International journal of inflammation, v. 2017, n. 1, p. 4309485, 2017.

MONTEIRO, Rodrigo Ávila. Impacto de doenças puerperais mais frequentes sobre a fertilidade e longevidade em vacas leiteiras. Tese de Doutorado. Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária. 2023.

NAYERI, S.; et al. Genome-wide association analysis for β-hydroxybutyrate concentration in milk in Holstein dairy cattle. BMC genetics, v.20, n.1, p.1-17, 2019.

OETZEL GR. Monitoring and testing dairy herds for metabolic disease. Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice 20, 651–674. 2004.

OETZEL, Garrett R. Herd-level ketosis–diagnosis and risk factors. In: Preconference seminar C. p. 67-91. 2007.

ORTOLANI, Enrico Lippi. Enfermidades do período de transição. Ciência Animal Brasileira/Brazilian Animal Science, 2009.

O'SHEA, John J.; GADINA, Massimo; SIEGEL, Richard M. Cytokines and cytokine receptors. In: Clinical immunology. Elsevier, 2019. p. 127-155. e1. 2019.

OSPINA, Paula A. et al. Using nonesterified fatty acids and β-hydroxybutyrate concentrations during the transition period for herd-level monitoring of increased risk of disease and decreased reproductive and milking performance. Veterinary Clinics: Food Animal Practice, v. 29, n. 2, p. 387-412, 2013.

PANOUSIS, Nikolaos et al. Evaluation of Precision Xceed® meter for on-site monitoring of blood β-hydroxybutyric acid and glucose concentrations in dairy sheep. Research in Veterinary Science, v. 93, n. 1, p. 435-439, 2012.

PATEL B, PETERS GA, SKOMOROVSKA-PROKVOLIT Y, YI L, TAN H, YOUSEF A, et al. Control of progesterone receptor-A transrepressive activity in myometrial cells: implications for the control of human parturition. Reprod Sci. 25(2):214– 45 21. 2018.

PAYNE, J. M. The compton metabolic profile test. Proceedings of the Royal Society of Medicine, v. 65, n. 2, p. 181, 1972.

PEREIRA, Bianca de Moraes. Nutrição e manejo de vacas leiteiras. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Viçosa. 2018.

PICHLER, M. et al. Evaluation of 2 electronic handheld devices for diagnosis of ketonemia and glycemia in dairy goats. Journal of Dairy Science, v. 97, n. 12, p. 7538-7546, 2014.

PIERCE, Stephanie et al. Interaction between progesterone and interleukin-1β in modulating progesterone receptor expression and the inflammatory phenotype in human cervical fibroblasts. Reproductive sciences, v. 25, n. 4, p. 598-608, 2018.

POOLE, Rebecca K. et al. Evaluation of reproductive tract cytokines in post-partum beef cows relating to reproductive microbiota and fertility outcomes. Frontiers in Animal Science, v. 2, p. 704714, 2021.

PUPPEL, Kamila; KUCZYŃSKA, Beata. Metabolic profiles of cow's blood; a review. Journal of the Science of Food and Agriculture, v. 96, n. 13, p. 4321-4328, 2016.

QUIROZ-ROCHA, Gerardo F. et al. Reference limits for biochemical and hematological analytes of dairy cows one week before and one week after parturition. The Canadian Veterinary Journal, v. 50, n. 4, p. 383, 2009.

RABOISSON D, MOUNIÉ M and MAIGNÉ E. Diseases, reproductive performance, and changes in milk production associated with subclinical ketosis in dairy cows: a meta-analysis and review. Journal of Dairy Science 97, 7547–7563. 2014.

RAOOFI, A. et al. Fluctuations in energy-related metabolites during the peri-parturition period in Lori-Bakhtiari ewes. Small Ruminant Research, v. 109, n. 1, p. 64-68, 2013.

REGNAULT, Timothy RH et al. Glucose-stimulated insulin response in pregnant sheep following acute suppression of plasma non-esterified fatty acid concentrations. Reproductive Biology and Endocrinology, v. 2, p. 1-10, 2004.

RUPRECHTER, Gretel et al. Metabolic predictors of peri-partum diseases and their association with parity in dairy cows. Research in veterinary science, v. 118, p. 191-198, 2018.

SADJADIAN, R.; et al. Variations of energy biochemical metabolites in periparturient dairy Saanen goats. Comparative Clinical Pathology, v.22, p.449-456, 2013.

SAMIR, Moafaq S. et al. Follicular expression of pro-inflammatory cytokines tumour necrosis factor-α (TNFα), interleukin 6 (IL6) and their receptors in cattle: TNFα, IL6 and macrophages suppress thecal androgen production in vitro. Reproduction, v. 154, n. 1, p. 35-49, 2017.

SANTOS, F. C. O.; et al. Indicadores Bioquímicos E Hormonais de Casos Naturais de Toxemia Da Prenhez Em Ovelhas. Pesquisa Veterinária Brasileira, v.31, n.11, p.974–980, 2011.

SANTOS GT, MASSUDA EM, KAZAMA DCS, JOBIM CC, BRANCO AF. Bovinocultura Leiteira: Bases zootécnicas, fisiológicas e de produção. Eduem, Maringá. 2010.

SANTOS, Rogério Adriano dos. et al. Efeito da administração de propileno glicol e cobalto associado à vitamina B12 sobre o perfil metabólico e a atividade enzimática de ovelhas da raça Santa Inês no periparto. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 32, p. 60-66, 2012.

SANTSCHI DE, LACROIX R, DUROCHER J, DUPLESSIS M, MOORE RK and LEFEBVRE DM. Prevalence of elevated milk β-hydroxybutyrate concentrations in Holstein cows measured by Fourier-transform infrared analysis in dairy herd improvement milk samples and association with milk yield and components. Journal of Dairy Science 99, 9263–9270. 2016.

SARGISON, N. D. Pregnancy toxaemia. Diseases of sheep, v. 7, p. 359-362, 2007.

SCHEIN IH. Cetose dos Ruminantes. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul. 2012; 35p. Disponível em: <https://www.ufrgs.br /lacvet/site/wp-content/uploads/2013/10/cetose.pdf> Acesso em: 20 de novembro de 2023.

SILVA, Jerbeson Hoffmann da; BONDAN, Carlos; GONZALEZ, Felix Hilario Diaz. Perfil metabólico de vacas da raça Holandesa: valores de referência em rebanhos do Rio Grande do Sul-Brasil. Acta scientiae veterinariae. Porto Alegre, RS. Vol. 50 (2022), Pub. 1863, 10 p., 2022.

SILVA FILHO, Alonso Pereira. Efeito da sazonalidade sobre o perfil metabólico de vacas Girolandas durante o pré e pós parto. Tese de Doutorado. Universidade Federal Rural de Pernambuco. 2016.

SOARES, Filipe Aureliano Pedrosa et al. Perfil sérico de alguns constituintes sanguíneos de ovelhas da raça Dorper no período gestacional e pós-parto. Revista de Ciências Agrárias/ Amazonian Journal of Agricultural and Environmental Sciences, v. 57, n. 3, p. 266-272, 2014.

SOARES, Gliére Silmara Leite. Perfil metabólico de cabras leiteiras hígidas durante o período de transição. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal Rural de Pernambuco. 2017.

SOARES, G. S. L. et al. Adaptive changes in blood biochemical profile of dairy goats during the period of transition. Rev. Méd. Vét, v. 169, p. 65-75, 2018.

SOARES, G. S. L.; et al. Cardiac biomarkers and blood metabolites in cows with clinical ketosis. Semina-Ciências Agrarias, v.40, n.6, p.3525-3539, 2019.

SOUTO, R. J. C.; et al. Achados Bioquímicos, Eletrolíticos e Hormonais de Cabras Acometidas com Toxemia da Prenhez. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 33, n. 10, p.1174-1182, 2013.

SOUTO, R. J. C.; et al. Biochemical, endocrine, and histopathological profile of liver and kidneys of sheep with pregnancy toxemia. Pesquisa Veterinária Brasileira, v.39, n.10, p.780- 788, 2019.

SUTTON, Caroline E. et al. Interleukin-1 and IL-23 induce innate IL-17 production from γδ T cells, amplifying Th17 responses and autoimmunity. Immunity, v. 31, n. 2, p. 331-341, 2009.

THRALL, Mary Anna et al. (Ed.). Veterinary hematology and clinical chemistry. John Wiley & Sons, 2012.

TIZARD, R. Ian. Imunologia veterinária. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

TIZARD, Ian R. Inmunología veterinaria. 10. ed. Elsevier Health Sciences, 2018.

TORRES, Fabrício Dias et al. Effect of bovine leukemia virus infection and proviral load on the systemic profile of dairy heifers during the transition period. Ciência Rural, v. 54, p. e20230414, 2024.

TREVISI, Erminio et al. Pro-inflammatory cytokine profile in dairy cows: consequences for new lactation. Italian Journal of Animal Science, v. 14, n. 3, p. 3862, 2015.

URBANO, Paulo César Martins; SOCCOL, Vanete Thomaz; AZEVEDO, Valderilio Feijó. Apoptosis and the FLIP and NF-kappa B proteins as pharmacodynamic criteria for biosimilar TNF-alpha antagonists. Biologics: Targets and Therapy, p. 211-220, 2014.

VALLENARI, Pia F. Benedetti, et al. "Graduate Student Literature Review: The use of integrated sensor data for the detection of hyperketonemia in pasture-based dairy systems during the transition period." Journal of Dairy Science. 2024.

VAN DER DRIFT SGA, JORRITSMA R, SCHONEWILLE JT, KNIJN HM and STEGEMAN JA. Routine detection of hyperketonemia in dairy cows using Fourier transform infrared spectroscopy analysis of β-hydroxybutyrate and acetone in milk in combination with test-day information. Journal of Dairy Science 95, 4886–4898. 2012.

VANHOLDER T, PAPEN J, BEMERS R, VERTENTEN G and BERGE ACB. Risk factors for subclinical and clinical ketosis and association with production parameters in dairy cows in the Netherlands. Journal of Dairy Science 98, 880–888. 2015.

VITENBERGA-VERZA, Zane et al. Identification of inflammatory and regulatory cytokines IL-1α-, IL-4-, IL-6-, IL-12-, IL-13-, IL-17A-, TNF-α-, and IFN-γ-producing cells in the milk of dairy cows with subclinical and clinical mastitis. Pathogens, v. 11, n. 3, p. 372, 2022.

WEIGEL KA, PRALLE RS, ADAMS H, CHO K, DO C and WHITE HM. Prediction of whole-genome risk for selection and management of hyperketonemia in Holstein dairy cattle. Journal of Animal Breeding and Genetics 134, 275–285. 2017.

WITTWER, Fernando. Diagnóstico dos desequilíbrios metabólicos de energia em rebanhos bovinos. 2000a. In: Doze leituras em bioquímica clínica veterinária, v. 6, p. 58-73, 2018.

WITTWER, Fernando. Marcadores bioquímicos no controle de problemas metabólicos nutricionais em gado leiteiro. 2000b. In: Doze leituras em bioquímica clínica veterinária, p. 70-76, 2018.

WU, Zhou-Lin et al. Clinical ketosis-associated alteration of gene expression in Holstein cows. Genes, v. 11, n. 2, p. 219, 2020

ZHANG, Guanshi et al. Dairy cows affected by ketosis show alterations in innate immunity and lipid and carbohydrate metabolism during the dry off period and postpartum. Research in veterinary science, v. 107, p. 246-256, 2016.

ZHANG, Guanshi; AMETAJ, Burim N. Ketosis an old story under a new approach. Dairy, v. 1, n. 1, p. 5, 2020.