

RODOLFO JOSÉ CAVALCANTI SOUTO

**ESTUDO DO PERFIL BIOQUÍMICO, HORMONAL E
ANATOMOPATOLÓGICO DO PARÊNQUIMA HEPÁTICO E
RENAL EM CABRAS E OVELHAS COM DIAGNÓSTICO DE
TOXEMIA DA PRENHEZ**

GARANHUNS

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SANIDADE E REPRODUÇÃO DE
RUMINANTES

RODOLFO JOSÉ CAVALCANTI SOUTO

ESTUDO DO PERFIL BIOQUÍMICO, HORMONAL E
ANATOMOPATOLÓGICO DO PARÊNQUIMA HEPÁTICO E
RENAL EM CABRAS E OVELHAS COM DIAGNÓSTICO DE
TOXEMIA DA PRENHEZ.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Reprodução de Ruminantes da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como requisito para obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof^o. Dr. Pierre Castro Soares

Co-orientador: Dr. José Augusto Bastos Afonso

GARANHUNS

2013

Ficha Catalográfica

Setor de Processos Técnicos da Biblioteca Setorial UFRPE/UAG

S726d Souto, Rodolfo José Cavalcanti
Doenças metabólicas, ionograma, diagnóstico, cetose, pequenos ruminantes: estudo do perfil bioquímico, hormonal e anatomopatológico do parênquima hepático e renal em cabras e ovelhas com diagnóstico de toxemia da prenhez/ Rodolfo José Cavalcanti Souto. _Garanhuns, 2013.
70 f.

Orientador: Pierre Castro Soares
Dissertação (Mestrado em Sanidade e Reprodução de Ruminantes) – Universidade Federal Rural de Pernambuco - Unidade Acadêmica de Garanhuns, 2013.
Inclui anexo e bibliografias

CDD: 636.3089

1. Doenças metabólicas – Medicina Veterinária
2. Ionograma
3. Cetose
4. Pequenos ruminantes
5. Cabras
6. Ovelhas
- I. Soares, Pierre Castro
- II. Título


UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SANIDADE E REPRODUÇÃO DE
RUMINANTES

ESTUDO DO PERFIL BIOQUÍMICO, HORMONAL E
ANATOMOPATOLÓGICO DO PARÊNQUIMA HEPÁTICO E
RENAL EM CABRAS E OVELHAS COM DIAGNÓSTICO DE
TOXEMIA DA PRENHEZ

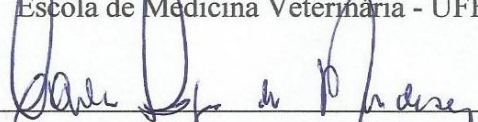
Dissertação elaborada por
RODOLFO JOSÉ CAVALCANTI SOUTO

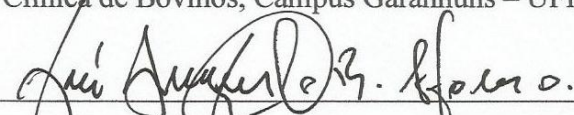
Aprovada em 25/02/2023

BANCA EXAMINADORA


Prof. Dr. PIERRE CASTRO SOARES
Departamento de Medicina Veterinária – UFRPE


Profa. Dra. MARIA CONSUÊLO CARIBÉ AYRES
Escola de Medicina Veterinária - UFBA


Dra. CARLA LOPES DE MENDONÇA
Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns – UFRPE


Dr. JOSÉ AUGUSTO BASTOS AFONSO DA SILVA
Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns – UFRPE

Dedico

Ao meu tio José Teixeira Souto (*in memoriam*), pela eterna amizade.

Agradecimentos

A Deus por me guiar por bons caminhos, me tranquilizar e pela confiança em dias cada vez melhores.

Ao meu pai, Lenildo e minha mãe Nadegia, pela amizade, compreensão e carinho. Aos meus irmãos Lenildo, Nair Amélia e Rafaela por esperarem que o melhor aconteça em minha vida.

A toda minha família, avós, tios, tias e primos pela satisfação em saber que os tenho. As minhas tias Graciete e Maria José por terem dedicado parte de suas vidas a educação de seus sobrinhos.

A Antônio Eugênio Dias Júnior, um irmão, por continuar com sua família batalhando conosco na árdua tarefa da lida com o gado no “sertão”.

A Clínica de Bovinos de Garanhuns (CBG) pelo o acolhimento e pelo trabalho sério que realiza. Daqui me orgulho em ter sido residente e de ter desenvolvido minhas atividades de pesquisa durante o mestrado.

Aos Médicos Veterinários Dr. Nivaldo de Azevedo Costa, Dr^a Maria Isabel de Souza, Dr^o Luiz Teles Coutinho, Dr^o Nivan Antônio Alves da Silva, por suas contribuições em minha formação profissional.

Ao Dr^o Alexandre Cruz Dantas e a Dr^a Janaina Azevedo Guimarães pela amizade e incentivo desde o meu 1^o estágio na CBG, quando ainda eram residentes.

Ao meu orientador Professor Pierre Castro Soares pela oportunidade e por me ensinar a enxergar as possibilidades que enriquecem uma pesquisa. Aqui fica minha gratidão.

Ao meu Co-Orientador Dr^o. José Augusto Bastos Afonso pela oportunidade em realizar o mestrado na Clínica de Bovinos, pela orientação, compreensão e exemplo. Muito obrigado!

A Dr^a Carla Lopes de Mendonça pela boa vontade em ajudar e em orientar quanto ao rigor que se deve ter para a garantia de resultados confiáveis na pesquisa.

Aos funcionários e companheiros da CBG, D. Selma, D. Vânia, Emanuel Barbosa, Sr. Luiz, Geane, Marciana, Rosilene, Luciana, Silene, Sebastião, Cícero, Reginaldo, Jamerson, Juscélio, Timóteo e Marcelo.

Aos colegas de residência pela convivência e aprendizado: Humberto, Luis Eduardo, Fernanda, Renata, Amanda, Marisa e Rafael Otaviano. E aos novos residentes Alexandre, Adony, Bruno, Edvânia, Hélio, Rafael Silva, Inalda e Thiago.

Aos amigos do mestrado e doutorado da Clínica de Bovinos com quem aprendi e aprendo constantemente, Elisabeth Hortêncio, Saulo de Tarso, Jobson Filipe e Alonso Filho.

Aos colegas de pós-graduação, contemporâneos de graduação, que tive a felicidade de reencontrá-los na mesma turma: Luenda, Pedro Augusto, Simonal e Felipe Costa.

A amiga Virna Clemente pelo incentivo e exemplo nas atividades de pesquisa e ao amigo Paulo Sampaio pelas conversas construtivas sobre artigos científicos.

Ao médico veterinário Cleyton Charles Dantas Carvalho e a oficial farmacêutica Liliane Bezerra Lima pelo auxílio imprescindível em minhas análises.

Ao Prof^o Dr^o Antônio Flávio M. Dantas da Universidade Federal de Campina Grande-PB pela contribuição na leitura das lâminas de histopatologia.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Pernambuco (FACEPE) pela concessão da Bolsa de Mestrado (Edital-IBPG-0767-5.05/10).

Espero que os clínicos veterinários sempre desejem experimentar um dos prazeres definitivos que acompanha o fato de ser um “doutor”. O prazer de examinar um animal doente ou em sofrimento, fazer um diagnóstico preciso, proporcionar um tratamento efetivo, observar o paciente retornar à saúde e à produtividade e fazer recomendações para a prevenção da doença nos companheiros de rebanho”

William C. Rebhun

RESUMO

A toxemia da prenhez (TP) ocorre principalmente em ovelhas e cabras, suplementadas com concentrado, cuja manifestação se deve a um balanço energético negativo durante o período de transição, no qual as fêmeas apresentam quadro clínico de hipercetonemia, hipoglicemia, cetonúria, anorexia e sinais neurológicos que pode evoluir para a morte. Este trabalho se propõe a realizar um estudo do perfil bioquímico e hormonal em cabras e ovelhas, e anatomopatológico do parênquima hepático e renal em ovelhas com diagnóstico de TP. Foram utilizados dados (fichas clínicas) e material biológico (soro, plasma e tecido) de 45 ovelhas e 22 cabras que foram atendidas na Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns/UFRPE, diagnosticadas com TP, no período de janeiro de 2007 a outubro de 2012. As análises realizadas no sangue foram: uréia, creatinina, albumina, proteína total, globulina, β -hidroxibutirato, ácidos graxos não esterificados (AGNE), glicose, frutossamina, amilase, aspartato aminotransferase (AST), gama glutamiltransferase (GGT), vitamina B12, ácido fólico, cortisol, insulina, Ca total e ionizável, P, relação Ca:P, Mg, Na, K, Cl. Além da caracterização dos achados macro e histopatológicos do fígado e rins das ovelhas que vieram a óbito. Na urina foi examinada a presença de corpos cetônicos empregando-se a fita reagente comercial. Das ovelhas submetidas à necropsia foram coletados fragmentos de fígado e rins para análise histopatológica. Marcadas alterações clínicas foram observadas nas cabras, com valores elevados para ureia, creatinina, AGNE, β -hidroxibutirato, amilase e cortisol, enquanto que a proteína total, albumina, cálcio total, cálcio ionizado, fósforo, a relação cálcio e fósforo, o sódio e a insulina encontraram-se abaixo dos valores de referência para a espécie. Quanto à glicemia, 77,28% das cabras com TP eram normoglicêmicas e/ou hiperglicêmicas, enquanto apenas 22,72% eram hipoglicêmicas. Os resultados obtidos das ovelhas revelaram valores elevados de ureia, creatinina, glicose, frutossamina, AGNE's, β -hidroxibutirato, cortisol, cloro, AST, GGT amilase e ácido fólico enquanto que a variável insulina, cálcio total, cálcio ionizado e potássio estavam com valores abaixo dos valores de referência para a espécie. Quanto à glicemia, 82,90% das ovelhas com TP eram normoglicêmicas e/ou hiperglicêmicas, enquanto apenas 17,10% eram hipoglicêmicas. Quanto aos achados macroscópicos no grupo de ovelhas com menor escore corporal, foi observado aumento do fígado, além de coloração amarelada na superfície e ao corte, enquanto que nas ovelhas com maior escore corporal estes achados foram mais intensos. Nos rins foi observada palidez na superfície em alguns dos animais magros e leve coloração amarelada em animais gordos. Quanto às alterações histológicas, verificou-se, nos animais com menor escore corporal, fígado com vacuolização que variou de rara a discreta. Quanto às lesões renais, raras vacuolizações em células epiteliais tubulares foram observadas em 28,57%. Nas ovelhas com maior escore corporal maior percentual de vacuolização no fígado foi observada e variou de moderada a acentuada. Quanto às lesões renais, 33,33% dos animais apresentaram lesão acentuada de vacuolizações em células epiteliais tubulares. Marcadas alterações clínicas e metabólicas foram observadas em cabras e ovelhas com TP, em que o aumento de certos metabólitos do perfil energético e hormonal tornam-se importantes ferramentas de diagnóstico para avaliar o balanço energético negativo e a magnitude da condição clínica dos animais. Em ovelhas a TP provoca alterações significativas no parênquima renal, caracterizadas por vacuolização de células tubulares e que estão associados ao escore corporal dos animais.

Palavras – chaves: Doenças metabólicas, ionograma, diagnóstico, cetose, pequenos ruminantes.

ABSTRACT

Pregnancy disease (PD) occurs mainly in sheep and goats, supplemented with concentrate, whose expression is due to negative energy balance during the transition period in which the females present in the clinical hyperketonemia, hypoglycemia, ketonuria, anorexia and signs neurological can progress to death. This paper aims to conduct a study of the biochemical and hormonal profile in sheep and goats, and pathology of the liver parenchyma and renal function in sheep with PD diagnosis. We used data (case report forms) and biological materials (serum, plasma and tissue) of 45 sheep and 22 goats that were answered in Bovine Clinic, Campus Garanhuns / UFRPE, diagnosed with PD, from January 2007 to October 2012 . The blood analyzes were: urea, creatinine, albumin, total protein, globulin, β -hydroxybutyrate, non-esterified fatty acids (NEFA), glucose, fructosamine, amylase, aspartate aminotransferase (AST), gamma glutamyl transferase (GGT), vitamin B12 , folic acid, cortisol, insulin, and total ionized Ca, P, Ca: P ratio, Mg, Na, K, Cl. Besides the characterization of macro and histopathological findings of the liver and kidneys of sheep that died. Urine was examined in the presence of ketones employing the reagent strip commercial. Sheep subjected to necropsy were collected fragments of liver and kidneys for histopathological analysis. Marked clinical abnormalities were observed in goats with high values for urea, creatinine, NEFA, β -hydroxybutyrate, amylase and cortisol, while total protein, albumin, total calcium, ionized calcium, phosphorus, the calcium and phosphorus, sodium and insulin were found below the reference values for the species. As for glucose, 77.28% of goats were normoglycemic TP and / or hyperglycemic, while only 22.72% were hypoglycemic. The results of the sheep revealed elevated levels of urea, creatinine, glucose, fructosamine, NEFA's, β -hydroxybutyrate, cortisol, chlorine, AST, GGT amylase and folic acid as the variable insulin, total calcium, ionized calcium and potassium were values below the reference values for the species. As for glucose, 82.90% of the sheep were normoglycemic with PD and / or hyperglycemic, while only 17.10% were hypoglycemic. With regard to the macroscopic group of sheep with lower body score showed an increase of the liver, and yellowing and the cutting surface, while the sheep with higher body score these findings were more intense. Kidney was observed on the surface in some pallor of lean animals and light yellowish in animal fat. Regarding histological alterations, it was found in animals with lower body condition, liver vacuolated ranging from rare discreet. As the renal injury, rare tubular vacuolation of epithelial cells were observed in 28,57%. In sheep with higher body condition scores greater percentage of vacuolation in the liver was observed and ranged from moderate to severe. Regarding renal lesions, 33.33% of the animals showed severe lesion vacuolization of tubular epithelial cells. Marked clinical and metabolic changes were observed in goats and sheep PD, in which the increase of the energy profile certain metabolites and hormones are important diagnostic tools for assessing the magnitude of negative energy balance and the clinical condition of the animals. In sheep PD causes significant changes in renal parenchyma, characterized by vacuolization of cells that are associated tubular body condition score of the animal.

Key - Words: Metabolic diseases, ionogram, diagnosis, ketosis, small ruminants.

LISTA DE QUADROS

Artigo I

- Quadro 1. Principais sinais clínicos observados em cabras acometidas com toxemia da prenhez, atendidas na Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns, UFRPE entre 2007 e 2012..... 42
- Quadro 2. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x}\pm s$) do perfil glicêmico (mmol/L), número de animais, número de crias e desfecho clínico de cabras acometidas com toxemia da prenhez, UFRPE, atendidas na Clínica de Bovinos entre os anos de 2007 e 2012..... 43
- Quadro 3. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x}\pm s$), mínimos e máximos dos parâmetros bioquímicos (proteicos), em cabras acometidas com toxemia da prenhez, atendidas na Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns, UFRPE, entre 2007 e 2012..... 43
- Quadro 4. Valores médios, desvios padrão ($\bar{x}\pm s$), mínimos e máximos dos parâmetros bioquímicos (energéticos), em cabras acometidas com toxemia da prenhez, atendidas na Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns, UFRPE, entre 2007 e 2012..... 43
- Quadro 5. Valores médios, desvios padrão ($\bar{x}\pm s$), mínimos e máximos dos parâmetros minerais, em cabras acometidas com toxemia da prenhez, atendidas na Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns, UFRPE, entre 2007 e 2012..... 44
- Quadro 6. Valores médios, desvios padrão ($\bar{x}\pm s$), mínimos e máximos dos parâmetros hormonais, em cabras acometidas com toxemia da prenhez, atendidas na Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns, UFRPE, entre 2007e 2012..... 44

Artigo II

Quadro 1.	Valores médios e desvios padrão ($x \pm s$) do perfil glicêmico, número de animais, número de crias e desfecho clínico de ovelhas com toxemia da prenhez atendidas na Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns, UFRPE	55
Quadro 2.	Valores médios e desvios padrão, mínimos e máximos de parâmetros bioquímicos (proteicos), em ovelhas acometidas com toxemia da prenhez, atendidas na Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns, UFRPE, entre 2007 e 2012	55
Quadro 3.	Valores médios, desvios padrão, mínimos e máximos de parâmetros bioquímicos (energéticos), em ovelhas acometidas com toxemia da prenhez, atendidas na Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns, UFRPE, entre 2007 e 2012.....	56
Quadro 4.	Valores médios, desvio padrão, mínimos e máximos de parâmetros bioquímicos (enzimáticos), em ovelhas acometidas com toxemia da prenhez, atendidas na Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns, UFRPE, entre 2007 e 2012.....	56
Quadro 5.	Valores médios, desvios padrão, mínimos e máximos de parâmetros bioquímicos (eletrolíticos), em ovelhas acometidas com toxemia da prenhez, atendidas na Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns, UFRPE, entre 2007 e 2012.....	56
Quadro 6.	Valores médios, desvios padrão, mínimos e máximos de parâmetros hormonais, em ovelhas acometidas com toxemia da prenhez, atendidas na Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns, UFRPE, entre 2007 e 2012.....	56

LISTA DE FIGURAS

Artigo I

- Figura 1. Representação gráfica da relação entre variáveis do perfil metabólico em cabras com toxemia da prenhez..... 45

Artigo II

- Figura 1. Representação gráfica da relação entre variáveis do perfil metabólico em ovelhas com toxemia da prenhez..... 57
- Figura 2. Fígado aumentado de tamanho com coloração amarelada em ovelha com toxemia da prenhez..... 57
- Figura 3A. Histopatologia hepática. Vacuolização massiva do citoplasma dos hepatócitos nas três zonas do lóbulo hepático. HE, 40x..... 58
- Figura 3B. Histopatologia renal. Vacuolização em células do epitélio tubular. HE, 400x..... 58

LISTAS DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AGNE – Ácido graxo não esterificado

AST - Aspartato aminotransferase

BHB – β - hidroxibutirato

dL – Decilitro

ECC – Escore de condição corporal

EDTA - Ácido etileno diamino tetracético

FA – Fosfatase alcalina

GGT – Gama glutamiltransferase

Kg – Kilograma

mg – miligrama

mL – mililitro

mmol – milimol

μ mol – micromol

pg – picograma

TP – Toxemia da prenhez

U – Unidades

L - Litro

% - Porcentagem

°C – Graus Celcius

® - Marca registrada

μ - micro

β – Beta

α – Alfa

SUMÁRIO

RESUMO	8
ABSTRACT	10
LISTA DE QUADROS	12
LISTA DE FIGURAS	13
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS	13
1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS	16
2.1. Geral	16
2.2. Específicos	16
3. REVISÃO DE LITERATURA	17
3.1. Agronegócio da Caprinovicultura no Nordeste	17
3.2. Toxemia da Prenhez	18
3.2.1. Aspectos etiológicos e fatores predisponentes	18
3.2.2. Aspectos relacionados à condição de estresse	19
3.2.3. Aspectos clínicos e diagnóstico	19
3.2.4. Aspectos laboratoriais	21
3.2.4.1. Alterações do perfil metabólico (energético e proteico)	21
3.2.4.2. Alterações do perfil hormonal	25
3.2.4.3. Alteração do perfil enzimático	26
3.2.4.4. Alteração do perfil eletrolítico	27
3.2.4.5. Aspectos terapêuticos	29
3.2.4.6. Achados anatopatológicos	30
4. REFERÊNCIAS	31
5. ARTIGOS CIENTÍFICOS	39
5.1 ARTIGO I	
Achados bioquímicos, eletrolíticos e hormonais de cabras acometidas com toxemia da prenhez	39
Abstract	39
Resumo	40
Introdução	40
Material e Métodos	41
Resultados	42
Discussão	46
Conclusões	49
Referências	49
5.2 ARTIGO II	
Perfil bioquímico e histopatologia de fígado e rins de ovelhas acometidas com toxemia da prenhez	52
Abstract	52
Resumo	52
Introdução	53
Material e métodos	54
Resultados	55
Discussão	58
Conclusões	63
Referências	63
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	67

1. INTRODUÇÃO

Ao longo das últimas décadas, a criação de caprinos e ovinos tem sofrido transformações radicais em consequência da expansão dos mercados interno e externo na comercialização destes animais e dos produtos derivados. A busca por maior produtividade nos criatórios de pequenos ruminantes estimula a seleção e o melhoramento genético animal, contudo a intensificação dos sistemas de produção predispõe ao surgimento de desequilíbrios nutricionais, metabólicos e perdas econômicas (CATTANI, 2008). Dentre os desequilíbrios metabólicos, destaca-se a toxemia da prenhez (TP), uma enfermidade de grande importância no semiárido nordestino, ocorrendo principalmente em ovelhas e cabras, suplementadas com concentrado, com bom estado nutricional (TP tipo 2) e também em animais com menor aporte nutricional (TP tipo 1) (SCHILD, 2007). A mesorregião do estado de Pernambuco detém uma das principais criações de pequenos ruminantes no estado de Pernambuco, particularmente em relação à criação de animais de alto potencial genético. Dados referentes à ocorrência da TP em pequenos ruminantes têm sido registrados na Clínica de Bovinos/UFRPE, com variação de frequência ao longo dos anos, verificando-se: 4,5% em 2005, 9,2% em 2006, 8,9% em 2007, e em 2008 alcançaram índices de 13,6% nos ovinos atendidos (CBG, 2008).

A TP é caracterizada por hipoglicemia, cetonemia, cetonúria, debilidade e amaurose, presente em gestações gemelares, uma vez que o aporte nutricional se torna insuficiente para o desenvolvimento dos fetos (no terço final da gestação). A enfermidade ocorre devido a baixa ingestão de energia, tendo como consequência a excessiva mobilização de gordura. Este excesso de gordura ultrapassa a capacidade do fígado em metabolizá-la, formando corpos cetônicos, os quais além de causar esteatose hepática são responsáveis também por alterações patológicas do sistema nervoso central (CAMPOS et al., 2010).

Como os corpos cetônicos, em especial o acetoacetato e o beta-hidroxibutirato (BHB), têm caráter muito ácido, o seu acúmulo provoca, no animal, intenso quadro de acidose metabólica, com queda do pH sanguíneo e nos teores de bicarbonato (ORTOLANI, 2004). Hallford e Sansom (1983) acrescentam que cabras e ovelhas com TP além de frequentemente apresentar acidose, podem também apresentar baixas concentrações séricas de cálcio e potássio.

Com a evolução da doença, cetose grave e acidose metabólica podem desenvolver-se juntamente com disfunção renal endócrina, observados nos estágios terminais (HUEBNER, et al., 1991). O surgimento da lesão renal resulta na elevação dos índices da ureia e creatinina no sangue, e está associada a prognóstico reservado (AFONSO, 2006). Neste contexto, imperioso é fundamental o desenvolvimento de pesquisas com o intuito de ampliar informações a respeito da patogênese desta enfermidade.

Dados da literatura mostram que pequenos ruminantes no pré-parto apresentam alto grau de lipomobilização, em função de diversos fatores, e risco de desenvolver quadro clínico de TP. Além disto, verifica-se que ainda existem poucos estudos envolvendo o perfil de indicadores sanguíneos capazes de detectar precocemente a TP. Assim é importante avaliar o respectivo perfil, uma vez que o mesmo poderá ajudar na avaliação da condição clínica do paciente, bem como permitir o estabelecimento de protocolos terapêuticos, capazes de controlar não só o desequilíbrio do metabolismo proteico e energético, estabelecido nesta enfermidade, assim como o status de eletrólitos responsáveis pelo equilíbrio orgânico.

Mediante lacunas existentes relacionadas a dados que permitam compreender a fisiopatologia da TP, em pequenos ruminantes, se faz necessário estudar o perfil bioquímico e hormonal, bem como caracterizar os achados histopatológicos do fígado e rins de fêmeas que venham a óbito como consequência do agravamento clínico desta enfermidade metabólica, permitindo, desta forma, aperfeiçoar medidas técnicas que evitem a sua fase clínica, assim como estabelecer o uso de ferramentas e indicadores de diagnóstico para a confirmação da TP.

2. OBJETIVOS

2.1 Gerais:

Caracterizar as alterações clínicas, bioquímicas e hormonais de cabras diagnosticadas com toxemia da prenhez atendidas na Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns/UFRPE no período de janeiro de 2007 a outubro de 2012.

Caracterizar as alterações bioquímicas, hormonais e histopatológicas do parênquima hepático e renal de ovelhas diagnosticadas com toxemia da prenhez atendidas na Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns/UFRPE no período de janeiro de 2007 a outubro de 2012.

2.2 Específicos:

- Avaliar as alterações clínicas encontradas nas cabras com toxemia da prenhez.
- Avaliar o metabolismo proteico (ureia, creatinina, proteína total, albumina, globulina) e energético (glicose, β -hidroxibutirato, ácidos graxos não esterificados, frutossamina, amilase) de cabras e ovelhas com TP.
- Avaliar os níveis séricos de insulina e cortisol de cabras e ovelhas com TP.
- Avaliar o perfil mineral (cálcio total, cálcio ionizado, fósforo, magnésio, cloro, sódio, potássio) de cabras e ovelhas com TP e das vitaminas (ácido fólico, vitamina B₁₂) das ovelhas acometidas de TP.
- Avaliar as alterações macroscópicas e microscópicas do parênquima renal e hepático em ovelhas que vieram a óbito.
- Avaliar o grau de relação existente entre as variáveis bioquímicas e hormonais.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Agronegócio da Caprinovinocultura no Nordeste

A caprinovinocultura representa um setor de grande importância socioeconômica, já que responde pela produção e base sustentável de muitas famílias rurais e periurbanas, além de garantir resultados economicamente importantes para algumas regiões do País. Merece destaque o fato de que a caprinovinocultura tem representado uma atividade de subsistência importante na região do semiárido nordestino, bem como possibilidade de integração com a bovinocultura e com outras culturas, em nível nacional. Entretanto, o setor demonstra limitações institucionais e operacionais que cerceiam sua expansão (BRISOLA, 2011).

Com o incremento na ovinocultura, com o intuito de buscar melhoria na produtividade, as práticas de alguns elementos da cadeia produtiva têm sido subestimadas pelos produtores, e com isso as consequências destas ações são consideradas como fator limitante na sua exploração. Nestas, podem-se incluir as questões relacionadas ao manejo, como as práticas de bem estar, as reprodutivas, a sanidade, a nutrição animal, entre outras. No que diz respeito à nutrição, a necessidade veemente de um modelo de produção intensivo, com o intuito de se obter em curto prazo metas excessivas de ganho produtivo nos animais, tem gerado modificações dos hábitos alimentares que podem acarretar o surgimento de distúrbios metabólicos e nutricionais, relacionadas aos diferentes tipos de dietas empregadas, e entre estes podemos destacar atualmente a urolitíase nos machos, a acidose láctica ruminal, a intoxicação por cobre, a hipocalcemia e a toxemia da prenhez que vêm causando um entrave na criação de ovinos, limitando o crescimento, devido às perdas econômicas que estas enfermidades acarretam (BRUÉRE e WEST, 1993; ORTOLANI, 1996; AFONSO, 2005; RADOSTITS et al., 2007).

A TP é um distúrbio que tem sido constantemente diagnosticado na caprinovinocultura, sendo caracterizado por grandes prejuízos econômicos, devido às perdas decorrentes do óbito, das matrizes e suas crias, e que torna necessária uma orientação sobre às práticas de manejo nutricional, para que tais perdas sejam reduzidas (SMITH e SHERMAN 2009; CAMPOS et al., 2010).

De acordo com Sucupira (2010) em um sistema de produção, quer seja para leite quer seja para carne, a chave para o sucesso do negócio está principalmente no adequado manejo da fêmea prenhe. Indubitavelmente o período periparto, isto é o período que envolve as três semanas anteriores e as três semanas posteriores ao parto, é considerado crítico. Nele ocorrem importantes mudanças metabólicas e fisiológicas, necessárias para suportar o “novo” estado fisiológico. Qualquer deslize no manejo destas fêmeas pode comprometer a saúde e a produção das mesmas. O problema surge quando esta fêmea entra nesse período de grandes desafios metabólicos sem receber o devido cuidado, aumentando as possibilidades de desenvolver distúrbios metabólicos e/ou nutricionais, como a TP e a hipocalcemia.

3.2. Toxemia da Prenhez

3.2.1. Aspectos etiológicos e fatores predisponentes

A TP é uma doença importante no semiárido ocorrendo, principalmente em ovelhas e cabras, suplementadas com concentrado, com bom estado nutricional (TP tipo 2), em fazendas produtoras de animais para a venda como reprodutores (animais de alta genética). Ocorre também em animais que não estão gordos, com escore corporal de 2 a 3 (TP tipo 1). A enfermidade em caprinos e ovinos é altamente fatal, com letalidade próxima de 100% (SCHILD, 2007).

A TP ocorre tipicamente no terço final da gestação. Em geral, acomete fêmeas com fetos múltiplos e pode ser decorrente da incapacidade em consumir quantidade suficiente de alimento energético. As condições que aumentam a demanda por energia ou que reduzem a ingestão energética também podem predispor à enfermidade. Ovelhas e cabras com fetos múltiplos consomem menor volume de matéria seca, quando comparadas com ovelhas de gestação de feto único. Essa redução da ingestão de matéria seca deve-se ao menor volume do rúmen em razão dos aumentos do útero, na produção de calor pelos fetos e da alteração na concentração de ácidos graxos livres (PUGH, 2005).

O transtorno metabólico se desenvolve quando cabras e ovelhas não podem atender a demanda de glicose da unidade feto placentária, com isso a hipoglicemia e cetonemia se instalam. Diante desta condição, há aumento da necessidade de ingestão de alimento, no entanto, à medida que a prenhez avança menos alimento é consumido por causa do espaço

ocupado pelo conceito na cavidade abdominal. Além disso, especialmente quando há uma condição de escore corporal elevado ou em gestação gemelar, a gordura intra-abdominal diminui a capacidade alimentar. Dessa maneira a fêmea prenhe, consome menos alimento justamente quando ela mais precisa (KRONFELD, 1972; CORRÊA et al., 2010; HEFNAWY et al., 2011).

Os resultados da baixa ingestão de energia, portanto, fazem cair os níveis de glicose no sangue, promovem a depleção do glicogênio hepático e a mobilização de gordura com a formação de corpos cetônicos. Enquanto os níveis sanguíneos de corpos cetônicos se elevam e os de glicose caem, os sinais clínicos se manifestam. (ANDREWS, 1997).

3.2.2. Aspectos relacionados à condição de estresse

Embora a incidência da doença possa ser reduzida pela aplicação de conhecimentos avançados das necessidades nutricionais das ovelhas prenhes (FORD et. al. 1990), isto ainda ocorre, especialmente quando fatores adversos interferem com o acesso das ovelhas ao alimento, diante da inadequação do fornecimento dos nutrientes, com o declínio do valor nutritivo das pastagens, ou mesmo subitamente, devido a tempestades e inundações, ataque de cães ou presença de pessoas (KRONFELD, 1972; FORD et. al, 1990). Em condições de campo, a doença ocorre esporadicamente e é imprevisível, mesmo que se forneça um alimento de boa qualidade assegurando disponibilidade de nutrientes suficiente (RAMIN et al., 2005).

Portanto, medidas apropriadas devem ser tomadas para animais clinicamente saudáveis. Fatores de risco, individuais (idade, dentição pobre, claudicação) e de rebanho (espaço para alimentação, proteção contra o mau tempo, qualidade pobre da forragem) devem ser avaliados no momento do atendimento de alguns animais doentes. Preferencialmente, fêmeas prenhes devem ser agrupadas de acordo com seu escore de condição corporal e estágio de prenhez, para que tenham alimentação apropriada, de acordo com a necessidade de cada grupo. Contudo, se isto não for possível, todos os animais gestantes da fazenda devem ser suplementados com alimentos com altos teores de energia (BROZOS et al., 2011).

3.2.3. Aspectos clínicos e diagnóstico

A TP ocorre nas últimas duas a quatro semanas de gestação e os primeiros sinais observados são redução da ingestão de alimento, da dinâmica ruminal, depressão, alterações comportamentais e locomotoras. O animal afasta-se do rebanho, não se alimenta e a depressão é compatível com a gravidade do caso. Muitas vezes se encontra em decúbito esternal ou mesmo lateral. Pode apresentar sinais neurológicos como tremores: incoordenação, ranger de dentes, andar em círculos e cegueira, em função do acúmulo de cetonas e da baixa concentração de glicose. O animal apresenta-se com o olhar perdido e bem deprimido. Edema de membros pode estar presente (HENZE et al., 1998; PUGH, 2005; BORGES, 2009). Outros sinais são observados, como postura anormal com atitude de autoescuta, posição de olhar de estrelas, odor de acetona pela boca, fraqueza geral e mucosas pálidas (HEFNAWY et al., 2010).

Segundo González e Silva (2006), a queda no nível de glicose pode afetar a função cerebral, que também pode estar comprometida pelo ácido isopropílico, produto do catabolismo do acetoacetato. Trivelato e Ortolani (2009) observaram após a infusão de isopropanol em ovinos o surgimento de marcantes alterações nervosas, caracterizadas por quadro sintomatológico semelhante ao descrito nos casos espontâneos de TP, foram observadas depressão e sonolência ou excitabilidade, cambaleios, cegueira, quase sempre acompanhada de diminuição do reflexo pupilar e nistagmo; além de ranger de dentes. Os respectivos achados clínicos sugerem fortemente que os sintomas nervosos (depressão, cambaleio, cegueira, midríase etc.) verificados na toxemia da prenhez possam ser oriundos da ação do isopropanol, o qual produz uma depressão no córtex cerebral desencadeando tal quadro.

Santos et al. (2011) constataram que em ovelhas que morreram com TP, os achados clínicos foram mais intensos e que estes são bons indicadores de um prognóstico ruim. Em ovelhas, os sintomas são similares à forma nervosa das vacas, embora manifestada de forma mais grave. As ovelhas são mais susceptíveis aos efeitos da cetose, sendo observadas, além dos sintomas nervosos, uma severa acidose metabólica, falha renal aguda, uremia e desidratação (GONZÁLEZ e SILVA, 2006).

O diagnóstico definitivo se realiza com a presença de corpos cetônicos na urina pelo teste de Rothera, ou por meio de fitas de diagnóstico. A hipoglicemia geralmente está presente, mas nem sempre é observada, principalmente quando o animal é transportado para o hospital. O aparecimento de três estados glicêmicos pode ser encontrado, e estão relacionados com a condição clínica, e respectiva evolução, em que cada fêmea enferma é

diagnosticada (HENZE et al., 1998). A evidência de corpos cetônicos na urina e a quase nula presença de substâncias que alterem a prova, fazem do teste de corpos cetônicos em urina um meio de diagnóstico confiável e específico (CAMPOS, 2005).

3.2.4 Aspectos laboratoriais

3.2.4.1. Alterações do perfil metabólico (energético e proteico)

Na TP a diminuição da concentração de glicose plasmática é concomitante a redução da renovação da glicose em ovelhas gestando gêmeos, o que as torna mais sensível a doença, possivelmente explicando porque a TP ocorre, quase exclusivamente, em múltiparas em final de gestação, a sua alta taxa de mortalidade e a baixa eficiência do seu tratamento (SCHLUMBOHM e HARMEYER, 2008). Entretanto, a condição de hiperglicemia também é relatada e pode ser explicada, em algumas situações, pela condição de estresse presente nos animais e pela elevação dos índices de cortisol, que além de possuir características gliconeogênicas, possui ação inibitória à insulina, interferindo nos seus receptores periféricos e na utilização da glicose pelos tecidos (REID, 1959; BASSET et al., 1966).

Campos et al. (2010) demonstraram que ovelhas com TP apresentaram hiperglicemia, em 64,7% (11/17), seguida por normoglicemia, em 23,5% (4/17), e hipoglicemia, em 11,8% (2/17). Condição semelhante foi encontrada por Santos et al. (2011), onde o estado de hiperglicemia foi constatado como o mais frequente em, consequência da condição de estresse das ovelhas, dos elevados índices de cortisol encontrados e da morte dos fetos, como observado na maioria dos casos em estudo. Contudo, para Bani Ismail (2008), cabras com TP em sua forma subclínica são mais propensas a apresentar hipoglicemia, azotemia e hiperproteinemia, comparadas com cabras prenhes não cetóticas durante o terceiro trimestre de gestação.

Na digestão dos ruminantes, praticamente nenhuma glicose proveniente do trato alimentar entra na corrente sanguínea, sendo oxidada pelas bactérias ruminais até a produção de ácidos graxos voláteis (acético, propiônico e butírico). O fígado é o órgão responsável pela síntese de glicose, a partir de moléculas precursoras na via da gliconeogênese. No caso dos ruminantes, o ácido propiônico é substrato de 50% dos

requerimentos de glicose, os aminoácidos gliconeogênicos contribuem com 25% e o ácido láctico com 15%, e outro precursor importante é o glicerol (GONZÁLEZ, 2000).

Apesar de a glicose ser o metabólito de eleição para avaliar o status energético dos ruminantes, trabalhos têm demonstrado certa contrariedade nos resultados, uma vez que mecanismos homeostáticos que controlam a glicemia tornam difícil estabelecer uma clara relação entre estado nutricional e níveis de glicose, pois além de grande parte dos tecidos utilizarem ácidos graxos livres (AGL) e corpos cetônicos como fonte energética, o fígado destes animais possui alta função neoglicogênica (PEIXOTO e OSÓRIO, 2007).

A enfermidade ocorre pelo o aumento das necessidades de glicose no organismo ou pela diminuição brusca da ingestão de carboidratos. Os carboidratos ingeridos são convertidos no rúmen em dois grupos de ácidos: acético e butírico, que são potencialmente cetogênicos; e propiônico que é glicogênico. Quando a demanda de glicose é adequada os corpos cetônicos (ácido acetoacético, acetona e β -hidroxibutirato) formados no fígado, a partir da oxidação dos ácidos graxos, são distribuídos para os tecidos para a produção de energia, sendo metabolizados em presença de oxaloacetato. O ácido propiônico é convertido em oxaloacetato e passa a glicose. Quando há falta de glicose no organismo pela diminuição do aporte de carboidratos, outras vias de produção de energia são acionadas, e a concentração de oxaloacetato, nestes casos, tende a ser baixa, já que está sendo utilizado para a produção de glicose. Os corpos cetônicos produzidos no fígado se acumulam no sangue desencadeando a doença, uma vez que há falta de oxaloacetato para sua utilização nos tecidos (RADOSTITS, 2000).

Os corpos cetônicos, produto do metabolismo dos ácidos graxos, são o β -hidroxibutirato (BHB), o acetoacetato e a acetona. O BHB sanguíneo corresponde ao corpo cetônico produzido em maior quantidade. Em situações normais os corpos cetônicos estão em baixas quantidades no plasma, mas em situações onde há deficiência de energia somada à existência de uma boa reserva de lipídeos, ocorre o processo conhecido como lipomobilização que corresponde à hidrólise dos triglicerídeos nos depósitos de gordura endógenos (GONZÁLEZ, 2000). Este processo libera uma grande quantidade de ácidos graxos livres (AGL) para o sangue, que devem ser oxidados no fígado. Quando esta liberação ocorre em excesso, a oxidação dos AGL gera muitos corpos cetônicos (BROCKMAN, 1979; GONZÁLEZ, 2000).

Grande parte dos corpos cetônicos produzidos são utilizados como fonte de energia pelo tecido muscular esquelético e musculatura estriada cardíaca. No caso do córtex

adrenal, o acetil CoA derivado do acetoacetato é utilizado, não só como fonte de energia, mas também como substrato para a síntese de colesterol e hormônios esteroides (ARAÚJO, 2009).

O teor sérico de beta-hidroxibutirato tem sido utilizado como indicador da condição nutricional de ovelhas de um rebanho. Valores superiores a 0,7 mmol/L indicam que o rebanho apresenta balanço energético negativo, e deve adotar medidas imediatas para prevenir a toxemia da prenhez, não esperando a manifestação de casos clínicos (PUGH, 2005).

A lipólise ocorre no tecido adiposo do animal e apresenta elevadas concentrações de ácidos graxos livres (AGL) no plasma, favorecendo o aumento da produção de corpos cetônicos pelo fígado (BROCKMAN, 1979). Os AGL podem ser oriundos da dieta, fígado ou da degradação dos triglicerídeos. Diversas evidências apontam para um efeito deletério dos AGL sobre a sensibilidade e ação da insulina, além de saber-se que os AGL atuam inibindo a secreção de insulina pelas células beta-pancreáticas, podendo inclusive estimular vias de apoptose celular. Além disso, menor captação de glicose, secundário a defeitos na transdução do sinal de insulina, tem sido relatados (CORRÊA et al., 2010).

Contudo, um aumento nas concentrações de AGNE'S com o avanço da gestação fornece ao compartimento materno algumas vantagens. Atua como fonte de combustível para o metabolismo materno e promove o desenvolvimento do estado de resistência a insulina, auxiliado, através da supressão da resposta da liberação da insulina, frente ao estímulo da glicose. Esta última ação não está ainda bem definida na prenhez, mas pode ser o resultado de interações entre hormônios da prenhez e do pâncreas materno, e possivelmente resultado da elevação crônica das concentrações dos AGNE's (REGNAULT, 2004). Através do desenvolvimento da resistência a insulina nos tecidos maternos periféricos e a redução da produção de insulina, a glicose é poupada e disponibilizada para aproveitamento da placenta e pelos fetos (BROCKMAN, 1979; REGNAULT, 2004).

De acordo com Yarim e Cifti (2009) e Hefnawy et al. (2011) na TP acontece redução nos níveis de albumina pela ocorrência falha hepática ou renal, já que sua síntese ocorre no fígado. Segundo González et al.(2009), a sua diminuição pode está presente em situações onde existe infiltração gordurosa, em animais com alta lipomobilização, podendo ser um indicador da funcionalidade hepática. No entanto, Santos et al. (2011) estudando casos espontâneos de TP em ovelhas, constatou não haver alteração em relação aos índices

de normalidade estabelecidos para a espécie, assim como González et al. (2011) após induzir a TP em cabras.

A curta expectativa de vida das proteínas séricas em ovelhas, similarmente a outras espécies, durante o período de transição influencia a diminuição da concentração de frutossamina no sangue. Isto deve ser considerado durante a interpretação da concentração da frutossamina como parte dos achados bioquímicos (FILIPOVIC et al., 2011). A frutossamina é estável até a degradação durante o catabolismo das proteínas. O seu nível sérico depende da média da concentração da glicose durante as prévias duas semanas e a meia vida das proteínas sanguíneas, e não está sujeita a mudanças devido a hiperglicemia transitória (AMBRUSTER, 1987). Cantley et al. (1991) encontrou em animais clinicamente afetados, ovelhas com concentrações marcadamente inferiores de frutossamina, quando comparadas a ovelhas normais, sugerindo uma persistente hipoglicemia. Contudo, Santos et al. (2011) relatou elevado valor de frutossamina em ovelhas com TP, como consequência do quadro de hiperglicemia observado em 46,9% dos animais e dos valores de albumina que encontravam-se dentro da faixa de normalidade para a espécie. Devido a importância da glicose no metabolismo intermediário e de sua relação com aminoácidos e o metabolismo lipídico, a mensuração da glicose fornecida ao organismo pode ser também uma ferramenta útil para monitorar a saúde e o status metabólico. Contudo, a mensuração direta da glicose somente mostra a concentração momentânea da glicose, que está sujeita a rápida e frequentes mudanças, dependentes de variações diárias, dietéticas e fatores individuais. Na medicina humana, a mensuração de produtos como a proteínas glicadas sanguíneas (HbA1c, fructosamina) tem sido estabelecidas como um indicador de glicemia durante um longo período de tempo (AMBRUSTER, 1987). Para Cantley et al (1991), pode ser ainda utilizada como indicador iminente da ocorrência da TP, tanto em casos isolados como em rebanhos, quando os níveis séricos de β -hidroxibutirato estão ainda dentro dos limites normais.

Em estudo realizado por Yarim e Ciftci (2008), o mais comum achado sérico bioquímico em ovelhas com toxemia da prenhez foram anormalidades nos testes de função hepática e renal. O prejuízo da função renal em ovelhas com TP não é resultado de mudanças na pressão sanguínea ou desidratação, mas faz parte da desordem (PARRY, 1956). A creatinina mostra-se útil na avaliação clínica da função renal em ovelhas com a enfermidade. De acordo com Reece (2006) a creatinina livre no sangue não é reutilizada, sendo definitivamente excretada na urina em taxa constante. As reduções nos valores de

depuração da creatinina estão associadas a concentrações elevadas dela no plasma e representam uma perda no número de néfrons ou função renal reduzida do néfron. Alguns pesquisadores tem relatado o surgimento de lesão renal evidenciada pela elevação da concentração de creatinina em casos de TP, atribuindo-se um prognóstico reservado a essa condição (WASTNEY et al., 1983; VAN SAUN, 2000; AFONSO, 2006; SANTOS et al., 2011).

Santos et al. (2011) verificou valor médio elevado para a concentração de ureia em ovelhas com TP (59,88 mg/dL) analisando o comportamento entre os animais que tiveram alta clínica ($50,62 \pm 34,61$ mg/dL) e os que vieram a óbito ($75,18 \pm 43,44$ mg/dL), observando diferença significativa entre os mesmos. Afirmou que as diferenças encontradas nos resultados para os índices de ureia caracterizavam um quadro de uremia, evidenciando não apenas o funcionamento inadequado dos rins, como a elevação do catabolismo protéico. Para González e Silva (2006), os rins tem grande capacidade de excretar a ureia, que é filtrada no glomérulo e parcialmente reabsorvida de forma passiva nos túbulos. Em ruminantes, valores normais ou não muito elevados de ureia podem ser observados em casos de insuficiência renal. Corroborando com os achados de Ferris et al. (1969) que encontraram infiltração de gordura no epitélio tubular, acarretando modificações estruturais glomerulares, provocando uma degeneração dos rins, em ovelhas com TP, e que podem prejudicar a função renal.

3.2.4.2. Alterações do perfil hormonal

De acordo com Brockman (1979), os baixos níveis de insulina promovem um aumento na gliconeogênese, uma alta taxa de lipólise e a cetogênese hepática. Contudo, quando a concentração de insulina está suficientemente baixa, a taxa de lipólise é adequada para fornecer altos níveis de ácidos graxos não esterificados. O fígado é preparado para altas taxas de cetogênese e a utilização de corpos cetônicos com o desenvolvimento clínico da cetose apresenta-se reduzido. Como os corpos cetônicos são produzidos pelo fígado, mas são utilizados por outros tecidos, a cetose supostamente poderia ser resultado de subutilização pelos tecidos extra-hepáticos ou de produção excessiva pelo fígado (BERGMAN, 1996).

O cortisol efetivamente age de maneira oposta a insulina. A insulina permite aos tecidos utilizar a glicose mesmo em baixas concentrações sanguíneas enquanto o cortisol

diminui a habilidade dos tecidos para utilizar a glicose (BASSET et al., 1966). Para Reid (1960), o efeito inibitório do cortisol sobre a utilização da glicose pode ser aumentado sob condições de severa insuficiência de insulina, estando a severidade da cetose dependente do balanço entre cortisol e insulina, mais do que da absoluta quantidade de cada hormônio secretado, desta forma o grau de inibição da utilização da glicose e o aparecimento dos sinais clínicos podem depender deste balanço. Hefnawy et al. (2011), ao induzir clinicamente a TP em cabras observou elevação significativa do hormônio em relação ao grupo controle o que está de acordo com os achados de casos espontâneos de TP em ovelhas encontrados por Sigurdsson (1991) e por Ford et al. (1990), cujos resultados, no entanto, não puderam indicar se as altas concentrações de cortisol foram resultado do aumento da produção pela adrenal ou se foi devido a inabilidade encontrada pelo fígado gorduroso em casos de TP em metabolizar e excretar o cortisol circulante. No entanto, Bani Ismail et al. (2008), não observaram diferença significativa entre cabras saudáveis e com TP subclínica em virtude de uma leve severidade dos casos estudados.

É importante salientar que embora os desequilíbrios hormonais possam ser fundamentais para o desenvolvimento da cetose em ruminantes, eles são secundários à incapacidade de ingestão dietética para fornecer substratos suficientes para atender às demandas da lactação e da prenhez. Eles representam ajustes pela vaca e a ovelha para mobilizar reservas de energia e/ou poupar metabólitos para o uso pela glândula mamária e conteúdo uterino. Para a vaca a solução pode ser simples. A produção de leite pode diminuir e reduzir as exigências para a gliconeogênese e para a lipólise, sendo a doença auto-limitante. Para a ovelha, a situação é mais complexa. Ela não pode parar de atender as demandas fetais e sem a remoção cirúrgica do feto prematuramente, o prognóstico é grave (BROCKMAN, 1979).

3.2.4.3. Alteração do perfil enzimático

Uma informação importante para avaliar a evolução da doença é a atividade plasmática das enzimas hepato-específicas, tais como ornitina carbamil transferase, sorbitol desidrogenase e glutamato desidrogenase, ou de outras enzimas menos específicas, mas igualmente importantes, tais como aspartato aminotransferase (AST) e fosfatase alcalina (FA). Os níveis de albumina e de colesterol e, em menor grau, de glicose também

podem indicar o bom funcionamento do fígado, devido a sua diminuição quando a função hepática está comprometida (GONZALEZ, 2000).

A amilase é uma das enzimas digestivas, de origem do pâncreas, agindo no intestino delgado sobre os polissacarídeos presentes no quimo (PERAGÓN et al. 1994). Uma diminuição da amilase, não é muito rara, geralmente está associada a animais que são submetidos a dietas pobres em amido (GONZÁLEZ e SCHEFFER, 2002). O pâncreas exócrino tem reserva funcional considerável; portanto, somente distúrbios que afetem porções significativas desse órgão podem causar uma insuficiência pancreática exócrina. É uma enfermidade esporádica em animais de produção, tendo sido relatada em bovinos adultos e jovens, podendo apresentar alterações clínicas significantes. Diferentemente, equinos com quantidade muito pequena de tecido pancreático funcional podem desenvolver hipoinsulinismo, mas raramente desenvolvem os sinais clínicos que caracterizam a insuficiência pancreática exócrina em outras espécies (CULLEN, 2009).

3.2.4.4. Alteração do perfil eletrolítico

A hipocalcemia pode coexistir com a toxemia da prenhez. O diagnóstico diferencial entre as duas doenças é difícil à campo, e pode ser identificado com precisão se forem mensuradas as concentrações de cálcio e β -hidroxibutirato no sangue dos animais afetados (BROZOS et al., 2011). No entanto, apenas uma baixa concentração de cálcio, não reduz consideravelmente a renovação da glicose e provavelmente não resultará em TP, se a concentração de corpos cetônicos no plasma estiver em uma escala fisiológica. Hipocalcemia exerce, no entanto, um adicional estresse metabólico sobre o sistema homeostático da glicose na ovelha prenhe. Hiperetonemia por outro lado deprime marcadamente a produção de glicose endógena e diminuem os limites regulatórios da ovelha prenhe. A combinação entre hiperetonemia e hipocalcemia facilita o início da TP por exercer efeito depressivo sobre o sistema homeostático da glicose (SCHLUMBOHM e HARMEYER, 2003).

De acordo com Sucupira (2010), em alguns casos de TP, podem-se encontrar baixas concentrações de cálcio ionizável, de magnésio, de fosfato e de potássio. Bani Ismail et al. (2008), não observaram diferença de concentração sérica de magnésio em cabras com TP em sua forma subclínica em relação à aquelas que não apresentavam alteração nos níveis de corpos cetônicos. No entanto, hipomagnesemia pode estar presente em casos de TP,

embora a condição possa preceder ou ocorrer simultaneamente à enfermidade (ANDREWS, 1997). Hipomagnesemia foi observada também por Hefnawy et al. (2011) em cabras com TP, embora não tenha sido por Henze et al. (1998) em ovelhas com TP, no entanto identificaram valores de potássio significativamente inferiores.

Halford e Sanson (1983) e Van Saun (2000) ao avaliarem a ocorrência de casos de TP em rebanhos de ovelhas também encontraram hipofosfatemia. No entanto, Hefnawy et al. (2011), apesar de encontrar diminuição da concentração dos níveis de fósforo em cabras com TP, esta não foi significativa em relação aos animais controle, o que corrobora com os achados de Henze et al. (1998) que constataram não haver diferença na concentração dos níveis séricos de fósforo entre ovelhas cetóticas e saudáveis. Tal achado foi reiterado por Bani Ismail et al. (2008) que demonstraram não haver diferença entre cabras subclínica e saudáveis. De acordo com Payne (1983), assim como o cálcio, o fósforo também é um componente vital da estrutura óssea do esqueleto fetal que se combina em proporção relativamente constante, embora o fósforo se distribua de forma diferente. Enquanto o cálcio encontra-se em maior quantidade no tecido ósseo, por outro lado nos líquidos corporais há uma maior quantidade de fósforo; além de seu metabolismo não se encontrar tão regulado como acontece com o do cálcio que é fortemente regulado por interações entre hormônios e metabólitos.

A hiponatremia em casos de TP foi observada por Hefnawy et al. (2011) em cabras com TP após indução da enfermidade e foi relacionada a ausência da alimentação, a desidratação e ao envolvimento dos rins na patogênese da doença. O que diferiu dos achados de Henze et al. (1998) em casos espontâneos em ovelhas com TP, e dos achados de González et al. (2011), após a indução da enfermidade em cabras, concluindo que este eletrólito não é um bom indicador para a detecção precoce da TP. A diminuição na concentração sérica de sódio pode estar relacionada à diminuição do apetite e a diminuição da motilidade do trato gastrointestinal em animais enfermos, já que o sódio, de acordo com Payne (1983), ingressa fundamentalmente no rúmen com a saliva e não com o alimento, e é ativamente absorvido segundo a concentração do gradiente eletroquímico através da parede ruminal e ao longo do tubo digestivo. Todavia, no início da desidratação, quantidades aumentadas de cloreto de sódio aparecem na urina enquanto se reduzem no fluido extracelular. Por isso, quando a água celular se desloca para o compartimento extracelular, há perda de potássio celular, que também é excretado na urina. Desta forma,

após um período de desidratação, o animal estará desprovido tanto de água como de eletrólitos principais (SWENSON e REECE, 1993).

3.2.4.5. Aspectos terapêuticos

Muitas formas diferentes de terapia têm sido defendidas, todas envolvem a administração de substâncias glicogênicas. No entanto, a resposta ao tratamento é geralmente pobre, e o sucesso depende da detecção da condição no início para assegurar um retorno rápido a um apetite normal. Misturas de glicose e eletrólitos, propilenoglicol ou glicerol são muitas vezes dados oralmente; mas cuidado é necessário nesses dois últimos casos, superdosagem pode levar a diarreia. O propilenoglicol resiste à fermentação ruminal e depois de sua absorção é convertido em glicose e glicogênio. O uso oral de propilenoglicol permite que a glicose entre no animal depois que o efeito da glicose intravenosa tenha desaparecido. Já que injeções de glicose intravenosas podem ser úteis, particularmente se elas podem ser dadas uma ou duas vezes diariamente, e podem ser utilizadas para completar a terapia oral (ANDREWS, 1997).

O tratamento da toxemia da prenhez deve ser imediato e intensivo. A cesariana nos primeiros estágios da doença, possivelmente antes do desenvolvimento de lesões cerebrais irreversíveis, pode ser um método de tratamento por remoção da demanda fetal de glicose, no entanto, mesmo quando realizada precocemente, as taxas de êxito são muitas vezes decepcionantes. Dessa forma, a eutanásia deveria sempre ser considerada antes de se iniciar a cirurgia. Se o animal não se apresenta gravemente enfermo ou caso o seu valor não justifique a cirurgia, deve-se induzir o parto (SARGISON, 1994; ANDREWS, 1997; PUGH, 2005; BROZOS, 2011). Depois da remoção dos fetos, o estado clínico do animal geralmente melhora. Muitas vezes, no entanto ele pode deteriorasse, especialmente se os fetos estiverem mortos. Em todo caso, a administração intravenosa de dextrose em combinação com eletrólitos deve ser continuada até a completa recuperação do animal (BROZOS et al., 2011). Algumas evidências indicam que o tratamento com acetato de trembolone e propilenoglicol pode ser útil especialmente em casos leves de toxemia da prenhez. Em casos avançados, no entanto, o parto parece ser o fator crucial que leva a recuperação (WIERDA et al., 1985). Os níveis sanguíneos de glicose em cabras prenhes com TP podem ser um bom indicador da viabilidade dos fetos, numa situação associada a hipoglicemia deve ser considerada a realização da cesariana, sabendo que condição das

cabras pode piorar rapidamente e que a sua realização evitaria prolongado sofrimento da fêmea e de suas crias (LIMA et al., 2012).

3.2.4.6 Achados anatomopatológicos

Os animais podem estar um tanto desidratados e o útero geralmente apresenta mais de um feto. A carcaça está usualmente emaciada ou em boa condição com grandes quantidades de gordura abdominal e subcutânea. O fígado está usualmente aumentado, pálido e friável, com degeneração gordurosa. Ele varia na cor de rosa pálida ao laranja amarelado, é muitas vezes gorduroso ao toque e, em alguns casos, irá flutuar em água (ANDREWS, 1997; SMITH, 2006). Os fetos podem ter morrido e sofrido alguma autólise, caso em que eles estarão rodeados por material espesso, viscoso e de coloração castanho-escura. As glândulas adrenais estão usualmente aumentadas com hemorragias corticais. As lesões renais são muitas vezes pobremente definidas e pode haver lesões cerebrais (ANDREWS, 1997).

Na necropsia, chama a atenção de Shild (2007) o fígado que se apresenta amarelado e com lesões histológicas caracterizadas por marcada degeneração gordurosa dos hepatócitos, não observando nos demais órgãos lesões de significado patológico. Cal et al (2009), concluíram estudando alterações histológicas do fígado e suas correlações metabólicas em ovelhas com TP que um curto período de restrição alimentar no final da gestação em ovelhas pode produzir no fígado degeneração microvesicular, podendo afetar todo o ácino do fígado, mas no entanto ser espontaneamente revertida. A gravidade da lesão hepática foi associada a um aumento na atividade sérica de AST. Os rins podem apresentar lesões pouco definidas (RADOSTITS et al., 2002). Andrews (1997) concorda com Radostits et al. (2002) reafirmando que as lesões renais são pouco definidas e destaca que lesões cerebrais podem estar presentes. Mas Tontis e Zwahlen (1959) chamam a atenção para a extensa infiltração gordurosa no fígado e acrescentam que o córtex adrenal e o epitélio tubular proximal do rim estão similarmente afetados.

4. REFERÊNCIAS

AFONSO, J. A. B. Doenças carenciais e metabólicas e sua influência na exploração de caprinos e ovinos. In: SEMINÁRIO NORTE-RIO GRANDENSE DE CAPRINOCULTURA E OVINOCULTURA, 1., 2005, Mossoró. **Anais...Mossoró**: [s.n.], 2005.

AFONSO, J. A. B. Toxemia da prenhez. **Jornal do Conselho Regional de Medicina Veterinária de Pernambuco: Veterinária e Zootecnia**, CRMV-PE, v. 26, p. 7, 2006.

AMBRUSTER, D. A. Fructosamine: structure, analysis, and clinical usefulness. **Clinical Chemistry**. v. 33, p. 2153-2163, 1987.

ANDREWS, A. Pregnancy toxemia in the ewe. **In Practice**, p. 306-312, 1997.

ARAÚJO, C. A. S. C. Estudo comparativo do perfil metabólico e hormonal de ovelhas com gestação única, gemelar e não gestantes alimentadas com dieta de alta densidade energética. 2009. 212 f. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica Veterinária) – Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica Veterinária, USP, São Paulo. 2009.

BANI ISMAIL, Z. A. et al. Metabolic profiles in goat does in late pregnancy with and without subclinical pregnancy toxemia. **Veterinary Clinical Pathology**, Irbid, Jordan, v. 37, n. 4, p. 434-437, 2008.

BASSET, J. M.; MILLS, S. C; REID, R. L. The influence of cortisol on glucose utilization in sheep. **Metabolism**. v. 15, n. 10, p. 922–932, 1966.

BERGMAN, E. N. Distúrbios do metabolismo dos carboidratos e gordura. In: SWENSON, M. J; REECE, W. O. **DUKES Fisiologia dos Animais Domésticos**. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.

BORGES, J. R. J.; GODOY, R. F. de.; XIMENES, F. B.; CASTRO, M. B. de.; MUSTAFA, V.; RECKZIEGEL, G.; NOVAIS, E. de P. F. Doenças hepáticas em ovinos e caprinos. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE BUIATRIA, 8.; 2009, Belo Horizonte. **Anais...** Belo Horizonte: Ciência Animal Brasileira, 2009.

BRISOLA, M. Diagnóstico Nacional da Ovinocaprinocultura e Composições de atividades para a aplicação da agenda estratégica. **Grupo de Estudos sobre a Competitividade e a Sustentabilidade do Agronegócio**, GECOMP/ UnB, jun 2011. Relatório fornecido pelo autor.

BROCKMAN, R. P. Roles for Insulin and Glucagon in the Development of Ruminant Ketosis. A review. **The Canadian Veterinary Journal**. v. 20, n. 5, p. 121-126, 1979.

BROZOS, C; MAVROGIANNI, V.S; FTHENAKIS, G.C. Treatment and Control of Peri-Parturient Metabolic Diseases: Pregnancy Toxemia, Hypocalcemia, Hipomagnesemia. **Veterinary Clinical Food Animal**, Greece, n. 27, p. 105-113, 2011.

BRUÉRE, A. N.; WEST, D. M. **The sheep: health, disease & production**. New Zeland: Massey University, Palmerston North, p 397, 1993.

CAL, L.; BORTEIRO, C.; BENECH, A.; RODAS, E.; ABREU, M. N.; CRUZ, J. C.; GONZÁLEZ MONTANA, J. R. Histological changes of liver and metabolic correlates in ewes with pregnancy toxemia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v. 61, n.2, p. 306-312, 2009.

CAMPOS, A. G.; AFONSO, J. A. B.; SANTOS, R. A.; MENDONÇA, C. L.; GUIMARÃES, J. A. Estudo clínico-laboratorial da toxemia da prenhez em ovelhas: Análise retrospectiva. **Ciência Animal Brasileira**, Goiânia, v.11, n.3, p. 623-628, jul./set.2010.

CAMPOS, R.; GONZÁLEZ, F.; COLDEBELLA, A; LACERDA, L. Determinação de corpos cetônicos na urina como ferramenta para o diagnóstico rápido de cetose subclínica bovina e relação com a composição do leite. **Archives of Veterinary Science**, v.10, n. 2, p 49-54, 2005.

CBG – Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns da Universidade Federal Rural de Pernambuco. Livro de registro dos animais atendidos, ano 2008.

CANTLEY, C. E. L.; FORD, C. M.; HEATH, M. F. Serum fructosamine in ovine pregnancy toxemia: a possible prognostic index. **The veterinary Record**, Cambridge, n. 128, p. 525-526, Jun, 1991.

CATTANI, M. H. S. **Transtornos metabólicos dos animais domésticos**. Seminário apresentado no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no segundo semestre de 2008.

CORRÊA, M. N.; GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C da. **Transtornos metabólicos nos animais domésticos**. Editora e Gráfica Universitária PREC-UFPel. 2010, p. 252.

CULLEN, J. M. Fígado, sistema biliar e pâncreas exócrino. In: MCGAVIN, M. D.; ZACHARY, J. F. **Bases da patologia em veterinária**. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009, p. 393-461.

FERRIS, T. F.; HERDSON, P. B.; DUNNILL, M. S.; LEE, M. R. Toxemia of pregnancy in sheep: a Clinical, Physiological, and Pathological Study. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 48, p. 1643-1655, 1969.

FILIPOVIĆ, N.; STOJEVIĆ, Z.; MASEK, T.; MIKULEC, N.; PRVANOVIĆ, N. Relationship between fructosamine with serum protein, albumin and glucose concentrations in dairy ewes. **Small Ruminant Research**. n. 96. p. 46-48. 2011.

FORD, E. J. H.; EVANS, J.; ROBINSON, I. Cortisol in pregnancy toxemia of sheep. **British Veterinary Journal**, n.6, p.146. 1990.

GONZÁLEZ, F. H. D. Uso do perfil metabólico no diagnóstico de doenças metabólicas-nutricionais. In: GONZALES F.H.D.; BARCELOS, J.O.; OSPINA, H.; RIBEIRO, L.A.O. **Perfil metabólico em ruminantes: seu uso em nutrição e doenças nutricionais**. Porto

Alegre: Gráfica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2000.

GONZÁLEZ, F. H. D.; HERNÁNDEZ, F.; MADRID, J.; MARTÍNEZ-SUBIELA, S.; TVARIJONAVICIUTE, A.; CÉRON, J. J.; TECLES, F. Acute phase proteins in experimentally induced pregnancy toxemia in goats. **Journal Veterinary of Diagnostic Investigation**. v. 23, p. 57-62, 2011b.

GONZÁLEZ, F.; MUIÑO, R.; PEREIRA, V.; CAMPOS, R; CASTELLOTE J. L. B. Indicadores sanguíneos de lipomobilização e função hepática no início da lactação em vacas leiteiras de alta produção. In: VIII Congresso Brasileiro de Buiatria, 1, 2009, Belo Horizonte, MG. **Anais...** Belo Horizonte, MG: 2009. p. 64-69.

GONZÁLEZ, F. H. D.; SCHEFFER, J. F. S. Perfil sanguíneo: ferramenta de análise clínica, metabólica e nutricional. In: 29º Congresso de Medicina Veterinária, 2002, Gramado, RS. **Anais...** Gramado, RS, 2002.

GONZÁLEZ, F. H. D; SILVA, S. C. **Introdução à bioquímica clínica veterinária**. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2006.

HALLFORD, D.M.; SANSON, D.W. Serum profiles determined during ovine pregnancy toxemia. **Agriculture Practice**., v. 4, p. 27-33, 1983.

HEFNAWY, A. E.; SHOUSHA, S; YOUSSEF, S. Hematobiochemical profile of pregnant and experimentally pregnancy toxemic goats. **Journal of Basic and Applied Chemistry**. Egypt. v. 1, p. 65-69, 2011.

HEFNAWY, A. E.; YOUSSEF, S.; SHOUSHA, S. Some immunohormonal changes in experimentally pregnant toxemic goats. **Veterinary Medicine International**. 2010.

HENZE, P; BICKHARDT, K; FUHRMANN, H; SALLMANN, H. P. Spontaneous Pregnancy Toxaemia (Ketosis) in Sheep and the Role of Insulin. **Journal of Veterinary Medicine**. p. 255-266, 1998.

HUEBNER, R. R.; FRASER, C. M.; MAYS, A. **Manual Merck de Veterinária**. 6º ed. São Paulo: Roca. p. 478, 1991.

LIMA, M. S.; PASCOAL, R. A.; STILWELL, G. T. Glycaemia as a sign of the viability of the foetuses in the last days of gestation in dairy goats with pregnancy toxemia. **Irish Veterinary Journal**. v. 65, n. 1, 2012.

ORTOLANI, E. L. Intoxicações metabólicas em ovinos: Intoxicação cúprica. In: SILVA SOBRINHO, A. G.; BATISTA, A. M. V.; SIQUEIRA, E. R.; ORTOLANI, E. L.; SUSIN, I.; SILVA, J. I. C.; TEIXEIRA J. C.; BORBA, M. F. S. **Nutrição de ovinos**. Jaboticabal: FUNEP, p. 241-246, 1996.

ORTOLANI, E. L. Toxemia da prenhez em pequenos ruminantes: como reconhecê-la e evitá-la. Disponível em: [HTTP: //WWW.spmv.org.br/ conpavet2004/palestras%20%20resumos/toxemia%20da%20prenhez-Enrico%20Lippi%20Ortolani.doc](http://www.spmv.org.br/conpavet2004/palestras%20%20resumos/toxemia%20da%20prenhez-Enrico%20Lippi%20Ortolani.doc), acesso em : 24/01/04.

PARRY, H. B.; TAYLOR, W. H. Renal function in sheep during normal and toxemic pregnancies. **Journal Physiology**. v. 131, p. 383-392, 1956.

PAYNE, J. M. **Enfermedades metabólicas de lós animales zootécnicos**. Editorial Acribia, Zaragoza. 1983. 218p.

PEIXOTO, L. A de O.; OSÓRIO, M. T. M. Perfil metabólico protéico e energético na avaliação do desempenho reprodutivo em ruminantes. **Revista Brasileira de Agrocência**. v. 13, n.3, p. 299-304, 2007.

PERAGÓN, J.; BARROSO, J. B.; GARCIA-SALGUEIRO, L.; HIGUERA, M.; LUPIANEZ, J. A. Dietary protein effects on growth and fractional protein synthesis and degradation rates in liver and white muscle of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). **Aquaculture**. v. 124, p. 35-46, 1994.

PUGH, D.G. **Clínica de Ovinos e Caprinos**. 1ª Ed. São Paulo: Roca. 2005. 513p

RADOSTITS, E. M.; GAY, C.C.; BLOOD, D. C.; HINCHCLIFF, K. W. **Veterinary Medicine: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats.** 9^a ed. London: Saunders, 2000. 1981p.

RADOSTITS, O. M.; GAY, C. C.; BLOOD D. C.; HINCHCLIFF K. W. **Clínica Veterinária: Um tratado de doenças dos Bovinos, Ovinos, Suínos, Caprinos e Equinos.** 9^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2002.

RADOSTITS, O. M., Gay, C. C.; HINCHCLIFF, K. W.; CONSTABLE, P. D. **Veterinary Medicine: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats.** 10th ed. Saunders: Edinburgh, 2007. 2156p.

RAMIN, A. G.; ASRI, S.; MAJDANI, R. Correlations among serum glucose, beta-hydroxybutyrate and urea concentrations in non-pregnant ewes. **Small Ruminant Research.** v. 57, p. 265-269, 2005.

REECE, W. O. Função renal nos mamíferos. In: REECE, W. O. **DUKES: Fisiologia dos Animais Domésticos.** 12 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. cap. 6, p. 67-96.

REGNAULT, T. RH; ODDY, H. V; NANCARROW, C; SRISKANDARAJAH, N; SCARAMUZZI, R, J. Glucose – stimulated insulin response in pregnant sheep following acute suppression of plasma non-esterified fatty acid concentrations. **Reproductive Biology and Endocrinology.** v.2, n. 64, 2004.

REID, R.L. The role of the adrenals in ovine pregnancy toxemia. In: **Studies on the carbohydrate metabolism of sheep.** p. 364-382, 1959.

SANTOS, F. C. O.; MENDONÇA, C. L.; SILVA FILHO, A. P.; CARVALHO, C. C. D.; SOARES, P. C.; AFONSO, J. A. B. Indicadores bioquímicos e hormonais de casos naturais de toxemia da prenhez em ovelhas. **Pesquisa Veterinária Brasileira.** v. 31, n. 11, p. 974-980, 2011.

SARGISON, N. D.; SCOTT, P. R.; PENNY, R. S.; PIRIE, R. S.; KELLY, J. M. Plasma enzymes and metabolites as potential prognostic indices of ovine pregnancy toxemia- a preliminary study. **British Veterinary Journal**, v. 150, n. 3, 1994.

SCHILD, A. L. CETOSE. IN: RIET-CORREA, F.; SCHILD, A. L.; LEMOS, R. A. A.; BORGES, J. R. **Doenças de Ruminantes e Equídeos**. 3^a ed. Santa Maria: Editora Pallotti, 2007. cap. 4, p. 281-289.

SCHLUMBOHM, C.; HARMEYER, J. Hipocalcemia reduces endogenous glucose production in hiperketonemic sheep. **Journal Dairy Science**, v. 86, p. 1953-1962, 2003.

SCHLUMBOHM, C.; HARMEYER, J. Twin-pregnancy increases susceptibility of ewes to hypoglycaemic stress and pregnancy toxemia. **Research Veterinary Science**, v. 84, p. 286-299, 2008.

SIGURDSSON, H. Metabolic disorders in ewes during late pregnancy. **Iceland Agriculture Science**, n.5, p.25-31, 1991.

SMITH, B. P. Tratado de Medicina Interna de Grandes Animais. 3 ed. São Paulo: Manole, 2006. 1728p.

SMITH, M. C.; SHERMAN, D. M. **Goat Medicine**. 2nd ed. Lea and Febiger: Philadelphia. 2009. 871p.

SUCUPIRA, M. C. A. Perfil metabólico no período periparto. In: **FEIRA INTERNACIONAL DE CAPRINOS E OVINOS**, 7., São Paulo. 2010. (Palestra).

SWENSON, M.; REECE, W. **Duke's: Fisiologia dos Animais Domésticos**. 11^a ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. 1996. 856p.

TONTIS, A.; ZWAHLEN, R. Pregnancy toxemia of small ruminants with special reference to pathomorfology. **Tierarztl Prax**, v.15, p.25-29, 1959.

TRIVELLATO, B.F; ORTOLANI, E. L. Indução experimental de cetose nervosa em ovinos por infusão de isopropanol. **Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – USP, São Paulo. 2008.**

VAN SAUN, R. J. Pregnancy Toxemia in a flock of sheep. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 21, n.10, p. 1536-1539, 2000.

WASTNEY, M. E.; WOLFF, J. E.; BICKERSTAFFE, R. Glucose turnover and hepatocyte glucose production of starved and toxemic pregnant sheep. **Australian Journal of Biological Science**, v. 36, p. 271-284, 1983.

WIERDA, A; VERHOEFF, S ;VAN DIJK, S; DORRESTEIJND, J; WENSING, T. Effects of trenbolone acetate and propyleneglycol on pregnancy toxemia in ewes. **Veterinary Record**, n.116, p. 284-287, 1985.

YARIM, G. F.; CIFTI, G. Serum protein pattern in ewe with pregnancy toxemia. **Vet. Res. Commun.** v. 33, p. 431-438, 2009.

5. ARTIGOS CIENTÍFICOS

5.1- Artigo 1

(Artigo adaptado nas normas para publicação na revista Pesquisa Veterinária Brasileira)

ACHADOS BIOQUÍMICOS, ELETROLÍTICOS E HORMONAIS DE CABRAS ACOMETIDAS COM TOXEMIA DA PREENHEZ¹

Rodolfo J C Souto²; José Augusto B Afonso³; Carla L Mendonça³; Cleyton C D Carvalho⁴; Alonso P. Silva Filho⁴; Jobson F P Cajueiro²; Elizabeth H F Lima²; Pierre C Soares⁵.

ABSTRACT.- Souto R.J.C., Afonso J.A.B., Mendonça C.L., Carvalho C.C.D., Alonso P. Silva Filho., Cajueiro, F.P., Lima E.H.F. & Soares P.C. 2013. [**Biochemical findings, electrolyte and hormonal goats affected with pregnancy toxemia**] Achados bioquímicos, eletrolíticos e hormonais em cabras acometidas com toxemia da prenhez. Pesquisa Veterinária Brasileira 00(0):00-00. Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Av. Bom Pastor s/n, Cx. Postal 152, Boa Vista, Garanhuns, PE 55.292-270, Brazil. E-mail: afonsojab@oi.com.br

The scope of studies on pregnancy disease (PD) has been steady and innovative concepts in some, but the study of clinical cases natural goats is nonexistent in Brazil. Therefore, we carried out analysis of clinical, biochemical profile, electrolyte and hormone in order to understand the pathophysiology of the disease. We evaluated 22 goats met in Bovine Clinic, Campus Garanhuns / UFRPE, diagnosed with PD in the period 2007-2012. We carried out clinical examination and collection of blood and urine for analysis of biochemical and hormonal profile. Pronounced clinical changes were observed as recumbency, lethargy, dyspnoea, increased body temperature, congested mucous, episcleral vessels injected, dehydration, anorexia, ruminal hypomotility or atony, swelling in the limbs. Laboratory results revealed high values for urea, non-esterified fatty acids (NEFA), β -hydroxybutyrate, amylase and cortisol, whereas variables: total protein, albumin, total calcium, ionized calcium, phosphorus, the calcium and phosphorus, sodium and insulin were diminished. Other biochemical parameters and electrolytes such as fructosamine, globulin, chlorine, potassium and magnesium remained within the normal range. As blood glucose levels were observed in goats with three conditions TP, normoglycemic (50%), hyperglycemic (27.28%) and hypoglycemia (22.72%). Of 17 (77.27%) were discharged 10 animals (58.82%) were normoglycemic. They had died 22.8% (5/22), in which 60% (3/5) of these were hyperglycemic. The average birth goat was over 2 offspring. There exists a strong positive association of NEFA's with albumin ($r = 0,60$), with weak β -hydroxybutyrate ($r = 0,10$) and glucose ($r = 0,03$). However, there was strong negative relation with insulin ($r = - 0,70$), moderate with cortisol ($r = - 0,52$) and amylase ($r = - 0,30$). Marked clinical and metabolic changes are observed in goats with PD, in which the increase of the energy profile of certain metabolites and hormones are important tools for the diagnosis and is a good tool to assess the magnitude of the clinical condition of the animals sick. The findings serve as a reference for studies on nutrition and metabolism in goats with PD.

INDEX TERMS: Clinical biochemistry, ketosis, ketones, metabolic disorder, small ruminants

¹ Recebido em

Aceito para publicação em

² Pós-Graduando do Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Reprodução de Ruminantes, Unidade Acadêmica de Garanhuns (UAG)/Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), Av. Bom Pastor s/n, Boa Vista, Cx. Postal 152, Garanhuns, PE 55292-270, Brasil.

³ Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns, Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), Av. Bom Pastor, s/n, Boa Vista, Cx. Postal 152, Garanhuns, PE 55292-270. Autor para correspondência: afonsojab@oi.com.br.

⁴ Pós-Graduando do Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), Av. Bom Pastor, s/n, Boa Vista, Cx. Postal 152, Garanhuns, PE 55292-270

⁵ Departamento de Medicina Veterinária, UFRPE, Dois Irmãos, Recife, PE 52 171-900.

RESUMO.- A abrangência dos estudos sobre a toxemia da prenhez (TP) tem sido constante e inovadora em alguns conceitos, porém o estudo dos casos clínicos naturais em cabras é inexistente no Brasil. Diante disso, realizou-se análise das alterações clínicas, do perfil bioquímico, eletrolítico e hormonal com o objetivo de compreender a fisiopatogenia da enfermidade. Foram avaliadas 22 cabras atendidas na Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns/UFRPE, diagnosticadas com TP, no período de 2007 a 2012. Realizou-se exame clínico e coleta de sangue e urina, para análise do perfil bioquímico e hormonal. Acentuadas alterações clínicas foram observadas, como decúbito, apatia, dispneia, aumento da temperatura corpórea, mucosas congestas, vasos episclerais injetados, desidratação, anorexia, hipomotilidade ou atonia ruminal, edema nos membros. Os resultados laboratoriais revelaram valores elevados para ureia, creatinina, ácidos graxos não esterificados (AGNE), β -hidroxibutirato, amilase e cortisol, enquanto as variáveis: proteína total, albumina, cálcio total, cálcio ionizado, fósforo, a relação cálcio e fósforo, sódio e insulina encontraram-se diminuídos. Outros parâmetros bioquímicos e eletrolíticos, como frutossamina, globulina, cloro, potássio e magnésio mantiveram-se dentro da faixa de normalidade. Quanto a glicemia, foram constatados três condições nas cabras com TP, normoglicêmicas (50%), hiperglicêmicas (27,28%) e hipoglicêmicas (22,72%). Dos 17 (77,27%) animais que obtiveram alta 10 (58,82%) eram normoglicêmicos. Vieram a óbito 22,8 % (5/22), no qual 60% (3/5) delas estavam hiperglicêmicas. A média de nascimento por cabra foi superior a 2 crias. Verificou-se existir associação fortemente positiva dos AGNE's com a albumina ($r=0,60$), fraca com o β -hidroxibutirato ($r=0,10$) e glicose ($r=0,03$). Porém, existiu relação fortemente negativa dos AGNE's com a insulina ($r= - 0,70$), moderada com o cortisol ($r= - 0,52$) e amilase ($r= - 0,30$). Marcadas alterações clínicas e metabólicas são observadas em cabras com TP, em que o aumento de certos metabólitos do perfil energético e hormonal se torna importante ferramenta para o diagnóstico e constitui um bom instrumento para avaliar a magnitude da condição clínica dos animais enfermos. Os dados encontrados servem de referência para estudos sobre nutrição e metabolismo em cabras com TP.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Bioquímica clínica, cetose, corpos cetônicos, distúrbio metabólico, pequenos ruminantes.

INTRODUÇÃO

A toxemia da prenhez (TP) é uma doença caracterizada por transtornos no perfil metabólico (energético e protéico) e hormonal, com maior expressão nos aspectos clínicos, e nas perdas ocorridas pelas mortes dos fetos e matrizes (Smith & Sherman 2009, Santos et al. 2011). Habitualmente, ocorre no terço final da gestação em ovelhas e cabras, acometendo geralmente fêmeas com fetos múltiplos, múltiparas, estando associado ao déficit energético (Mobini et al. 2005, Ortolani 2004). A alta demanda por energia em gestações com mais de um feto, próximo ao fim da prenhez, associada a disfunção hormonal do metabolismo da gordura e dos carboidratos tem sido considerada como os mais importantes fatores patogênicos que culminam com o quadro de cetose clínica (Henze et al. 1998). A sua ocorrência clínica caracteriza-se por respostas terapêuticas pífias ou pouco eficientes, resultando em elevadas taxas de mortalidade, que em certas circunstâncias excedem a 80% dos animais acometidos, principalmente nos casos em que o tratamento foi realizado de forma tardia (Rook 2000, Schlumbohm & Harmeyer 2008)

O transtorno metabólico pode ocorrer em cabras com escore de condição corporal bom ou ruim. Porém, estudos têm mostrado maior susceptibilidade à enfermidade em animais mais velhos, gordos e fêmeas prenhes, com mais de um feto, especialmente com características produtivas superiores (Firat & Özpınar 2002). No entanto, a sua ocorrência em animais com baixa condição corporal tem sido relatada (Cantley et al. 1991), refletindo aumento do catabolismo da gordura e proteínas que fornece precursores endógenos da glicose, como o glicerol dos depósitos de gordura e aminoácidos glicogênicos da proteína (Scott et al. 1995). As condições adversas do tempo, a qualidade do alimento e fatores de estresse ambiental podem induzir a um estado de balanço energético negativo e aumentar o risco da enfermidade (Van Saun 2000). Torna-se, portanto, uma importante doença em cabras, principalmente em áreas tropicais e áridas, onde os animais sofrem restrição alimentar durante os períodos secos (Cerón 1994).

Os primeiros sinais observados são: anorexia, depressão e distúrbio do comportamento que é compatível com a gravidade do caso. Muitas vezes os animais se encontram em decúbito esternal ou mesmo lateral. Podem estar presentes sinais neurológicos como: tremores, incoordenação, bruxismo e cegueira. O animal apresenta-se com o olhar vago e bem deprimido. Edema de membros pode estar presente, e o diagnóstico geralmente confirma-se pela detecção do aumento do teor de cetona na urina e no sangue (Rook 2000, Borges et al. 2009, Campos et al. 2010, Santos et al. 2011).

A enfermidade, em ovelhas e cabras, está associada a hipoglicemia, hiperce-tonemia, redução dos níveis séricos de cálcio, sódio, potássio e magnésio como também alteração da função hepática, atribuída à lipídose hepática (Ortolani, 2004, Van Saun 2000, Brozos et al. 2011, Hefnawy et al. 2011). Como os corpos cetônicos, em especial o acetoacetato e o beta-hidróxibutirato (BHB), têm caráter muito ácido, o seu acúmulo provoca no animal um intenso quadro de acidose metabólica (2004). Outros achados como azotemia, hiperproteinemia, hiperco-tisolemia, hipoinsulinemia e elevação nos valores de frutossamina tem sido descritos, assim como alterações no status hematológico e imune de cabras (Andrews 1997, Bani Ismail 2008, Hefnawy et al. 2011, Santos et al. 2011).

A abrangência dos estudos sobre a TP tem sido constante e inovadora em alguns conceitos, porém são poucos os estudos dos casos clínicos naturais em cabras no Brasil e inexistentes na região Nordeste. Diante disso, realizou-se análise das alterações clínicas, do perfil bioquímico, eletrolítico e hormonal para a compreensão da fisiopatogenia da enfermidade nesta espécie.

MATERIAIS E MÉTODOS

Coleta dos dados: As informações foram colhidas dos prontuários clínicos de cabras atendidas na Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns/UFRPE, diagnosticadas com TP, durante o período de 2007 a 2012. Incluíram-se os dados de 22 cabras criadas no estado de Pernambuco, sendo estas das raças Saanen, Anglo-nubiana, Boer e seus mestiços, com idade entre 1 e 5 anos, com peso médio de 50 kg, submetidos a diferentes sistemas de produção, porém predominando o sistema intensivo. A maioria dos animais apresentava o escore três e era alimentada com ração a base de concentrados. As cabras foram submetidas ao exame ultrassonográfico para determinação do número e da viabilidade dos fetos. O exame clínico foi realizado segundo Smith & Sherman (2009). Um animal veio a óbito antes que o exame clínico fosse realizado, porém os dados clínicos foram utilizados.

Colheita das amostras: Amostras de sangue foram coletadas por venopunção jugular, com agulha 25x8mm em tubos siliconizados vacutainer e centrifugadas⁶ a 3500rpm por cinco minutos, com anticoagulante fluoreto de sódio/oxalato para obtenção de plasma e determinação da glicose. As amostras obtidas em tubos sem anticoagulante, para obtenção do soro, foram empregadas nas análises bioquímicas e hormonais. As amostras foram condicionadas sob a forma de alíquotas de soro e plasma em tubos tipo *ependorfe* e armazenadas em ultra freezer à temperatura de -80° C⁷.

Análises laboratoriais: Os componentes avaliados foram: Proteínas totais⁸, albumina⁸, ureia CE⁸, creatinina⁸, frutossamina⁸, amilase CNPG⁸, cálcio liquiform (cálcio total)⁸, fósforo UV liquiform⁸, magnésio⁸ e cloretos⁸ feitas em analisador bioquímico semi-automático LabQuest⁸ com uso de reagentes comerciais⁸. Determinaram-se os íons sódio⁹ e potássio⁹ mediante fotometria de chama⁹. Os valores de globulina foram obtidos por meio de subtração entre o valor da proteína total e albumina, o Ca ionizado através do emprego de cálculo envolvendo o valor da albumina, proteína total e o cálcio total (seguindo metodologia empregada pelo fabricante – doles¹⁰), e a relação cálcio: fósforo (Ca: P) dividindo-se o valor do cálcio total pelo valor do fósforo. Os ácidos graxos não esterificados (AGNE) e β-hidroxibutirato (BHB) foram determinados de acordo com os reagentes comerciais (Randox Laboratories Ltd)¹¹ e para as determinações hormonais de cortisol e insulina, foi empregada a téc 42 da electroquimioluminescência¹² empregado-se reagentes comerciais (Cobas®). A urina após ter coletada por meio de micção espontânea, teve a pesquisa de corpos cetônicos realizada com o emprego de fitas reagentes para a urinálise (Dirksen 1993).

Análise estatística: Os dados foram processados considerando-se medidas de tendência central e frequências absoluta e relativa. Efetuou-se análise de associação entre pares de variáveis com a determinação do coeficiente de correlação de Pearson. A significância obtida na correlação foi feita

⁶Centrifuga Fanem Ltda Baby I, Mod. 206, Av. General Ataliba Leonel, 1790, São Paulo, SP, Brasil.

⁷Ultralow freezer NuAire Inc., 2100 Fernbrook Lane N. Plymouth, MN 55447, USA.

⁸Labtest Diagnóstica S.A., Av. Paulo Ferreira da Costa 600, Lagoa Santa, 33400-000, Minas Gerais, MG, Brasil.

⁹Benfer – Produtos para laboratórios. Rua Padre Agostinho Poncet 74, 02408 – 040, São Paulo – SP.

¹⁰doles – Rodovia Br – 153Km 493 Lote 7 74665 - 833 – Chácara Retiro – Goiânia –Goiás- Brasil.

¹¹Randox Laboratories Ltd, Ardmore, Diamond Road, Crumlin, Co. Antrim, United Kingdon BT 29 4QY, UK.

¹²Cobas e 411 – Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda. Av. Eng. Billings, 1729, Jaguaré – São Paulo, 05321 – 900.

segundo Little e Hills (1978). Os dados foram analisados por meio do programa computacional Statistical Analysis System (SAS 2009).

Aprovação no comitê de ética: O trabalho obteve parecer favorável da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal Rural de Pernambuco, atendendo às normas éticas, conforme estabelecidas na legislação vigente e no regimento interno da CEUA/UFRPE, de acordo com a resolução 024/2012 do CEPE/UFRPE ou estando de acordo com as normas sugeridas pelo COBEA e com as normas internacionais estabelecidas pelo National Institute of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animals.

RESULTADOS

As alterações clínicas mais evidentes apresentadas pelas cabras foram decúbito em 38,10% (8/21) dos casos, apatia em 38,10% (8/21), dispnéia em 52,38% (11/21), 23,81% (5/21) apresentaram aumento da temperatura corpórea, as mucosas estavam congestionadas em 47,62% (10/21), assim como os vasos episclerais injetados em 76,20% (16/21), o grau de desidratação de moderado a grave correspondendo a 47,62% (10/21) dos casos, 57,15% (12/21) apresentavam ausência parcial ou total do apetite, diminuição da motilidade do rúmen ou atonia ruminal foi observada em 80,96% das situações (17/21) e edema nos membros, tanto dos posteriores como dos anteriores em 38,09% (8/21) (Quadro 1). A evolução clínica nos animais que recebeu alta foi de 14 dias, enquanto os animais que vieram a óbito apresentaram evolução de 10 dias.

Quadro 1. Principais sinais clínicos observados em cabras acometidas com toxemia da prenhez, atendidas na Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns, UFRPE, entre 2007 e 2012.

Características	Achados clínicos	Número de animais	
		FA*	FR** (%)
Atitude	Estação	13	61,90
	Decúbito	8	38,10
Comportamento	Sem alteração	13	61,90
	Apático	8	38,10
	1	1	4,76
Escore corporal	2	2	9,53
	3	11	52,38
	4	7	33,33
	<39,5°C	16	76,19
Temperatura corpórea	≥39,5°C	5	23,81
	Congestas	10	47,62
	Mucosas	Rosadas	8
Rosa-pálido		3	14,28
Ausente		3	14,28
Grau de desidratação	Leve	8	38,09
	Moderado	9	42,86
	Grave	1	4,76
	Ausente	13	61,90
Edema nos membros	Membros posteriores	2	9,52
	Nos quatro membros	6	28,57
Claudicação	Ausente	20	95,23
	Presente	1	4,77
	Sem alterações	3	14,28
Preenchimento dos vasos episclerais	Injetados	16	76,20
	Vazios	2	9,52
Dispneia	Ausente	10	47,62
	Presente	11	52,38
	Sem alteração	4	19,04
Motilidade ruminal	Diminuído	15	71,43
	Ausente	2	9,53
	Presente	9	42,85
Apetite	Caprichoso	5	23,82
	Ausente	7	33,33

*FA – Frequência Absoluta; *FR – Frequência Relativa

Quanto a glicemia, 50% das cabras com TP eram normoglicêmicas, 27,28% hiperglicêmicas, enquanto apenas 22,72% eram hipoglicêmicas. Dos 17 (77,27%) animais que obtiveram alta 10 (58,82%) eram normoglicêmicos. Vieram a óbito 22,8 % (5/22), no qual 60% (3/5) delas estavam hiperglicêmicas. A média de nascimento por cabra foi superior a 2 crias (Quadro 2).

Quadro 2. Valores médios e desvios padrão ($x \pm s$) do perfil glicêmico (mmol/L), número de animais, número de crias e desfecho clínico de cabras acometidas com Toxemia da Prenhez, UFRPE, atendidas na Clínica de Bovinos entre os anos de 2007 e 2012.

Condição Clínica	Glicemia (mmol/L)	Número de Animais	Número de Crias	Desfecho	
				Alta	Óbito
Hipoglicêmicas	2,23±0,49	5 (22,72%)	11 (2,2)	4	1
Normoglicêmicas	3,44±0,44	11 (50,00%)	24 (2,18)	10	1
Hiperglicêmicas	6,08±1,12	6(27,28%)	14 (2,33)	3	3

Os resultados laboratoriais revelaram valores elevados para: ureia, creatinina, AGNE, BHB, amilase e cortisol, enquanto as variáveis: proteína total, albumina, cálcio total, cálcio ionizado, fósforo, Ca: P, sódio e insulina encontraram-se com valores abaixo dos valores de referência para a espécie. Outros parâmetros bioquímicos e eletrolíticos, como globulina, cloro, potássio e magnésio mantiveram-se dentro da faixa de normalidade (Quadros 3, 4, 5 e 6). Todos os animais acometidos pela enfermidade apresentaram cetonúria, porém com diferentes graus de intensidade na fita reagente.

Quadro 3. Valores médios, desvios padrão ($x \pm s$), mínimos e máximos dos parâmetros bioquímicos (proteicos), em cabras acometidas com toxemia da prenhez, atendidas na Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns, UFRPE, entre 2007 e 2012.

Parâmetros	Média	s	Mínimo	Máximo	Valores de Referência*
Creatinina (mg/dL)	1,67	0,98	0,52	3,57	0,71±0,06 ¹
Ureia (mmol/L)	7,39	3,47	2,77	16,55	3,57-7,14 ²
Proteína Total (g/L)	60,81	11,28	42,90	85,50	64-70 ²
Albumina (g/L)	22,04	5,43	12,10	36,50	27-39 ²
Globulina (g/L)	38,77	8,58	24,90	55,00	27-41 ²

* Fonte: ¹Almeida et al (2008), ²Kaneko et al. (2008).

Quadro 4. Valores médios, desvios padrão ($x \pm s$), mínimos e máximos dos parâmetros bioquímicos (energéticos), em cabras acometidas com toxemia da prenhez, atendidas na Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns, UFRPE, entre 2007 e 2012.

Parâmetros	Média	s	Mínimo	Máximo	Valores de Referência*
Glicose (mmol/L)	3,89	1,61	1,40	7,21	2,78-4,16 ²
Frutosamina (μmol/L)	170,10	31,20	106,31	242,42	172±0,2 ³
AGNE (mmol/L)	1,02	0,45	0,24	1,78	0,4±0,2 ⁴
β-Hidroxibutirato (mmol/L)	2,93	2,94	0,26	9,39	≤0,86 ⁵
Amilase (U/L)	50,48	15,66	31,62	79,06	7,76-11,5 ⁶

* Fonte: ²Kaneko et al. (2008), ³Cantley et al (1991), ⁴Rios et al. (2006), ⁵Bani Ismail et al. 2008, ⁶Araújo e Silva (2008).

Quadro 5. Valores médios, desvios padrão ($x \pm s$), mínimos e máximos dos parâmetros minerais, em cabras acometidas com toxemia da prenhez, atendidas na Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns, UFRPE, entre 2007 e 2012.

Parâmetros	Média	s	Mínimo	Máximo	Valores de Referência*
Ca Total (mmol/L)	1,70	0,71	0,29	2,59	2,23-2,93 ²
Ca Ionizado (mmol/L)	1,07	0,48	0,15	1,90	1,31-1,52 ²
Ca:P (mmol/L)	0,92	0,44	0,11	1,99	1,4:1-1,6:1 ⁸
P (mmol/L)	2,04	0,73	0,68	3,57	2,39 \pm 0,42 ⁸
Mg (mmol/L)	0,99	0,34	0,36	1,73	0,31-1,48 ²
Na (mmol/L)	130,10	9,88	113,00	148,00	142-155 ²
K (mmol/L)	3,66	0,63	2,50	4,70	3,5-6,7 ²
Cl (mmol/L)	108,44	5,25	99,23	117,20	99-110,3 ²

* Fonte: ²Kaneko et al. (2008), ⁸Barioni et al. (2001).

Quadro 6. Valores médios, desvios padrão ($x \pm s$), mínimos e máximos dos parâmetros hormonais, em cabras acometidas com toxemia da prenhez, atendidas na Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns, UFRPE, entre 2007 e 2012.

Parâmetros	Média	s	Mínimo	Máximo	Valores de Referência*
Insulina (pmol/L)	45,85	22,80	21,15	94,46	78,2 \pm 1,45 ⁷
Cortisol (nmol/l)	92,30	96,46	2,99	12,92	65 \pm 8 ¹

* Fonte: ²Kaneko et al. (2008), ⁷Hefnawy et al. (2011).

Relação fortemente positiva foi observada entre a concentração sanguínea de AGNE com a albumina ($r=0,60$), fracamente positiva com BHB ($r=0,10$) e com glicose ($r=0,03$)(figura 1). Porém existiu relação fortemente negativa de AGNE com insulina ($r= -0,70$), moderadamente negativa com o cortisol ($r= -0,52$) e com amilase ($r = -0,30$). Relação moderadamente positiva foi observada entre a insulina com Ca total ($r=0,51$) e Ca ionizável ($r=0,52$)(figura 1).

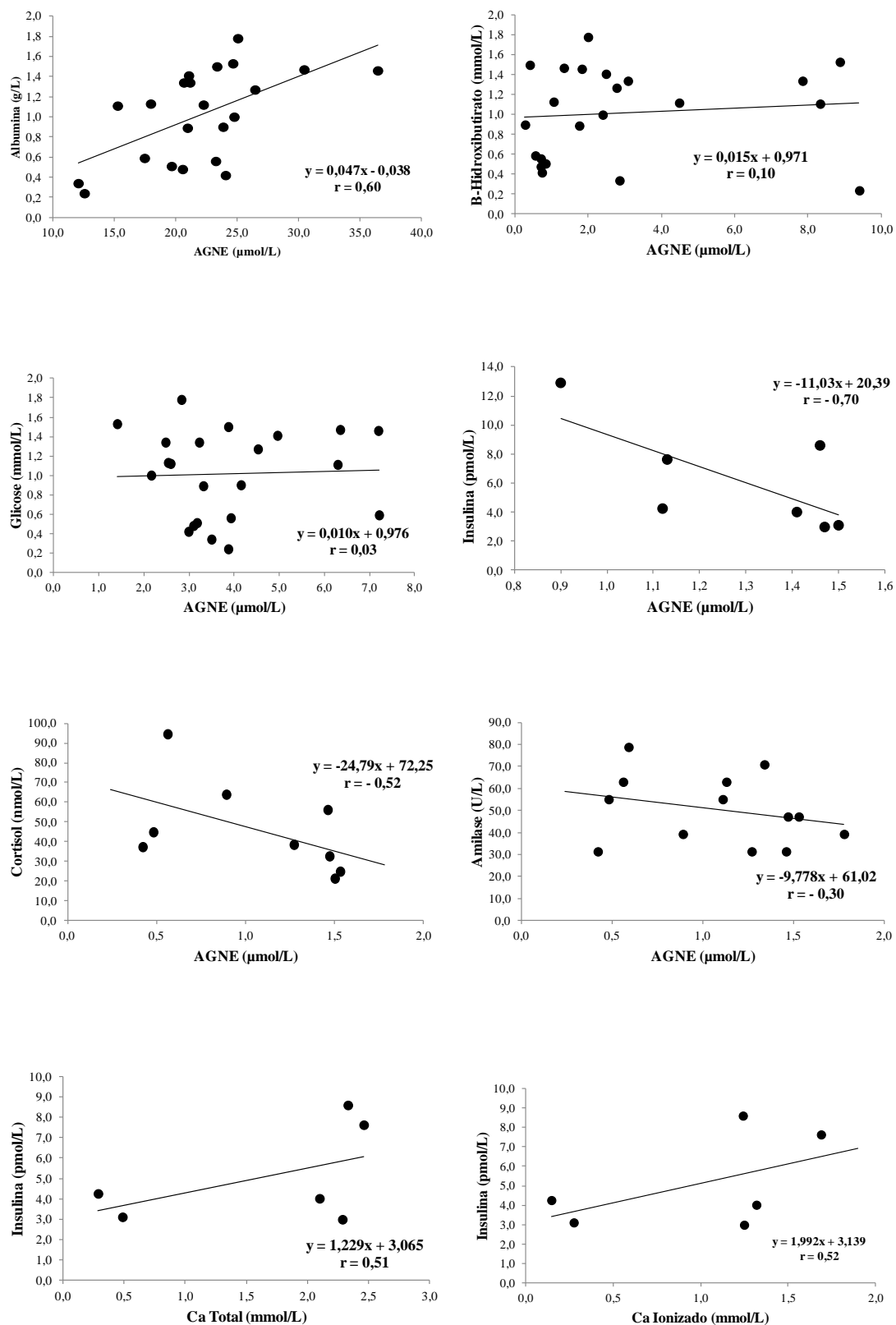


Figura 1. Representação gráfica da relação entre variáveis do perfil metabólico em cabras com TP.

DISCUSSÃO

As manifestações clínicas encontradas nas cabras acometidas com TP são condizentes com as relatadas por Mobini et al. (2005), Barakat et al. (2007), Smith & Sherman (2009), Hefnawy et al. (2011) que se depararam com animais apresentando quadros clínicos semelhantes. A evolução clínica mais longa para os pacientes que obtiveram alta se deve provavelmente a intervenção terapêutica mais precoce diante dos sinais clínicos de TP apresentados, o que segundo Rook (2000) e Campos et al. (2010) evita a evolução da doença e o conseqüente agravamento e óbito, tanto da fêmea como de suas crias. A maioria das fêmeas que vieram a óbito era hiperglicêmica, refletindo o grau de estresse em função da gravidade do caso.

A redução nos níveis de albumina encontrados pode ser justificada pela ocorrência de uma falha hepática ou renal como consequência do quadro de TP, como relatado por Yarim & Ciftci (2009) em ovelhas. Barakat et al. (2011) e Hefnawy et al. (2011) em cabras, relataram que a sua síntese ocorre no fígado, e segundo González et al. (2009) a sua diminuição pode estar presente em situações onde existe infiltração gordurosa em animais com alta lipomobilização, podendo ser um indicador da funcionalidade hepática. No entanto, Santos et al. (2011) estudando casos espontâneos de TP em ovelhas, constataram não haver alteração em relação aos índices de normalidade estabelecidos para a espécie, assim como González et al. (2011b) após induzir a TP em cabras.

A elevação sanguínea da ureia e creatinina caracterizando um quadro de azotemia podem estar relacionada à diminuição da taxa de filtração glomerular e conseqüente redução na excreção urinária desse composto. A elevação na concentração de ureia foi observada por Barakat et al. (2007), Bani Ismail et al. (2008) em cabras com TP. Já Hefnawy et al. (2011) observaram o aumento das duas variáveis nas cabras acometidas, assim como Yarim & Ciftci (2008) e Santos et al. (2011) em ovelhas com TP. No entanto, Moghaddam & Hassanpour (2008), observaram elevação da concentração de ureia em ovelhas em final de gestação e a relacionou ao aumento do metabolismo proteico durante a prenhez ou devido ao manejo nutricional empregado, ressaltando a importância da monitoração nesse período para a redução da ocorrência da TP subclínica. Ainda, de acordo com Santos et al. (2011), teores elevados de ureia e de creatinina são indicativos de um quadro de insuficiência renal, que pode ser severo no estágio terminal e está associado com o prognóstico reservado, fortalecendo os achados de Parry & Taylor (1956) e Hefnawy et al. (2011) que demonstraram haver um considerável prejuízo da função renal em ovelhas e cabras com TP. Mas, para González & Silva (2006), a ureia, apesar de ser um indicador do funcionamento renal, em ruminantes não constitui o mais adequado componente desta, em função do alto grau de reciclagem deste metabólito entre o sangue e o rúmen. Os níveis de creatinina podem ser interpretados de forma mais adequada para esta função na espécie em estudo, similar aos de ureia no tocante a taxa de filtração renal.

O aumento nas concentrações dos AGNE's se deu em virtude da lipólise que acontece durante o estado de balanço energético negativo (BEN), apresentado em função da alta demanda por energia nas últimas semanas de gestação devido ao rápido aumento do crescimento dos fetos. Barakat et al. (2007), também observaram acentuada elevação desta variável em cabras como resposta a maior demanda de substratos endógenos para a produção de energia durante a gestação, assim como foi constatado por Cal et al. (2009) em ovelhas acometidas pela doença. No entanto, Sargirson et al. (1994) e Harmeyer & Schlumbohm (2006), observaram que a elevação da concentração plasmática de AGNE's não foi um achado consistente em ovelhas com TP. Tal condição foi abordada por González et al. (2011a), considerando os níveis de β -hidroxibutirato mais sensíveis para detectar estágios de cetose subclínica do que AGNE's em vacas leiteiras de alta produção com alto grau de lipomobilização. Destacou que a alta lipomobilização não necessariamente irá implicar em cetose. A alta correlação positiva encontrada entre os valores de AGNE's e de albumina justifica-se porque esta será responsável pelo transporte dos AGNE's na corrente sanguínea e a sua saturação provocada em virtude do aumento da lipólise e rápida liberação de AGNE's a partir do tecido adiposo reduz a afinidade da albumina a essas moléculas impedindo a liberação de mais ácidos graxos com conseqüente acúmulo dentro do adipócito (Metz et al. 1973).

Quanto ao BHB, sua elevação reafirma uma condição de balanço energético negativo, já que associado com AGNE's são os principais indicadores de lipomobilização em ruminantes, e por ser o mais importante e abundante corpo cetônico. Em situações normais os corpos cetônicos estão em baixas quantidades no plasma, mas em situações onde há deficiência de energia somada à existência de uma boa reserva de lipídeos, ocorre o processo conhecido como lipomobilização, nesta condição há uma grande quantidade de AGNE's liberada para o sangue, que devem ser oxidados e quando em

excesso, gera muitos corpos cetônicos (González et al. 2000). A hipercetonemia verificada é uma característica comum da doença em cabras e ovelhas, entretanto Harmeyer & Schlumbohm (2006) relataram que esta condição não representa apenas um sinal da doença, mas atua de maneira multifuncional em promover o desenvolvimento da TP. Tal fato foi justificado pela reduzida habilidade de ovelhas múltiparas em final de gestação em utilizar corpos cetônicos, o que demonstra haver uma grande importância deste componente na patogênese dessa desordem metabólica.

Os níveis séricos de glicose obtidos foram semelhantes aos encontrados por Henze et al (1998), Barakat et al. (2007), Campos et al. (2010) e Santos et al.(2011), por que não encontraram apenas uma condição de glicemia, mas três estados glicêmicos nas cabras e ovelhas acometidas com TP. Entretanto, diferem dos relatos de Bani Ismail et al. (2008) e Hefnawy et al. (2011) que encontraram apenas o estado hipoglicêmico nas cabras com TP. Lima et al. (2012) reportam a importância da análise do perfil glicêmico nos últimos dias de gestação, considerando que a glicemia em cabras gestantes com TP pode ser um bom indicador da viabilidade dos fetos, reiterando a condição de gravidade nas cabras no estado de hiperglicemia, enquanto que no estado hipoglicêmico resultou num resultado terapêutico (cesariana) mais favorável. Tal informação é de extrema importância para a adoção quanto à instituição de protocolos terapêuticos, principalmente quanto à administração de glicose por via parenteral em animais enfermos.

Estes estados glicêmicos encontrados são justificados quando a diminuição da concentração de glicose plasmática é concomitante à redução da renovação da glicose em ovelhas gestantes, o que as torna mais sensíveis a TP, o que pode explicar porque a enfermidade ocorre quase que exclusivamente em múltiparas no final da gestação; e quanto à condição de hiperglicemia constatada pode ser explicada, em algumas situações, pela condição de estresse presente nos animais devido à elevação dos índices de cortisol, que tem características gliconeogênicas, associada à sua ação inibitória à insulina, interferindo nos receptores periféricos a sua utilização e posterior glicólise (Basset et al. 1966; Schlumbohm & Harmeyer, 2008).

Os valores de frutossamina dentro dos parâmetros de normalidade justificam-se porque as cabras com TP em estudo encontram-se em sua maioria em uma fase normoglicêmica. Esse achado acompanha a lógica dos resultados encontrados por Cantley et al. (1991), que observaram ovelhas clinicamente afetadas apresentando marcada diminuição da concentração sérica de frutossamina, sugerindo uma persistente hipoglicemia, e dos encontrados por Santos et al. (2011), que obtiveram valores elevados como consequência do quadro de hiperglicemia observado em um número expressivo de animais. Tal achado chama a atenção para a investigação quanto ao valor diagnóstico da frutossamina quanto à homeostase da glicose nesta espécie, quando acometida com a TP.

Devido à importância da glicose no metabolismo intermediário e de sua relação com aminoácidos e o metabolismo lipídico, a sua mensuração pode ser também uma útil ferramenta, associada a outros componentes, para monitorar a saúde e o status metabólico. Uma vez que, a mensuração única da glicose somente mostra a concentração momentânea, que está sujeita à rápida e frequente mudança, dependentes de variações diárias, dietéticas e fatores individuais. Na medicina humana, a mensuração de produtos como a proteínas glicadas sanguíneas (HbA1c e frutossamina) tem sido estabelecidas como um indicador de glicemia durante um longo período de tempo. Estes metabólitos, uma vez formados, são estáveis até a degradação durante o catabolismo das proteínas. O nível sérico da frutossamina depende da média da concentração da glicose durante as prévias duas semanas e a meia vida das proteínas sanguíneas, e não está sujeita a mudanças devido à hiperglicemia transitória (Ambruster 1987). Pode ainda ser usada como um indicador iminente da ocorrência da TP, tanto em casos isolados como em rebanhos, quando os níveis séricos de β -hidroxibutirado estão ainda dentro dos limites normais (Cantley et al. 1991; Santos et al. 2011).

A amilase encontrou-se elevada, provavelmente em função da dieta rica em carboidratos, que de acordo com Kaneko et al. (2008) estimula a síntese da amilase. De acordo com Peragón et al. (1994) a amilase é uma das enzimas digestivas, de origem no pâncreas, que age no intestino delgado sobre os polissacarídeos presentes no quimo (Peragón et al. 1994). É liberada pelo pâncreas exócrino e sua elevação parece refletir um bom funcionamento da função exócrina pancreática. Uma diminuição da amilase, não é muito rara, geralmente está associada a animais que são submetidos a dietas pobres em amido (González & Scheffer 2002). Dados na literatura são escassos sobre o estudo dessa enzima nas espécies ruminantes, especialmente no que diz respeito ao seu envolvimento em transtornos metabólicos como a TP.

A diminuição dos níveis de cálcio pode estar relacionado à maior demanda encontrada durante o final da gestação devido à mineralização fetal e/ou pela produção do colostro materno que requer quantidade considerável dos níveis circulantes do elemento. Sigurdsson (1991) verificou casos

naturais de TP combinados a hipocalcemia, alertando para a semelhante apresentação clínica das duas enfermidades. Esta condição foi reafirmada por Brozos et al. (2011), acrescentando que o diagnóstico diferencial entre as duas doenças é difícil a nível de campo, e somente poderá ser concluído com segurança avaliando-se as concentrações de cálcio e β -hidroxibutirato no sangue dos animais. No entanto, parece coexistir uma relação entre hipocalcemia e a elevação dos corpos cetônicos observado pelo efeito depressivo sobre a produção endógena de glicose, e com isso facilitando o surgimento de casos de TP (Schlumbohm & Harmeyer 2003). Já Walz et al. (2007), demonstrou a importante participação do cálcio nas diferentes fases de secreção de insulina pelas células β -pancreáticas, e essa associação foi observada por Sigurdsson (1991) ao encontrar concentrações baixas de cálcio e insulina em ovelhas com quadro de paresia durante o final de gestação. Tal fato foi constatado neste experimento, em que se observou moderada relação linear positiva ($r=0,51$) entre estes metabólitos.

Os níveis séricos de fósforo encontram-se diminuídos possivelmente em função do rápido aumento do crescimento fetal no terço final de gestação, já que de acordo com Payne (1983), assim como o cálcio, o fósforo também é um componente vital da estrutura óssea do esqueleto fetal que se combina em proporção relativamente constante, embora o fósforo se distribua de forma diferente. Enquanto o cálcio encontra-se em maior quantidade no tecido ósseo, por outro lado nos líquidos corporais há uma maior quantidade de fósforo; além de seu metabolismo não se encontrar tão regulado como acontece com o do cálcio que é fortemente ajustado por interações entre hormônios e metabólitos. Halford & Sanson (1983) e Van Saun (2000) ao avaliarem a ocorrência de casos de TP em rebanhos de ovelhas também encontraram hipofosfatemia. No entanto, Hefnawy et al. (2011), apesar de encontrar diminuição da concentração dos níveis de fósforo em cabras com TP, esta não foi significativa em relação aos animais controle, o que corrobora com os achados de Henze et al. (1998) que constataram não haver diferença na concentração dos níveis séricos de fósforo entre ovelhas com cetose e saudáveis. Tal achado foi reiterado por Bani Ismail et al. (2008) que demonstraram não haver diferença entre cabras acometidas de forma subclínica e saudáveis.

A diminuição encontrada na concentração sérica de sódio pode estar relacionada à diminuição do apetite e a diminuição da motilidade do trato gastrointestinal pelas cabras acometidas, já que o sódio, de acordo com Payne (1983), ingressa fundamentalmente no rúmen com a saliva e não com o alimento, e é ativamente absorvido segundo a concentração do gradiente eletroquímico através da parede ruminal e ao longo do tubo digestivo. Outro fator a considerar, em parte, é a falha renal que foi apontada como uma das causas de hiponatremia ocorrida em cabras acometidas por TP (Lima et al. 2012). Todavia, no início da desidratação, quantidades aumentadas de cloreto de sódio aparecem na urina enquanto se reduzem no fluido extracelular. Por isso, quando à água celular se desloca para o compartimento extracelular, há perda de potássio celular, que também é excretado na urina. Desta forma, após um período de desidratação, o animal estará desprovido tanto de água como de eletrólitos principais (Swenson & Reece 1993). A hiponatremia encontrada também foi observada por Hefnawy et al. (2011) em cabras com TP após indução e foi relacionada a ausência da alimentação, a desidratação e ao envolvimento dos rins na patogênese da doença. Entretanto, diferiu dos achados de Henze et al. (1998) nos casos espontâneos em ovelhas com TP, e dos achados de González et al. (2012), após a indução da enfermidade em cabras, concluindo que este eletrólito não é um bom indicador para a detecção precoce da TP.

Os elementos cloro, magnésio e potássio mantiveram-se dentro dos valores de referência para a espécie. Os resultados encontrados estão de acordo com Bani Ismail et al. (2008) e González et al. (2012), que não observaram diferença de concentração sérica de magnésio, cloro e potássio em cabras com TP, em relação à aquelas que não apresentavam a doença. No entanto, hipomagnesemia pode estar presente em casos de TP, embora a condição possa preceder ou ocorrer simultaneamente a enfermidade (Andrews 1997). Hipomagnesemia foi observada também por Hefnawy et al. (2011) em cabras com TP, embora não tenha sido por Henze et al. (1998) em ovelhas com TP, que por outro lado identificou valores de potássio significativamente inferiores em ovelhas com a enfermidade.

O baixo nível de insulina encontrado é relatado por Henze et al. (1998), Santos et al. (2011), Hefnawy et al. (2011) em casos de TP. Esta condição é justificada por Schmitt et al. (2011), que demonstraram em ovelhas no terço final de gestação, haver maior resistência dos tecidos periféricos à insulina, nos quais apresentam menor capacidade de metabolização da glicose e que conforme a gestação avança, a concentração materna de insulina, assim como a resposta da insulina a uma carga de glicose, é significativamente reduzida, para que tecidos que a usam como principal fonte de energia tenha prioridade por tal metabólito e mantenham sua funcionalidade como é o caso em questão: a unidade feto - placentária é a responsável pela grande demanda que é sem dúvida o principal fator envolvido no surgimento da doença nas cabras. Outro fator a considerar para os baixos índices da

insulina, segundo Regnault et al. (2004), é influenciado também pelo aumento dos AGNE's, evidenciado pela forte relação negativa ocorrida, que embora forneça a fêmea prenhe uma fonte de energia para o metabolismo materno, provoca com isso o desenvolvimento de resistência a insulina nos tecidos periféricos maternos, assim como a redução da produção da insulina, com isso a glicose é poupada e disponibilizada para o aproveitamento da placenta e para atender a demanda fetal. Tal fato, ainda não está bem definido, mas pode ser resultado das interações entre os hormônios da gestação e do pâncreas materno, como resultado da elevação crônica das concentrações dos AGNE's.

Houve significativa elevação nos níveis de cortisol encontrados nas cabras com TP, assim como os observados por Hefnawy et al. (2011), em estudo experimental em cabras, e por Ford et al. (1990) e Sigurdsson (1991) em ovelhas, cujos resultados podem ser explicados pelo aumento da produção pela adrenal ou devido a inabilidade encontrada pelo fígado gorduroso em casos de TP em metabolizar e excretar o cortisol circulante. Porém, Bani Ismail et al. (2008) não observaram diferença significativa entre o hormônio em cabras saudáveis e com TP subclínica em virtude de uma condição clínica branda nos animais acometidos. Dessa forma, o cortisol efetivamente age de maneira oposta a insulina, enquanto esta permite aos tecidos utilizar a glicose mesmo em baixas concentrações sanguíneas, o cortisol diminui a habilidade dos tecidos para utilizar a glicose nesta condição (Basset et al. 1966). Segundo Reid (1960), este efeito inibitório sobre a utilização da glicose pode ser aumentado sob condições de severa insuficiência de insulina, e a severidade da cetose depende do balanço entre cortisol e insulina, mais do que da absoluta quantidade de cada hormônio secretado, desta forma o grau de inibição da utilização da glicose e o aparecimento dos sinais clínicos podem depender deste equilíbrio.

CONCLUSÃO

Marcadas alterações clínicas e metabólicas são observadas em cabras acometidas com TP, na qual os transtornos de certos metabólitos relacionados ao perfil bioquímico, eletrolítico e hormonal como β -hidroxibutirato, AGNE's, ureia, creatinina, cálcio total, cálcio ionizado, insulina e cortisol são importantes ferramentas para o diagnóstico e constitui um bom instrumento para avaliar a magnitude da condição clínica dos animais enfermos. Os dados encontrados servem de referência para estudos sobre nutrição e metabolismo em cabras com TP e podem contribuir para o diagnóstico diferencial de outras enfermidades metabólicas que ocorrem no período de transição.

Agradecimentos.- À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Pernambuco (FACEPE) pela concessão da Bolsa de Mestrado, à Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns - UFRPE, pelo apoio na realização deste trabalho e à CAPES pelo projeto aprovado no edital Programa Nacional de Pós-Doutorado - PNPd/2011.

REFERÊNCIAS

- Almeida M.Z.P.R.B., Mendonça C.L., Afonso J.A.B & Miranda Neto E.G 2008. Estudo clínico, hematológico e bioquímico em caprinos submetidos a acidose láctica ruminal induzida experimentalmente. *Vet Zootec.* 15(1):100-3.
- Ambruster D.A. 1987. Fructosamine: structure, analysis, and clinical usefulness. *Clin.Chem.* 33:2153-2163.
- Andrews A. 1997. Pregnancy toxemia in the ewe. In *Practice.* 19:306-312.
- Araújo D.F. & Silva I.P. 2008. Valores de amilase, glicose, colesterol e triglicérides em soro de cabras de Mossoró, RN. *Acta Veterinaria Brasilica.* 2(3):97-100.
- Bani Ismail Z.A., Al Majali A.M., Amireh F. & Al-Rawashdeh O.F. 2008. Metabolic profiles in goat does in late pregnancy with and without subclinical pregnancy toxemia. *Veterinary Clinical Pathology, Irbid, Jordan.* 4(37):434-437.
- Barakat S.E.M., AL-Bhanasawi N.M., Elazhari G.E. & Bakhiet A.O. 2007. Clinical and serobiochemical studies on naturally - occurring pregnancy toxemia in Shamia goats. *Journal of Animal and Veterinary Advances.* 6(6):768-772.
- Barioni G., Fonteque J.H., Paes P.R.O., Takahira R.K., Kohayagawa A., Lopes R.S., Lopes S.T.A. & Crocci A.J. 2001. Valores séricos de cálcio, fósforo, sódio, potássio e proteínas totais em caprinos fêmeas da raça parda alpina. *Ciência Rural, Santa Maria,* 31(3):435-438.
- Bassett J.M., Mills S.C. & Reid R.L. 1966. The influence of cortisol on glucose utilization in sheep. *Metabolism,* 15(10):922-932.

- Borges J.R.J., Godoy R.F., Ximenes F.B., Castro M.B., Mustafa V., Reckziegel G. & Novais E.B.F. 2009. Doenças hepáticas em ovinos e caprinos. Anais do VIII Congresso Brasileiro de Buiatria, Belo Horizonte, MG. Ciênc. Anim. Bras. 1(Supl).
- Brozos C., Mavrogianni V.S. & Fthenakis G.C. 2011. Treatment and control of peri-parturient metabolic diseases: pregnancy toxemia, hypocalcemia, hypomagnesemia. *Vet. Clin. Food Anim. Greece.* 27:105-113.
- Cal L., Borteiro C., Benech A., Rodas E., Abreu M.N., Cruz J.C. & González Montaña J.R. 2009. Histological changes of the liver and metabolic correlates in ewes with pregnancy toxemia. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, 61(2):306-312.
- Campos A.G.S., Afonso J.A.B., Santos R.A., Mendonça C.L. & Guimarães J.A. 2010. Estudo clínico-laboratorial da toxemia da prenhez em ovelhas: análise retrospectiva. *Ciênc. Anim. Bras.* 11(3):623-628.
- Cantley C.E.L., Ford C.M. & Heath M.F. 1991. Serum fructosamine in ovine pregnancy: a possible prognostic index. *Vet Rec. Cambridge.* 128(6):525-526.
- Cerón J.J., García Partida P., Sotillo J., Bayón A. & Gutiérrez Panizo C. 1994. Serum protein and protein electrophoretic pattern variations in goats with ketosis during various stages of reproduction. In XVIII World Buiatrics Congress. *Prod. XXVII Cong. Italian Assoc. Buiatrics*, 99: 1309-1313.
- Dirksen, G., Gründer H-D. & Stöber M. 1993. *Rosenberger: Exame clínico dos bovinos.* 3ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. 419p.
- Firat A. & Özpınar A. 2002. Metabolic profile of pre-pregnancy, pregnancy and early lactation in multiple lambing Sakiz ewes. *Annals of Nutrition & Metabolism. Istanbul.* 46:57-61.
- Ford E.J.H., Evans J. & Robinson I. 1990. Cortisol in pregnancy toxemia of sheep. *Brit Vet J.* 146(6):539-542.
- González F.H.D., Barcellos J.O., Patiño H.O. & Ribeiro, L.A. 2000. Perfil metabólico em ruminantes: seu uso em nutrição e doenças nutricionais. Porto Alegre: Gráfica da Universidade Federal do Rio Grande do sul. 108p.
- González F.D.G., Muiño R., Pereira V., Campos R. & Benedito J.L. 2011a. Relationship among blood indicators of lipomobilization and hepatic function during early lactation in high - yielding dairy cows. *Journal of Veterinary Science.* 3:251-255.
- González F., Muiño R., Pereira V., Campos R. & Castellote J.L.B. 2009. Indicadores sanguíneos de lipomobilização e função hepática no início da lactação em vacas leiteiras de alta produção. Anais do VIII Congresso Brasileiro de Buiatria, Belo Horizonte, MG. *Ciênc. Anim. Bras.* 1:64-69.
- González F.H.D. & Scheffer J.F.S. 2002. Perfil sanguíneo: ferramenta de análise clínica, metabólica e nutricional. In: Avaliação metabólico-nutricional de vacas leiteiras por meio de fluidos corporais. Anais 29º Congresso de Medicina Veterinária, Gramado, Brasil.
- González F.H.D., Hernández F., Madrid J., Martínez -Subiela S., Tvarijonaviciute A., Céron J.J. & Tecles F. 2011b. Acute phase proteins in experimentally induced pregnancy toxemia in goats. *J. Vet. Diagn. Invest.* 23:57-62.
- González F.H.D., Hernández F., Madrid J., Martínez-Subiela S., Cerón J.J. & Tecles F. 2012. Acid-base and electrolyte status during early induced pregnancy toxemia in goats. *The Veterinary Journal.* 193:598-599.
- González F.H.D & Silva, S.C. 2006. Introdução a bioquímica clínica veterinária. UFRGS, Porto Alegre. 357p.
- Hallford D.M. & Sanson D.W. 1983. Serum profiles determined during ovine pregnancy toxemia. *Agri. Pract.* 4:27-33.
- Harmeyer J. & Schlumbohm C. 2006. Pregnancy impairs ketone body disposal in late gestating ewes: Implications for onset of pregnancy toxemia. *Veterinary Science.* 81:254-264.
- Hefnawy A.E., Shousha S. & Youssef S. 2011. Hematobiochemical profile of pregnant and experimentally pregnancy toxemic goats. *Journal of Basic and Applied Chemistry. Egypt.* 1:65-69.
- Henze P., Bickhardt K., Fuhrmann H. & Sallmann H.P. 1998. Spontaneous pregnancy toxemia (Ketosis) in sheep and the role of insulin. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 45:225-226.
- Kaneko J.J., Harvey J.W. & Bruss M.L. 2008. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals.* 6th ed. Academic Press, San Diego. 916p.
- Lima M.S., Pascoal R.A. & Stilwell G.T. 2012. Glycaemia as a sign of the viability of the fetuses in the last days of gestation in dairygoats with pregnancy toxemia. *Irish Veterinary Journal.* 1(65).
- Little T.M. & Hills F.J. 1978. *Agricultural experimentation: design and analysis.* John Wiley, New York. 350p.

- Metz S.H.M., Mulder I. & Van Den Bergh S.G. 1973. Regulation of lipolysis in bovine adipose tissue by the degree of saturation of plasma albumin with fatty acids. *Biochimica et Biophysica Acta*, Amsterdam. 306:42-50.
- Mobini S., Heath A.M. & Pugh D.G. 2005. Teriogenologia de Ovinos e Caprinos. p. 145-208. In: Pugh, D.G. Clínica de ovinos e caprinos. 1ª ed. Roca, São Paulo.
- Moghaddam G. & Hassanpour A. 2008. Comparison of blood serum glucose, beta hidroxybutiric acid, blood urea nitrogen and calcium concentrations in pregnant and lambd ewes. *Journal of Animal and Veterinary Advances*. 7(3):308-311.
- Ortolani E.L. 2004. Toxemia da prenhez em pequenos ruminantes: como reconhecê-la e evitá-la. Disponível em: <<http://www.br.monografias.com>>. Acesso em: 11 dez. 2004.
- Parry H.B. & Taylor W.H. 1956. Renal function in sheep during normal and toxaemic pregnancies. *J. Physiol.* 131:383-392.
- Payne J. M. 1983. Enfermedades metabólicas de los animales zootécnicos. Editorial Acribia, Zaragoza. 218p.
- Peragón J., Barroso J.B., Garcia-Salgueiro L., Higuera M. & Lupianez J.A. 1994. Dietary protein effects on growth and fractional protein synthesis and degradation rates in liver and white muscle of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquaculture*. 124:35-46.
- Regnault T.R.H., Oddy H.V., Nancarrow C., Sriskandarajah N. & Scaramuzzi R.J. 2004. Glucose – stimulated insulin response in pregnant sheep following acute suppression of plasma non-steroidal fatty acid concentrations. *Rep. Biol. Endocrinol.* 2(64):1-10.
- Reid R.L. 1959. The role of the adrenals in ovine pregnancy toxemia. *Studies on the carbohydrate metabolism of sheep*. 364-382.
- Rios C., Marín M.P., Catafau M. & Wittwer F. 2006. Concentraciones sanguíneas de β -hidroxibutirato, NEFA, colesterol y urea en cabras lecheras de três rebaños com sistemas intensivos de producción y su relación con el balance nutricional. *Arch. Med. Vet.* 38(1): 19-23.
- Rook J.S. 2000. Pregnancy toxemia of ewes, does, and beef cows. *Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*. 16(2):293-317.
- Santos F.C.O., Mendonça C.L., Silva Filho A.P., Carvalho C.C.D., Soares P.C. & Afonso J.A.B. 2011. Indicadores bioquímicos e hormonais de casos naturais de toxemia da prenhez em ovelhas. *Pesq Vet Bras*. 31(11):974-980.
- Sargison N.D., Scott P.R., Penny C.D., Pirie R.S. & Kelly J.M. 1994. Plasma enzymes and metabolites as potential prognostic indices of ovine pregnancy toxemia – a preliminary study. *Br. Vet. J.* 150:271-277.
- Schlumbohm C. & Harmeyer J. 2003. Hipocalcemia reduces endogenous glucose production in hiperketonemic sheep. *J. Dairy Sci.* 86:1953-1962.
- Schlumbohm C. & Harmeyer J. 2008. Twin-pregnancy increases susceptibility of ewes to hypoglycaemic stress and pregnancy toxemia. *Res. Vet. Sci.* 84:286-299.
- Schmitt E., Schneider A., Gourlat M.A., Schwegler E., Pereira R.A., Hoffmann D.C.A., Lopes M.S., Hax L.T., Del Pino F.A.B. & Corrêa M.N. 2012. Correlação entre cálcio e insulina durante o teste de tolerância à glicose em ovelhas gestantes e não gestantes. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 64(5):1127-1132.
- Scott P.R., Sargison N.D., Penny C.D., Pirie R.S. & Kelly J.M. 1995. Cerebrospinal fluid and plasma glucose concentrations of ovine pregnancy toxemia cases, inappetent ewes and normal ewes during late gestation. *Brit. Vet. J.* 151:39-44.
- Sigurdsson H. 1991. Metabolic disorders in ewes during late pregnancy. *Iceland. Agric. Sci.* 5:25-31.
- Smith M.C. & Sherman D.M. 2009. *Goat Medicine*. 2nd ed. Lea and Febiger, Philadelphia. 871p.
- Swenson M. & Reece W. 1996. *Duke's: Fisiologia dos Animais Domésticos*. 11ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. 856p.
- Van Saun R.J. 2000. Pregnancy toxemia in a flock of sheep. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 21(10):1536-1539.
- Walz H.A., Wierup N. & Vikman J. 2007. β -cell PDE3B regulates Ca²⁺ stimulated exocytosis of insulin. *Cel. Signalling*. 19:1505-1513.
- Yarim G.F. & Ciftci G. 2009. Serum protein pattern in ewe with pregnancy toxemia. *Vet. Res. Commun.* 33:431-438.

5.2 Artigo 2

(Artigo adaptado nas normas para publicação na revista Pesquisa Veterinária Brasileira)

PERFIL BIOQUÍMICO E HISTOPATOLOGIA DO FÍGADO E RINS DE OVELHAS ACOMETIDAS DE TOXEMIA DA PREENHEZ¹³

Rodolfo J. C. Souto¹⁴, José Augusto B. Afonso^{15*}, Carla L. Mendonça¹⁵, Cleyton C. C. Dantas¹⁶, Alexandre C. Dantas¹⁵, Antônio Flávio M. Dantas¹⁷, Alonso P. Silva Filho¹⁶, Pierre C. Soares¹⁸

ABSTRACT.- Souto R.J.C., Afonso J.A.B., Mendonça C.L., Carvalho C.C.D., Dantas, A.C., Dantas, A.F.M., Silva Filho A.P., Soares P.C. 2013. [**Biochemical profile and histopathology liver and kidney of sheep with pregnancy toxemia**]. Perfil bioquímico e histopatologia do fígado e rins de ovelhas acometidas de toxemia da prenhez. Pesquisa Veterinária Brasileira 00(00):000-000. Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Av. Bom Pastor s/n, Cx.Postal 152, Boa Vista, Garanhuns, PE 55.292-270, Brazil. E-mail: afonsojab@oi.com.br

ABSTRACT.- This study aimed to characterize the profile of some biochemical indicators, hormonal, minerals and particularly the liver and kidney histopathology, relating to the severity of this disease. We analyzed 45 sheep served in Bovine Clinic, Campus Garanhuns / UFRPE, diagnosed with Pregnancy Disease (PD). Were subjected to clinical examination and ultrasonography, followed by collection of blood and urine for laboratory tests. Thirteen animals that died were necropsied and samples of liver and kidneys were subjected to histopathological examination (HE). The results showed high levels of creatinine, urea, glucose, fructosamine, NEFA's, β -hydroxybutyrate, cortisol, chlorine, amylase, AST, GGT and folic acid, while varying insulin, potassium, calcium and total ionizable showed values below the values reference for the species. The total protein, albumin, globulin, sodium, magnesium and vitamin B 12 were within the normal range. As for glucose, 82.90% of the sheep were normoglycemic with PD and / or hyperglycemic, while only 17.10% were hypoglycemic. The microscopic analysis of the liver can be observed an increase in size of the organ and lips, yellowish parenchyma ranging from tight to loose. Histologically, it can be seen vacuolation of hepatocytes and renal tubular cells. Metabolic disorders occurring in sheep associated with liver and kidney lesions are more apparent in overweight animals, predominantly those of vacuolization. With greater impairment of hepatic and renal function, the clinical prognosis of animals with high body score is considered to be booked.

INDEX TERMS: Clinical biochemistry, diagnostics, energy deficiency, ketosis, anatomical and pathological lesions.

RESUMO.- Objetivou-se caracterizar o perfil de alguns indicadores bioquímicos, hormonais, minerais e particularmente da histopatologia hepática e renal, relacionando com a severidade desta enfermidade. Foram analisadas 45 ovelhas atendidas na Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns/UFRPE, diagnosticadas com TP. Foram submetidas ao exame clínico e exame ultrassonográfico, seguido de coleta de sangue e urina para exames laboratoriais. Treze animais que vieram a óbito foram necropsiados, e as amostras de fígado e rins foram submetidos a exame histopatológico (HE). Os

¹³Recebido em

Aceito para publicação em

¹⁴ Pós-Graduando do Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Reprodução de Ruminantes. Unidade Acadêmica de Garanhuns (UAG)/Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), Av. Bom Pastor s/n, Boa Vista, Cx. Postal 152, Garanhuns, PE 55 292-270.

¹⁵ Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns, UFRPE, Av. Bom Pastor s/n, Boa Vista, Cx. Postal 152, Garanhuns, PE 55 292-270.*Autor para correspondência:afonsojab@oi.com.br

¹⁶ Pós-Graduando do Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), Rua Dom Manuel de Medeiros s/n, Dois Irmãos, Recife, PE 52 171-900.

¹⁷ Hospital Veterinário, Centro de Saúde e Tecnologia Rural (CSTR), Universidade Federal de Campina Grande, Campus Patos-PB, 58700-000.

¹⁸ Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), Av. Dom Manuel de Medeiros, S/N, Dois Irmãos, Recife, PE, 52171-030, Brasil.

resultados revelaram valores elevados de creatinina, ureia, glicose, frutossamina, AGNE's, β -hidroxibutirato, cortisol, cloro, amilase, AST, GGT e ácido fólico, enquanto que a variável insulina, potássio, cálcio total e ionizável apresentaram valores abaixo dos valores de referência para a espécie. A proteína total, albumina, globulina, sódio, magnésio e vitamina B 12 mantiveram-se dentro da faixa de normalidade. Quanto à glicemia, 82,90% das ovelhas com TP eram normoglicêmicas e/ou hiperglicêmicas, enquanto apenas 17,10% eram hipoglicêmicas. Na análise macroscópica do fígado, pode-se observar aumento de tamanho do órgão e dos bordos, coloração amarelada e parênquima que variava de firme a friável. Histologicamente pode-se observar vacuolização dos hepatócitos e das células tubulares renais. Os transtornos metabólicos ocorridos nas ovelhas associados às lesões hepáticas e renais são mais aparentes nos animais com sobrepeso, predominando as de vacuolização. Com o maior comprometimento da função hepática e renal, o prognóstico clínico dos animais com escore corporal elevado há de ser considerado reservado.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Bioquímica clínica, diagnóstico, deficiência de energia, cetose, lesões anátomo- patológicas.

INTRODUÇÃO

Toxemia da prenhez é um distúrbio metabólico que acontece particularmente em ovelhas e cabras que estão carregando gêmeos ou trigêmeos, podendo também ocorrer em gestações simples com fetos grandes, durante as últimas 4 a 6 semanas de gestação, quando o crescimento fetal é rápido e a demanda por energia marcadamente aumentada. Nesta condição, associado a fatores que induzem a redução da ingestão de alimento, como obesidade e oferta de dieta inadequada, contribuem para a duração e magnitude do balanço energético negativo e predisposição ao surgimento da doença na sua forma subclínica ou clínica (González & Silva 2006, Radostits et al. 2007; Corrêa et al. 2010). Adicionalmente fatores estressantes como o mau tempo, mudanças de alimentação, doenças intercorrentes ou transporte acentuam ainda mais para a ocorrência da enfermidade (Van Saun 2000).

A doença se manifesta com mais frequência em sistemas de produção intensiva do que extensiva, a menos que ocorra um mau manejo alimentar (Corrêa et al. 2010). Diante disso, a TP pode ser classificada como do tipo I estando ligada à subalimentação no decorrer da gestação ou do tipo II que ocorre em ovelhas que geralmente são muito obesas, fruto de uma alimentação muito rica em energia oferecida no decorrer de toda a gestação (Ortolani 2004).

As manifestações clínicas observadas são caracterizadas por: depressão, enfraquecimento, edema nos membros, sintomas digestivos como redução na ingestão de alimentos, além de diminuição da frequência dos movimentos ruminais, alterações respiratórias e sintomas nervosos, como alterações do comportamento, indiferença aos estímulos ambientais e andar sem objetivo. Há hipoglicemia, hipercetonemia, cetonúria, deposição de gordura no fígado que pode ser severa. Têm-se observado ainda na TP um quadro de acidose metabólica, com aumento da concentração de AGNE's, β -hidroxibutirato e do ânion gap, diminuição do pH sanguíneo, da concentração de bicarbonato e do excesso de base. Assim como, alterações marcantes no perfil eletrolítico envolvendo os íons cálcio, fósforo, cloro, sódio e potássio (Hefnawy et al. 2011, González et al. 2012, Lima et al. 2012). Caso a TP não seja tratada de imediato pode evoluir para coma e morte, sendo caracterizada por uma alta taxa de mortalidade (Ortolani & Benesi 1989, Henze et al. 1998, Campos et al. 2010, Santos et al. 2011).

As alterações no equilíbrio hormonal, especialmente envolvendo a função endócrina do pâncreas, principalmente na síntese da insulina, está intimamente envolvido no desenvolvimento da cetose em ruminantes. É importante salientar, que embora estes desequilíbrios possam ser fundamentais para o desenvolvimento da cetose em ruminantes, eles são secundários à incapacidade de ingestão dietética para fornecer suficientes substratos para atender às demandas da lactação e da prenhez (Brockman 1979).

A função hepática geralmente está comprometida como resultado da infiltração gordurosa e o quadro de azotemia instalado é indicativo de lesão renal grave (Wastney et al. 1983, Van Saun 2000, Yarim & Ciftci 2009). Alteração estrutural como a esteatose hepática, devido a lipólise, causada pela entrada excessiva de ácidos graxos no fígado, que ocorre como consequência da elevada mobilização de triglicérides do tecido adiposo por causa do aumento na demanda contínua por glicose, durante o final da gestação, interfere com a capacidade gliconeogênica contribuindo para o quadro de cetose (Cal et al. 2009, Cullen 2009). O comprometimento da função renal, provocada pelo depósito de lipídeos nas células tubulares, causa particularmente uma redução do clearance (endógeno e exógeno) da creatinina, resultando na diminuição da filtração do órgão (Parry & Taylor 1956).

A TP em ovelhas é uma enfermidade complexa e multifatorial que ainda precisa ser melhor compreendida quanto ao seu comportamento bioquímico, hormonal e quanto as consequências dessas alterações sobre os órgãos vitais como os rins e fígado, principalmente quando da ocorrência de casos espontâneos, sendo de fundamental interesse seu entendimento para que conduta terapêuticas e medidas profiláticas sejam adotadas. Diante dos poucos relatos relacionados a ocorrência desta enfermidade, em ovelhas, e a sua associação com as alterações bioquímicas, hormonais e anatomopatológicas, este trabalho se propõe a realizar um estudo abordando estas relações.

MATERIAIS E MÉTODOS

Coleta dos dados: As informações foram colhidas dos prontuários clínicos de ovelhas atendidas na Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns/UFRPE, diagnosticadas com TP, durante o período de 2007 a 2012. Incluíram-se os dados de 45 ovelhas criadas no estado de Pernambuco, sendo estas das raças Santa Inês, Dorper e mestiços, com idade entre 1 e 7 anos, com peso médio de 67kg, em sua maioria múltiparas, predominantemente submetidos aos sistemas semi-intensivo e intensivo de criação. A maioria dos animais apresentava o escore 3 ou superior e eram alimentadas com ração a base de concentrados. O exame clínico foi realizado segundo Radostits et al. (2007), e foram submetidas ao exame ultrassonográfico para determinação do número de fetos e da viabilidade fetal.

Colheita das amostras: Amostras de sangue foram coletadas por venopunção jugular, em tubos a vácuo, com anticoagulante (fluoreto de sódio/oxalato), para obtenção plasma e realização da determinação da glicose sanguínea, em tubos sem anticoagulante para obtenção de soro. Os tubos foram centrifugados¹⁹, as alíquotas obtidas foram acondicionadas em tubos tipo eppendorf e armazenados em ultrafreezer²⁰ à temperatura de -80° C.

Análises laboratoriais: As análises séricas determinadas durante o período foram: proteína total²¹, albumina²¹, ureia²¹, creatinina²¹, frutossamina²¹, amilase CNPG²¹, cálcio total²¹, fósforo UV²¹, magnésio²¹, e cloretos²¹ feitas em analisador bioquímico semi-automático LabQuest²¹ com uso de reagentes comerciais. Determinaram-se as variáveis sódio²² e potássio²² mediante uso de fotômetro de chama da marca Benfer®²². Os valores de globulina foram obtidos por meio de subtração entre o valor da proteína total e albumina, o cálcio ionizado através do emprego de cálculo envolvendo a albumina, proteína total e o cálcio total (seguindo metodologia empregada pelo fabricante – doles²³), e a relação cálcio: fósforo dividindo-se o valor do cálcio pelo o valor do fósforo. Os ácidos graxos não esterificados (AGNE) e o β-hidroxibutirato (BHB) foram determinados de acordo com os reagentes comerciais (Randox Laboratories Ltd)²⁴ e para as determinações hormonais de cortisol e insulina, do ácido fólico e a vitamina B12 foi empregada a técnica da electroquimioluminescência²⁵, empregando reagentes comerciais (Cobas®)²⁵. A determinação plasmática da glicose²¹ foi realizada de acordo com a recomendação do fabricante²¹. Os corpos cetônicos na urina foram pesquisados com o emprego de fitas reagentes para urinálise (Dirksen 1993), após ter sido coletada por meio de micção espontânea.

Estudo histopatológico: Dos animais enfermos treze vieram a óbito e foram submetidos à necropsia, nos quais tiveram os rins e fígado coletados para análises macroscópicas e histológicas. O material coletado foi fixado em formol a 10%, embebido em parafina, cortado a 4-5 micrômetros de espessura, corados pela hematoxilina-eosina. A leitura das lâminas foi realizada por meio de microscopia óptica. Com o intuito de avaliar o grau das lesões em função do escore corporal foram estabelecidos dois grupos, o I com escore até três (n= sete) o II com escore superior a três (n=seis). As lesões histopatológicas do fígado foram classificadas pelo grau de intensidade e distribuição nas três áreas do seu parênquima, a área I compreendendo a periportal, a II mediozonal e a três centrolobular.

Análise estatística: Os dados foram processados considerando-se medidas de tendência central e frequências absoluta e relativa. Efetuou-se análise de associação entre pares de variáveis com a determinação do coeficiente de correlação de Pearson. A significância obtida na correlação foi feita

¹⁹Centrifuga Fanem Ltda Baby I, Mod. 206, Av. General Ataliba Leonel, 1790, São Paulo, SP, Brasil.

²⁰Ultralow freezer NuAire Inc., 2100 Fernbrook Lane N. Plymouth, MN 55447, USA.

²¹Labtest Diagnóstica S.A., Av. Paulo Ferreira da Costa 600, Lagoa Santa, 33400-000, Minas Gerais, MG, Brasil.

²²Benfer – Produtos para laboratórios. Rua Padre Agostinho Poncet 74, 02408 – 040, São Paulo – SP.

²³doles – Rodovia Br – 153Km 493 Lote 7 74665 - 833 – Chácara Retiro – Goiânia –Goiás- Brasil.

²⁴Randox Laboratories Ltd, Ardmore, Diamond Road, Crumlin, Co. Antrim, United Kingdon BT 29 4QY, UK.

²⁵Cobas e 411 – Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda. Av. Eng. Billings, 1729, Jaguaré – São Paulo, 05321 – 900.

segundo Little e Hills (1978). Os dados foram analisados por meio do programa computacional Statistical Analysis System (SAS 2009). Foi adotado o nível de significância (P) de 5%. Em relação ao fígado e rins os dados foram registrados de modo descritivo.

Aprovação no comitê de ética: O trabalho obteve parecer favorável da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), Universidade Federal Rural de Pernambuco atendendo às normas éticas, conforme estabelecidas na legislação vigente e no regimento interno da CEUA/UFRPE, de acordo com a resolução 024/2012 do CEPE/UFRPE, estando de acordo com as normas sugeridas pelo COBEA e com as normas internacionais estabelecidas pelo National Institute of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animals.

RESULTADOS

Quanto à glicemia, 82,90% das ovelhas com TP eram normoglicêmicas e/ou hiperglicêmicas, enquanto apenas 17,10% eram hipoglicêmicas. A média de borregos por nascimento por ovelha foi superior naquelas hiperglicêmicas e hipoglicêmicas, enquanto as normoglicêmicas tiveram a menor média. O menor número de óbitos aconteceu em ovelhas em uma fase hipoglicêmica 1/7 (14,28%), seguido pelas hiperglicêmicas 4/23 (17,39%) e pelas normoglicêmicas 4/11 (36,36%) (Quadro 1). A maioria das ovelhas apresentaram cetonúria.

Quadro 1. Valores médios e desvios padrão ($x \pm s$) do perfil glicêmico, número de animais, número de crias e desfecho clínico de ovelhas toxemia da prenhez, atendidas na Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns, UFRPE.

Condição Clínica	Glicemia (mmol/L)	Número de Animais	Número e média de crias/ovelhas	Desfecho	
				Alta	Óbito
Hipoglicêmicas	2,43±0,29	7 (17,10%)	14 ($x=2,0$)	6	1
Normoglicêmicas	3,83±0,40	13 (31,70%)	22 ($x=1,83$)	7	4
Hiperglicêmicas	7,34±1,72	21 (51,20%)	44 ($x=2,09$)	19	4

Os resultados da pesquisa revelaram ainda valores elevados de creatinina, ureia, glicose, frutossamina, ácidos graxos não esterificados (AGNE), β -hidroxibutirato, cortisol, cloro, amilase, AST, GGT e ácido fólico enquanto que a variável insulina, potássio, cálcio total e ionizável estavam com valores abaixo dos valores de referência para a espécie. Outros parâmetros bioquímicos e eletrolíticos, como proteína total, albumina, globulina, vitamina B 12, fósforo, sódio e magnésio mantiveram-se dentro da faixa de normalidade (Quadros 2, 3, 4, 5, 6).

Quadro 2. Valores médios, desvios padrão, mínimos e máximos de parâmetros bioquímicos (proteicos), em ovelhas acometidas com toxemia da prenhez, atendidas na Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns, UFRPE, entre 2007 e 2012.

Parâmetros	Média	s	Mínimo	Máximo	Valores de referência*
Creatinina ($\mu\text{mol/L}$)	175,82	161,77	43,32	685,10	106,08 – 167,96 ¹
Uréia (mmol/L)	10,25	8,86	2,85	48,84	2,91 – 7,28 ¹
Proteína Total (g/L)	75,20	15,08	45,40	108,20	60,0 – 79,0 ¹
Albumina (g/L)	29,35	8,79	15,30	64,90	24,0 – 30,0 ¹
Globulina (g/L)	45,82	15,07	7,20	83,50	35-57 ¹

* Fonte: ¹Kaneko et al. (2008).

Quadro 3. Valores médios, desvios padrão, mínimos e máximos de parâmetros bioquímicos (energéticos), em ovelhas acometidas com toxemia da prenhez, atendidas na Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns, UFRPE, entre 2007 e 2012.

Parâmetros	Média	s	Mínimo	Máximo	Valores de referência
Glicose (mmol/L)	5,39	2,42	2,22	11,22	2,8-4,48 ¹
Frutosamina (µmol/L)	195,33	44,61	119,36	337,51	172±2,0 ²
AGNE'S (mmol/L)	1,15	0,59	0,23	3,10	< 0,4 ¹
β-Hidroxibutirato (mmol/L)	1,39	1,18	0,30	5,08	< 0,6 ³
Ácido Fólico (ng/ml)	11,63	7,38	2,76	20,00	1,94-3,16 ⁵
Vitamina B ₁₂ (pg/ml)	1781,88	459,65	279,00	2000,00	1494,71-1842,89 ⁵

* Fonte: ¹Kaneko et al. (2008); ²Cantley (1991)²; ³Contreras (2000); ⁵ Carvalho (2013).

Quadro 4. Valores médios, desvios padrão, mínimos e máximos de parâmetros bioquímicos (enzimáticos), em ovelhas acometidas com toxemia da prenhez, atendidas na Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns, UFRPE, entre 2007 e 2012.

Parâmetros	Média	s	Mínimo	Máximo	Valores de referência*
Amilase (U/L)	33,60	26,79	7,90	134,40	7,76-11,5 ⁶
AST (U/L)	308,21	133,53	107,36	639,05	60 – 280 ¹
GGT (U/L)	83,81	52,47	38,25	237,15	20 – 52 ¹

* Fonte: ¹Kaneko et al. (2008); ⁶Araújo & Silva (2008).

Quadro 5. Valores médios, desvios padrão, mínimos e máximos de parâmetros bioquímicos (eletrolíticos), em ovelhas acometidas com toxemia da prenhez, atendidas na Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns, UFRPE, entre 2007 e 2012.

Parâmetros	Média	s	Mínimo	Máximo	Valores de referência*
Ca Total (mmol/L)	2,1	0,74	0,65	18,70	2,87-3,2 ¹
Ca Ionizado (mmol/L)	1,15	0,38	0,36	2,05	1,49-1,73 ¹
Ca:P (mmol/L)	1,22	0,71	0,21	3,55	1:4-1:6 ⁸
P (mmol/L)	2,06	0,94	0,52	5,23	1,0-2,0 ³
Mg (mmol/L)	1,00	0,27	0,48	1,80	0,7-1,1 ³
Na (mmol/L)	139,25	9,60	120,00	161,00	139-152 ¹
K (mmol/L)	3,77	0,72	2,40	5,50	4,4-7,2 ³
Cl (mmol/L)	110,78	8,10	86,70	122,70	95-103 ¹

* Fonte: ¹Kaneko et al. (2008), ³Contreras (2000), ⁸Barioni et al (2001).

Quadro 6. Valores médios, desvios padrão, mínimos e máximos de parâmetros hormonais, em ovelhas acometidas com toxemia da prenhez, atendidas na Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns, UFRPE, entre 2007 e 2012.

Parâmetro	Média	s	Mínimo	Máximo	Valores de referência*
Cortisol (nmol/L)	287,76	348,53	3,48	1345,00	62±10 ¹
Insulina (pmol/L)	2,33	3,53	0,20	14,27	117±0,6 ⁴

* Fonte: ¹Kaneko et al. (2008); ⁴Henze et al. 1998.

Observou-se uma relação negativa de alta intensidade entre concentração sérica de cortisol com insulina sérica ($r = -0,71$), e relação positiva de alta intensidade entre creatinina sérica com ureia sérica ($r = 0,71$) e cálcio total sérico com insulina sérica ($r = 0,65$), porém moderada relação positiva foi observada entre concentração plasmática de glicose com insulina sérica ($r = 0,47$) (Figura 1).

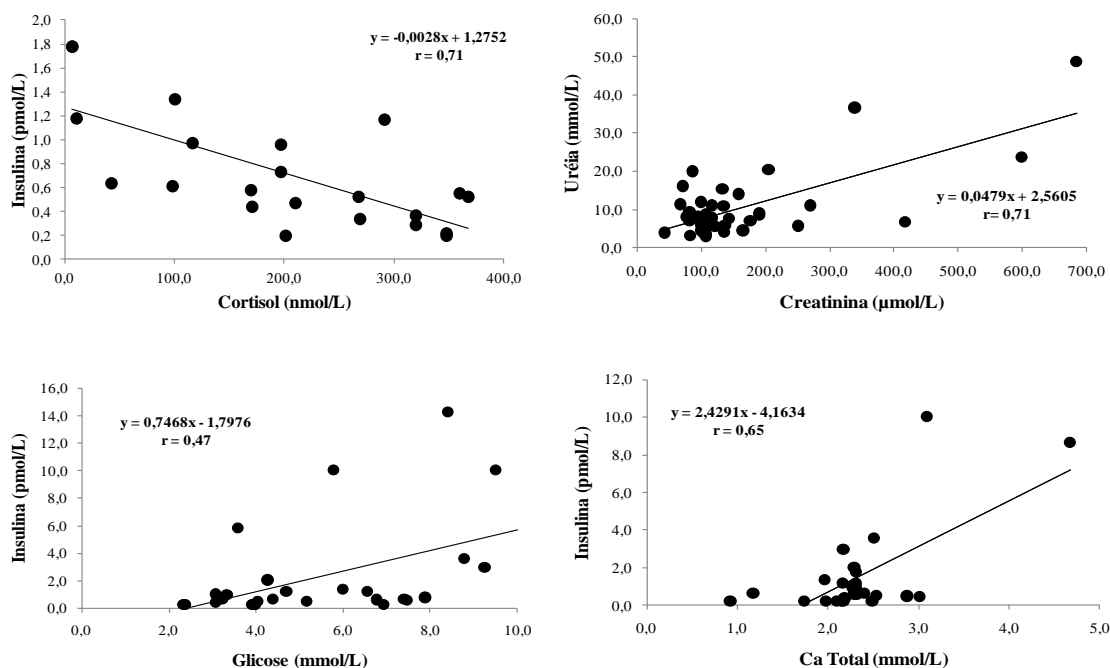


Figura 1. Representação gráfica da relação entre variáveis do perfil metabólico em ovelhas com Toxemia da Prenhez

Achados Macroscópicos

A maioria dos achados macroscópicos nos fígados dos animais com TP do grupo I (n=7), apresentaram um leve aumento de tamanho do fígado e dos bordos. A coloração amarelada na superfície e ao corte estava presente. Nos animais do grupo II (n=6) estes achados foram mais expressivos quanto a sua intensidade, ressaltando que em um dos animais, deste grupo, a superfície apresentava áreas esbranquiçadas (Figura 1).

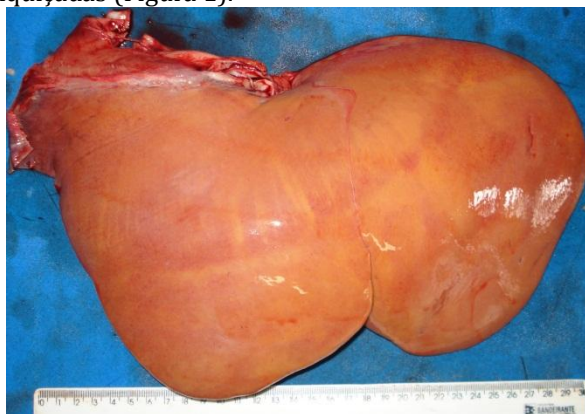


Figura 2. Fígado aumentado de tamanho com coloração amarelada em ovelha com TP.

Os rins macroscopicamente não apresentaram alterações marcantes, notando-se palidez de sua superfície em alguns dos animais magros, e leve coloração amarelada em animais gordos.

Achados histopatológicos:

Das lesões encontradas no fígado e rim, somente a vacuolização celular foi considerada como diretamente relacionada ao transtorno metabólico. Dessa forma, tentou-se estabelecer um paralelo entre o ECC (grupos I e II), o grau de intensidade e de distribuição das vacuolizações celulares.

Quanto aos achados do fígado, no grupo I 42,86% (3) apresentaram vacuolização rara e em 57,14% (4) era discreta. As lesões distribuíram-se da seguinte maneira: em 42,86% (3) estas estavam localizadas na zona I, em 28,57% dos animais (2) apresentaram vacuolização nas zonas 1 e 2, e em

28,57% (2) estavam na zona 3. Quanto às lesões renais, somente 28,57% dos animais (2) apresentaram raras vacuolizações em células epiteliais tubulares.

Quanto ao grau de vacuolização no fígado dos animais do grupo II, constatou-se que em 33,33% (2) a lesão era acentuada, em 33,33% (2) a lesão era moderada, 16,67% (1) apresentou lesão discreta e em apenas 16,67% (1) a lesão era rara. As lesões hepáticas distribuíram-se da seguinte forma: em 66,67% (4) apresentaram lesões nas três zonas, 16,67% (1) nas zonas 1 e 3 e 16,67% (1) foi na zona 3 (Figura 3A). Quanto às lesões renais: em 33,33% (2) apresentaram lesão acentuada de vacuolizações em células epiteliais tubulares, em 33,33% (2) estas eram raras, porém em um destes as células tubulares atingidas estavam nas regiões corticais e cortico-medulares (Figura 3B). Nos demais não apresentaram infiltração gordurosa na sua estrutura.

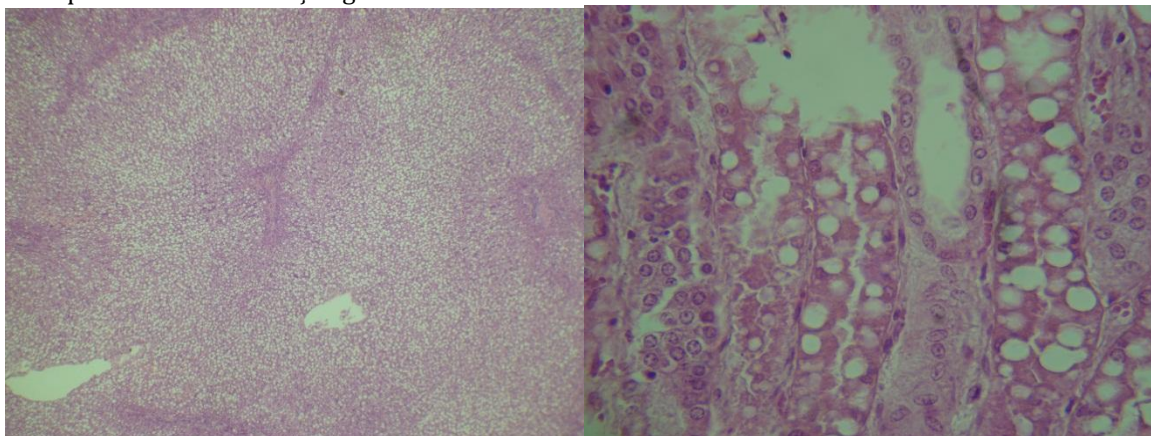


Figura 3A- Histopatologia hepática. Vacuolização massiva do citoplasma dos hepatócitos nas três zonas do lóbulo hepático. HE, 40x.

Figura 3B- Histopatologia renal. Vacuolização em células do epitélio tubular. HE, 400x.

DISCUSSÃO

O aumento da glicose sanguínea na maioria dos animais vai de encontro ao descrito pela literatura quando define TP (Scott et al. 1995, Bergman, 1996, Corrêa et al. 2010) que relatam a diminuição da concentração sérica de glicose como achado mais frequente, o que de acordo com Afonso (2006) a hipoglicemia é inicialmente o achado encontrado na doença, mas com a sua progressão, os níveis glicêmicos tendem a se estabilizar e em algumas ovelhas chegam a apresentar um quadro de hiperglicemia, e nestes casos o prognóstico é pobre em virtude dos fetos provavelmente estarem mortos. Além de que a hiperatividade da glândula adrenal é uma consistente característica da enfermidade, que é responsável pelo aumento do nível de cortisol que pode inibir a utilização da glicose pelos tecidos. Ainda de acordo com Pereira et al. (2010), ovelhas em final de gestação apresentam uma menor capacidade de metabolizar a glicose, possivelmente, devido a uma maior resistência à insulina nos tecidos periféricos. Porém essa condição não foi a única encontrada entre os animais acometidos, ovelhas normoglicêmicas e uma minoria de hipoglicêmicas compuseram o grupo, o que está de acordo com os achados de HENZE et al. (1998) que encontraram somente 40% de ovelhas em uma fase hipoglicêmica, mas 40% normoglicêmicas e 20% hiperglicêmicas. Tais achados chamam atenção para a importante análise da condição glicêmica de ovelhas com TP antes da administração terapêutica de glicose pela via parenteral, tendo em vista que sua administração quando não necessária pode levar a fêmea a um quadro de choque hiperglicêmico e a morte. O maior índice de sobrevivência entre ovelhas hipoglicêmicas aqui observados pode estar relacionado ao menor grau de estresse e melhor resposta ao tratamento frente à hipoglicemia em relação as outras condições glicêmicas desde que essa não seja severa ao ponto de provocar danos irreversíveis ao sistema nervoso (Jeffrey & Higgins 1992), tais achados estão de acordo com os resultados de Lima et al. (2011) que observaram melhores resultados, quanto a viabilidade dos fetos, quando a intervenção nas cabras com TP foi realizada em uma fase hipoglicêmica.

Os índices para albumina, encontrados sem alteração, se assemelham aos relatos por Cantley (1991), Andrews et al. (1996) e Van Saun (2000) em ovelhas com o distúrbio metabólico, entretanto valores inferiores aos considerados como normais, foram constatados por Yarim & Cifti (2009) e Hefnawy et al. (2011) que justificam a redução por uma falha hepática ou renal, pelo fato de que a sua síntese ocorre no fígado, em virtude de existir infiltração gordurosa em animais com elevada lipomobilização. Com relação a proteína total e globulina, que mantiveram seus índices dentro da

normalidade para a espécie, destoam do encontrado por Cerón et al. (1994) e Yarim & Cifti (2009) em que foi verificado, em cabras e ovelhas com TP, uma redução nestas variáveis e explicaram esta alteração pelo comprometimento da função hepática. A elevação nos valores encontrados para a proteína total sérica em outros trabalhos é justificada pelos diferentes graus de intensidade na desidratação que os animais com a doença podem apresentar (Cantley et al. 1991, Van Saun 2000).

O quadro de azotemia constatado ocorreu em função de uma possível alteração renal, tendo em vista que de acordo com Reece (2006), a creatinina livre no sangue não é reutilizada, sendo definitivamente excretada na urina em taxa constante. As reduções nos valores de depuração da creatinina estão associadas a concentrações elevadas dela no plasma e representam uma perda no número de néfrons ou função renal reduzida do néfron. Alguns pesquisadores tem relatado o surgimento de lesão renal evidenciada pela elevação da concentração de creatinina em casos de TP, atribuindo-se um prognóstico reservado a essa condição (Afonso 2006, Santos et al. 2011). A elevação da ureia também pode está relacionada a uma alteração renal, de acordo com González e Silva (2006) os rins tem grande capacidade de excretar a ureia, sendo filtrada no glomérulo e parcialmente reabsorvida de forma passiva nos túbulos. Em ruminantes, a ureia pode ser excretada por via gastrointestinal, de forma que, valores normais ou não muito elevados de ureia podem ser achados em casos de insuficiência renal. De acordo com Wastney et al. (1983), altas concentrações de uréia associadas aos de creatinina são indicativos de uma severa falha renal em ovelhas com TP, e para Kimberling (1988) não somente chama a atenção a elevação desses componentes de forma isolada, mas também quando sua relação encontra-se elevada (Uréia/Creatinina). No entanto, a principal limitação da dosagem de ureia e creatinina é que não podem detectar danos renais leves, sendo que apenas detectam falha renal demasiado tarde, quando se atingem 75% dos nefróns afetados (González & Silva 2006).

Quanto aos valores elevados de frutossamina, se deve ao estado de hiperglicemia constatado na maioria das ovelhas afetadas, resultado que foi observado por Santos et al. (2011), e distinto do encontrado por Cantley et al. (1991) que relataram hipoglicemia em ovelhas com TP. Torna-se importante o estudo desta variável, por ser uma cetamina estável formada quando a glicose reage não enzimaticamente com grupos amino em proteínas, tendo sua concentração controlada pelo equilíbrio entre as taxas de síntese e remoção. A taxa de síntese depende principalmente da concentração de proteína no plasma e a sua composição, da concentração média de glicose no sangue durante o tempo de vida circulatório das proteínas plasmáticas. A taxa de remoção aparentemente reflete a taxa de rotatividade de proteínas plasmáticas em geral. Assim, a concentração de frutossamina de soro irá aumentar com prolongada hiperglicemia ou prolongada hiperproteïnemia, mas tende a cair com aumento “renovação proteica” ou hipoglicemia prolongada (Bernstein, 1987). Portanto, a concentração de frutossamina no sangue periférico varia de acordo com o estado a longo prazo da glicemia e/ou o metabolismo de proteínas de um indivíduo, por período anterior a duas semanas (Murphy et al. 1997). Assume ainda mais importância o seu uso em casos de TP porque segundo Ambruster (1987), ela não está sujeita à mudanças devido a hiperglicemia transitória, e de que a mensuração única da glicose mostra somente a concentração momentânea que está sujeita à rápida e frequente mudança, dependentes de variações diárias, dietéticas e fatores individuais.

A elevação dos AGNE's encontradas nas ovelhas com TP, de acordo Andrews (1997) retratam a magnitude do transtorno metabólico, e são explicados pela lipólise ocorrida, indicando com isso existir uma mobilização de gordura para atender uma maior demanda de energia por parte das ovelhas e dos fetos. Aumentos nos AGNE's também foram encontrados em ovelhas com TP por Sigurdsson (1991), Van Saun (2000) e Santos et al. (2011). No entanto, para Regnault et al. (2004) e Corrêa et al. (2010) essa elevação pode ser interpretada por evidências que apontam para um efeito deletério dos AGNE's sobre a sensibilidade e ação da insulina, além de saber-se que estes atuam inibindo a secreção deste hormônio pelas células β -pancreáticas, podendo inclusive estimular vias de apoptose celular. Além disso, a menor captação de glicose, secundário a defeitos na transdução do sinal de insulina, tem sido relatados, com isso a glicose é poupada e disponibilizada para aproveitamento da placenta e pelos fetos.

De acordo com González et al. (2009), os AGNE's são uteis para indicar um estado de lipomobilização, no entanto não tem sensibilidade para detectar cetose, sendo os melhores indicadores para a sua detecção e do risco de complicações derivadas o β -hidroxibutirato, a enzima AST e os metabolitos glicose, proteína e uréia, tendo em vista que esses metabolitos são indicadores de funcionalidade e sua diminuição pode estar refletindo uma infiltração gordurosa em animais com alta lipomobilização e que possíveis alterações na função hepática podem ter efeito deletério no metabolismo dos animais, com impacto no desempenho na produção e reprodução.

A elevação do β -hidroxibutirato ocorreu em função do alto grau de lipomobilização encontrado com a consequente síntese dos AGNE's, que sofrem β -oxidação e em excesso formam grandes quantidades de corpos cetônicos. De acordo com Caldeira (2005), a determinação do β -hidroxibutirato dentre os corpos cetônicos é sem dúvida a mais utilizada pela sua estabilidade no soro. O aumento da concentração de β -hidroxibutirato foi observado por Scott et al. (1995), Andrews et al. (1996), Andrews (1997), Moghaddam & Hassanpour (2008), Bani Ismail et al. (2008) e Hefnawy et al. (2010) em ovelhas e cabras acometidas. Ainda, segundo Bergman (1996), os corpos cetônicos são produzidos pelo fígado, mas são utilizados por outros tecidos, a cetose poderia ser, portanto o resultado da subutilização pelos tecidos extra-hepáticos ou de produção excessiva pelo fígado. Há de se relatar também que as demandas energéticas totais para a lactação são maiores do que na prenhez, mas são altamente variáveis e dependentes do suprimento de metabólitos e nutrientes do animal em lactação. Portanto, quando há falta de energia ou hipoglicemia, a produção de leite diminui. O metabolismo fetal, contudo, é controlado de maneira mais independente e menos suscetível do que a glândula mamária a alterações no ambiente hormonal e metabólico materno.

De acordo com Harmeyer & Schlumbohm (2006), o aumento na concentração de corpos cetônicos é provocado por uma redução da habilidade da fêmea gestante em utilizar o β -hidroxibutirato, dessa forma esse aumento exerce vários efeitos adversos sobre o balanço energético e o metabolismo da glicose, e esta disponibilidade de corpos cetônicos no final da gestação facilita o desenvolvimento da toxemia da prenhez, especialmente em ovelhas carregando gêmeos.

Com relação ao ácido fólico são escassas as informações abordando a sua relação com a enfermidade em estudo, entretanto o resultado encontrado neste estudo se assemelha ao de Carvalho (2013), que encontrou uma elevação na concentração sérica de ácido fólico em ovelhas com TP em relação a animais hípidos recebendo dietas com baixa e alta densidade energética. Em virtude das poucas investigações, torna-se interessante conhecer o comportamento do ácido fólico em ovelhas com toxemia da gestação, por ser o ácido fólico ou folato uma vitamina hidrossolúvel que pertence ao complexo B (vitamina B9), e que está envolvido em vários processos celulares relacionados com a divisão celular e síntese de proteínas (Weiss & Ferreira 2006, Barrios et al. 2009), é absorvido pela célula intestinal e reduzido a tetrahidrofolato, liberado na corrente sanguínea e está envolvido nas reações de transferência do grupo metil, como a síntese de metionina e serina (Ewan 1996, Ragaller et al. 2008). O ácido fólico também é um cofator essencial no metabolismo de certas bactérias ruminais. Zinn et al (1987) e Chiquette et al (1993) com a suplementação de ácido fólico em bovinos, observaram aumento significativo na concentração de propionato e tendência em reduzir o pH ruminal. Desse modo torna-se interessante conhecer a dinâmica desta vitamina relacionada aos transtornos metabólicos que acontecem nas ovelhas.

Os níveis elevados encontrados para a vitamina B12 foram semelhantes aos relatados por Carvalho (2013), em ovelhas recebendo dietas com elevada densidade energética e em enfermas com TP, o que justifica os achados, uma vez que a maioria das ovelhas acometidas eram criadas em sistema semi-intensivo e intensivo, com dietas ricas em concentrado energético, o que refletia no tipo de escore corporal superior a três na maioria das ovelhas. Por isso é de extremo interesse, em virtude da escassez de informações, a determinação dos níveis séricos de vitamina B₁₂ em ovelhas com TP, já que os ruminantes precisam, a nível celular, de todas as vitaminas para o adequado funcionamento de seu organismo e que a cobalamina (vitamina B₁₂) participa de diversas atividades metabólicas (ACSA 2010).

De acordo com Bergman et al. (1966) e Strobel (1992) a vitamina B₁₂ é de fundamental importância no metabolismo energético dos ovinos, pelo fato de atuar como co-fator para a metiomalonil-CoA mutase, enzima responsável pela conversão da L-metilmalonil-CoA para succinil-CoA, que é um intermediário na produção do ácido propiônico, que é o precursor de 40% da glicose sintetizada no fígado das ovelhas. Portanto, o ruminante deficiente em vitamina B₁₂ falha em converter eficientemente propionato em succinato, diminuindo assim sua eficiência energética, além de a sua deficiência promover perda gradual de apetite, rápida perda de massa muscular, anemia severa e morte (Contreras & Wittwer 2000). Fatores que sem dúvida comprometem o desenvolvimento de uma gestação saudável.

A elevação nos níveis de amilase encontradas nas ovelhas com TP pode está relacionada ao fornecimento excessivo de carboidratos na alimentação dos animais em estudo, que são predominantemente criados em regime intensivo e tem como principal componente da dieta os alimentos concentrados ricos em carboidratos. Pois, de acordo com Harmon (1993) e Kaneko et al. (2008), a síntese de amilase no pâncreas em animais com dietas com alta quantidade de carboidratos está aumentada, já que é responsável por catalisar a hidrólise específica das ligações α -1,4-glicosídicas

que estão presentes no amido, que escapam da fermentação ruminal e são digeridas até glicose no intestino delgado. Segundo Van Hellen et al. (1978), a produção e a secreção da amilase pancreática são dependentes da quantidade de amido que chega ao intestino delgado, o mesmo observou o aumento em até 2,5 vezes quando a quantidade de concentrado na dieta de novilhos aumentou de 20% para 80%. Por outro lado, o aumento da amilase pode ser resultado de um dano renal, corroborando com a elevação dos níveis de ureia e creatinina séricos encontrados, a esse respeito González & Silva (2006), afirmam que a amilase sanguínea é removida do organismo pela filtração renal e eliminada na urina. Portanto, uma das causas prováveis de hiperamilasemia é a diminuição da filtração glomerular.

O aumento nas enzimas hepáticas AST e GGT nas ovelhas se deu em virtude de um dano hepático, já que a AST de acordo com González e Silva (2006) é um bom indicador do funcionamento hepático em ruminantes. Esta enzima está em maior concentração no interior de mitocôndrias de hepatócitos e células musculares esqueléticas e cardíacas (Thrall 2006), entretanto ela apresenta um problema devido à lesão dos hepatócitos por ter baixa especificidade, podendo o aumento de sua atividade sérica derivar não apenas de lesão hepática, mas também de lesão muscular (Silveira 1988, Thrall 2006). A esse respeito à meia-vida desta enzima é de dois a quatro dias, ao fim dos quais, sofrem desnaturação perdendo a atividade catalítica, não podendo ser encontrada nem dosada. Contudo, se há cada dois a quatro dias o valor da enzima no soro sanguíneo não diminuir em cerca de 50%, significa que a liberação enzimática continua e a doença hepática não foi contornada (Duncan & Prase 1982). Em casos de TP o aumento da AST foi também observado por Kabakci et al. 2003 e se mantiveram elevadas mesmo após 20 dias do tratamento inicial, corroborando com o relato feito por Henze et al. 1998, Barakat et al. (2007) e Cal et al. (2009) que encontraram correlação positiva entre a severidade das lesões histológicas e a enzima AST. Já Santos et al. 2011 observaram a elevação apenas nos animais que viriam a óbito.

A maior quantidade de GGT celular está nas células tubulares renais e no epitélio dos ductos biliares; sua atividade é relativamente alta no fígado de bovinos, eqüinos, ovinos e caprinos, com menor atividade nos caninos e felinos (Kramer & Hoffmann 1997, Tennant 1997). Porém, a colestase provoca aumento na atividade sérica desta enzima, em todas as espécies (Kramer & Hoffmann 1997). Desse modo, aumentos de GGT foram constatados em ovelhas com TP por Wierda et al. (1985) e Santos et al. (2011) que relataram ser a atividade sérica da GGT e da sorbitol desidrogenase bons indicadores metabólicos do prognóstico da toxemia da prenhez em detrimento às dosagens de lactato desidrogenase e fosfatase alcalina. De acordo com Borges et al. (2009), o perfil hepático esta alterado nos casos mais graves, com aumento da atividade da GGT e AST. Quando estão aumentados são bons indicadores, mas pode ocorrer do animal já ter esteatose hepática grave e as enzimas se manterem em níveis baixos. Baseado nisso o melhor meio de diagnóstico da esteatose hepática é a biopsia.

A diminuição da concentração sérica de cálcio em ovelhas com TP foi relatada em trabalhos por Sigurdsson (1991), Brozos et al. (2011) e em cabras por Sotillo et al. (1994), Hefnawy et al. (2011), esse resultados reforçam a ideia da importância do cálcio no metabolismo das ovelhas no final de gestação e sua possível relação na patogenia da toxemia da prenhez. De acordo com Schlumbohm et al. (1997), a hipocalcemia diante da diminuição da responsividade dos tecidos alvos a insulina, que ocorre durante o final da gestação predispondo os animais para o desenvolvimento de cetose subclínica, piora essa condição pelo efeito inibitório sobre a gliconeogênese hepática e por aumentar a resistência a insulina nos tecidos alvos. Schlumbohm & Harmeyer (2003) acrescentaram que a combinação de hipocalcemia e hiperce-tonemia exerce um efeito adicional em ovelhas gestantes sobre a depressão do sistema homeostático da glicose. Essa informação é consubstanciada pelo fato de que segundo Schulla et al. (2003), a insulina é secretada pelas células pancreáticas em resposta a elevação do Ca^{2+} citoplásmico resultante de um aumento no influxo de Ca^{2+} através dos canais de Ca^{2+} voltagem dependentes. Desse modo justifica-se a alta relação positiva encontrada entre essas variáveis ($r=0,65$).

Os elementos cloro e potássio apresentaram elevação e diminuição, respectivamente, em relação aos valores de referência para a espécie ovina, indo de encontro aos achados de González et al. (2012), após indução e rápida intervenção em cabras em estudo, concluíram que esses eletrólitos não são bons indicadores iniciais no diagnóstico da TP, por não apresentarem alteração significativa, no entanto a intervenção em casos naturais costuma ser mais tardia, o que pode ter inferido nos resultados encontrados. No entanto, Henze et al. (1998) ao avaliar a ocorrência espontânea de TP encontrou redução significativa nos níveis séricos de potássio em ovelhas que morreram, atribui a hipocalemia como resultado da inadequada ingestão de alimentos e uma absorção renotubular do potássio. De acordo com Payne (1983) e Rezende et. al (2011) o potássio desempenha um papel chave em certas interações enzimáticas, especialmente nas relacionadas com o metabolismo energético, sendo importante para as funções renais, balanço eletrolítico e equilíbrio ácido-base, no entanto a

carência de potássio é muito difícil de acontecer, porque a maioria dos alimentos contém proporções superiores as exigidas pelos animais. Contudo, os cereais são comparativamente mais pobres do que as forragens e o atual sistema de administração de rações ricas em concentrados destinados a incrementar o nível de produção tem alterado esse padrão.

A diminuição encontrada nos níveis séricos de insulina em ovelhas com TP também foram observadas por Sigurdsson (1991), Henze et al. (1998) e Rook (2000) que encontraram uma diminuição, que é mais acentuada naqueles animais numa condição clínica mais grave e que há risco de morte. Alterações no comportamento da insulina foram analisadas por Brockman (1979) e Petterson et al. (1993), ao encontrarem em ovelhas o desenvolvimento de resistência a insulina nos tecidos periféricos maternos que utilizam a glicose como parte de ajuste as normais adaptações metabólicas que ocorrem no final da gestação. Em ruminantes, que são normalmente menos responsivos a insulina que outras espécies, esta resistência parece ser obtida mais pela diminuição da sensibilidade do dos tecidos periféricos em responder a insulina. Como resultado, os tecidos maternos dependentes de insulina, como os músculos e o tecido adiposo, são colocados em uma desvantagem competitiva em grande parte pelo útero gestante que é insulina independente, assim é assegurado a divisão do fornecimento de glicose em favor do concepto. A constante drenagem de glicose materna para os fetos resulta em menor produção de insulina pelas células pancreáticas. A diminuição desta síntese de insulina pode ocasionar redução da habilidade materna em responder prontamente as alterações de suas próprias concentrações de glicose (Araujo 2009).

No entanto, para Regnault et al. (2004) e Corrêa et al. (2010) essa elevação pode ser interpretada por evidências que apontam para um efeito deletério dos AGNE's sobre a sensibilidade e ação da insulina, além de saber-se que estes atuam inibindo a secreção deste hormônio pelas células β -pancreáticas, podendo inclusive estimular vias de apoptose celular. Além disso, a menor captação de glicose, secundário a defeitos na transdução do sinal de insulina, tem sido relatados, com isso a glicose é poupada e disponibilizada para aproveitamento da placenta e pelos fetos.

Os níveis de cortisol elevados diferem dos encontrados em ovelhas saudáveis no final de gestação por Firat & Özpınar (2002) que observaram uma redução em sua concentração no final da gestação, porém o aumento também foi encontrado por Sigurdson (1991) e Ford et al. (2000) nos casos de TP em ovelhas. Segundo Andrews (1997), os níveis séricos de cortisol encontram-se elevados em função da redução do metabolismo hepático, pela hipoglicemia e pela exposição a contínuos níveis de estresse. De acordo com Kimberling (1988), na TP ocorre o aumento de tamanho das glândulas adrenais em resposta a uma crescente produção dos níveis de cortisol que podem inibir a utilização da glicose pelos tecidos e causar manifestações clínicas, especialmente associadas a sinais neurológicos. Segundo Reid (1960), este efeito inibitório sobre a utilização da glicose pode ser aumentado sob condições de severa insuficiência de insulina, e a severidade da cetose depende do balanço entre cortisol e insulina, mais do que da absoluta quantidade de cada hormônio secretado, desta forma o grau de inibição da utilização da glicose e o aparecimento dos sinais clínicos podem depender deste balanço. Fato este constatado nos casos em estudo, em que houve uma alta correlação negativa entre cortisol e insulina ($r = -0,71$).

As alterações macroscópicas encontradas nos fígados dos animais com TP estão de acordo com os encontrados por Kabakci et al. (2003), que em animais com boa condição corporal, ao serem necropsiados, observaram o fígado com coloração amarelo pálido, aumentado de tamanho e facilmente friável, sugerindo uma extensa infiltração gordurosa. De acordo com Andrews (1997) e Smith (2006), ele varia na cor de rosa pálido ao laranja amarelado, é muitas vezes gorduroso ao toque e, em alguns casos, irá flutuar em água. No entanto, a literatura não faz ressalvas ou não deixa claro quanto a diferenciação dos achados macroscópicos de fígados entre ovelhas com TP do tipo I e do tipo II, porém nesse trabalho verificou-se diferença.

Os rins macroscopicamente não apresentaram alterações marcantes (Ferris et al. 1969, Andrews 1997, Radostits et al. 2007), notando-se apenas palidez de sua superfície e córtex (Parry & Taylor 1956) em alguns dos animais magros e leve coloração amarelada em animais gordos.

Na microscopia foi verificada massiva lipidose em hepatócitos em casos espontâneos de TP (Kabakci et al. 2003) e em casos induzidos (Cal et al. 2007). Essa alteração relaciona-se à lipomobilização provocada pela grande demanda de energia em função da gestação (Kabakci et al. 2003, Cal et al. 2007). Isto também foi observado nesse estudo, principalmente nas ovelhas do grupo II.

Quanto à distribuição das lesões, Cullen (2009) afirma que em casos brandos os hepatócitos vacuolizados concentram-se na região centrolobular. Fato que não foi comprovado nos animais do grupo I, no qual predominaram as lesões na zona periportal (71,43%) ao contrário da centrolobular (28,57%). Porém, os achados do grupo II corroboram Cullen (2009), onde a maioria das vacuolizações

foi distribuída pelas três zonas, refletindo um órgão consideravelmente aumentado e com uma textura extremamente gordurosa.

Os achados de histopatologia dos rins, assim como os do fígado estão associados ao transtorno metabólico, sendo semelhantes aos encontrados por Parry & Taylor (1956). Estes não observaram alterações morfológicas específicas nos rins das ovelhas com TP que vieram a óbito, exceto a ocorrência de quantidades incomuns de gordura nos túbulos, estando de acordo com os achados da doença em humanos. Estas observações sugerem que as mudanças renais nas ovelhas com TP podem ser puramente funcionais e principalmente reversíveis como em humanos. Esses resultados foram diferentes dos encontrados por Ferris et al. (1969) que observaram anormalidades histológicas nos glomérulos, porém não encontraram nenhum tipo de lesão associada a vacuolização.

Pode-se observar que há uma forte relação entre escore de condição corporal e as vacuolizações em células de fígado e rim. De modo que os animais do grupo I demonstram pouca vacuolização de hepatócitos, sendo pouco acompanhada por vacuolização de células do epitélio renal.

É interessante comentar o achado encontrado em um dos animais no grupo II, que apresentou rara vacuolização de hepatócitos e foi necropsiado 2 meses após o diagnóstico de toxemia da gestação, com as características histológicas do fígado que retornaram ao padrão inicial, como foi abordado por Cal et al. (2009) que observaram esta dinâmica regenerativa após 60 dias da indução da TP, fato este corroborado por Parry & Taylor (1956) que notaram reversibilidade das lesões nos rins de ovelhas acometidas, supondo-se que neste animal também ocorreu regeneração celular.

CONCLUSÃO

Os transtornos metabólicos ocorridos nas ovelhas associados às lesões hepáticas e renais são mais aparentes nos animais com sobrepeso e predominando as de vacuolização. Com o maior comprometimento da função hepática e renal, o prognóstico clínico dos animais com escore corporal elevado há de ser considerado reservado.

Agradecimentos.- À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Pernambuco (FACEPE) pela concessão da Bolsa de Mestrado, à Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns – UFRPE, pelo apoio na realização deste trabalho e à CAPES pelo projeto aprovado no edital Programa Nacional de Pós-Doutorado – PNPd/2011.

REFERÊNCIAS

- ACSA – 2010. Agropecuária Científica no Semi-Árido. 6(4):1-16.
- Afonso J.A.B. 2006. Toxemia da prenhez. *Jornal do Conselho Regional de Medicina Veterinária de Pernambuco: Veterinária e Zootecnia*. 26:7.
- Ambruster D.A. 1987. Fructosamine: structure, analysis, and clinical usefulness. *Clinical Chemistry*. 33:2153-2163.
- Andrews A. 1997. Pregnancy toxemia in the ewe. *In Practice*. 19:306-312.
- Andrews A.H., Holland-Howes V.E & Wilkinson J.I.D. 1996. Naturally occurring pregnancy toxemia in the ewe and treatment with recombinant bovine somatotopin. *Small Ruminant Research*. 23:191-197.
- Araújo C.A.S.C. 2009. Estudo comparativo do perfil metabólico e hormonal de ovelhas com gestação única, gemelar e não gestantes alimentadas com dieta de alta densidade energética. Dissertação de Mestrado em Clínica Médica Veterinária, USP, São Paulo. 212p.
- Bani Ismail Z.A., Al Majali A.M., Amireh F. & Al-Rawashdeh O.F. 2008. Metabolic profiles in goat does in late pregnancy with and without subclinical pregnancy toxemia. *Veterinary Clinical Pathology, Irbid, Jordan*. 4(37):434-437.
- Barakat S.E.M., AL-Bhanasawi N.M., Elazhari G.E. & Bakhiet A.O. 2007. Clinical and serobiochemical studies on naturally – occurring pregnancy toxemia in Shamia goats. *Journal of Animal and Veterinary Advances*. 6(6):768-772.
- Barrios M., Sandoval E. & Fernandez D. 2009. Importancia de la administración de ácido fólico en bovinos. *Mundo Pecuário*, 1(2):142-145.
- Bergman, E. N. 1996. Distúrbios do metabolismo dos carboidratos e gordura. In: *DUKES Fisiologia dos Animais Domésticos*. Swenson M.J. & Reece W.O. Guanabara Koogan. 11ª ed.
- Bernstein R.E. 1987. Nonenzymatically glycosylated proteins. *Advances in Clinical Chemistry*. 26:1-78.
- Borges J.R.J., Godoy R.F., Ximenes F.B., Castro M.B., Mustafa V., Reckziegel G. & Novais E.B.F. 2009. Doenças hepáticas em ovinos e caprinos. *Anais do VIII Congresso Brasileiro de Buiatria, Belo Horizonte, MG. Ciência Animal Brasileira*. 1(Supl.).

- Brockman R.P. 1979. Roles for insulin and glucagon in the development of ruminant ketosis. A review. *The Canadian Veterinary Journal*. 20(5):121-126.
- Brozos C., Mavrogianni V.S. & Fthenakis G.C. 2011. Treatment and control of peri-parturient metabolic diseases: pregnancy toxemia, hypocalcemia, hypomagnesemia. *Vet. Clin. Food Anim. Greece*. 27:105-113.
- Cal L., Borteiro C., Benech A., Rodas E., Abreu M.N., Cruz J.C. & González Montaña J.R. 2009. Histological changes of the liver and metabolic correlates in ewes with pregnancy toxemia. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, 61(2):306-312.
- Caldeira R.M. 2005. Monitorização da adequação do plano alimentar e do estado nutricional em ovelhas. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*. 100(555/556):125-139.
- Campos A.G.S., Afonso J.A.B., Santos R.A., Mendonça C.L. & Guimarães J.A. 2010. Estudo clínico-laboratorial da toxemia da prenhez em ovelhas: análise retrospectiva. *Ciência Animal Brasileira*. 11(3):623-628.
- Cantley C.E.L., Ford C.M. & Heath M.F. 1991. Serum fructosamine in ovine pregnancy: a possible prognostic index. *Veterinary Record*. Cambridge. 128(6):525-526.
- Carvalho, C.C.D. 2013. Indicadores preditivos e controle para a toxemia da prenhez em ovelhas. Tese (Doutorado em Ciência Veterinária) – Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinária, UFRPE, Recife-Pe, 117f
- Cerón J.J., García Partida P., Sotillo J., Bayón A. & Gutiérrez Panizo C. 1994. Serum protein and protein electrophoretic pattern variations in goats with ketosis during various stages of reproduction. In XVIII World Buiatrics Congress. *Prod. XXVII Cong. Italian Assoc. Buiatrics*, 99: 1309-1313.
- Chiquette J., Girard C.L. & Matte J.J. 1993. Effect of diet and folic acid addition on digestibility and ruminal fermentation in growing steers. *Journal of Animal Science*. 71:2793.
- Contreras P.A. & Wittwer F. 2000. Uso dos perfis metabólicos no monitoramento nutricional dos ovinos. In: González F.H.D., Ospina H., Barcelos J.O. & Ribeiro L.A.O. (Eds.) *Perfil metabólico em ruminantes: Seu uso em nutrição e doenças nutricionais*. Gráfica UFRGS, Porto Alegre.
- Corrêa, M N., González, F H D., Silva, S C da. 2010. Transtornos metabólicos dos animais domésticos. 1ª Ed. Ed. Universitária PREC/UFPEL. 520p.
- Cullen J.M. 2009. Fígado, sistema biliar e pâncreas exócrino, p. 393-461. In: McGavin M.D. & Zachary J.F. *Bases da Patologia em Veterinária*. 4rd ed. Elsevier, Rio de Janeiro. p. 393- 461.
- Dirksen, G., Gründer H-D. & Stöber M. 1993. *Rosenberger: Exame clínico dos bovinos*. 3ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. 419p.
- Duncan J.R. & Prase K.W. 1982. *Patologia Clínica Veterinária*. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro.
- Ewan R.C. 1996. Vitaminas, p.456-469. In: SWENSON, M.J.; REECE, W.O. (Eds.) *Dukes - fisiologia dos animais domésticos*. 11.ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- Firat A. & Özpınar A. 2002. Metabolic profile of pre-pregnancy, pregnancy and early lactation in multiple lambing Sakiz ewes. *Annals of Nutrition & Metabolism*. Istanbul. 46:57-61.
- Ferris T.F., Herdson P.B., Dunnill M.S. & Lee M.R. 1969. Toxemia of pregnancy in sheep: a clinical, physiological, and pathological study. *The Journal of Clinical Investigation*. 48:1643-1655.
- Ford E.J.H., Evans J. & Robinson I. 1990. Cortisol in pregnancy toxemia of sheep. *British Veterinary Journal*. 146(6):539-542.
- González F.H.D., Muiño R., Campos R. & Castellote J.L.B. 2009. Indicadores sanguíneos de lipomobilização e função hepática no início da lactação em vacas leiteiras de alta produção. *Anais do VIII Congresso Brasileiro de Buiatria*, Belo Horizonte, *Ciência Animal Brasileira*. 1(Supl.):64-69.
- González F.H.D., Hernández F., Madrid J., Martínez-Subiela S., Cerón J.J. & Tecles F. 2012. Acid-base and electrolyte status during early induced pregnancy toxemia in goats. *The Veterinary Journal*. 193:598-599.
- González F.H.D. & Silva, S.C. 2006. *Introdução a bioquímica clínica veterinária*. UFRGS, Porto Alegre. 357p.
- Harmeyer J. & Schlumbohm C. 2006. Pregnancy impairs ketone body disposal in late gestating ewes: Implications for onset of pregnancy toxemia. *Science Direct*. 81:254-264.
- Harmon M.B. 1993. Nutritional regulation of postprandial digestive enzymes in ruminants. *Journal of Dairy Science*. 76:2102.
- Hefnawy A.E., Shousha S. & Youssef S. 2011. Hematobiochemical profile of pregnant and experimentally pregnancy toxemic goats. *Journal of Basic and Applied Chemistry*. Egypt. 1:65-69.
- Hefnawy A.E., Youssef S. & Shousha S. 2010. Some immunohormonal changes in experimentally

- pregnant toxemic goats. *Veterinary Medicine International*. 2010:1-5.
- Henze P., Bickhardt K., Fuhrmann H. & Sallmann H.P. 1998. Spontaneous pregnancy toxemia (Ketosis) in sheep and the role of insulin. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 45:225-226.
- Jeffrey, M. & Higgins R.J. 1992. Brain lesions of naturally occurring pregnancy toxemia of sheep. *Vet. Pathol.* 29:301-307.
- Kabakci N., Yarim G., Yarim M., Duru Ö., Yagci B.B. & Kisa Ü. 2003. Pathological, clinical and biochemical investigation of naturally occurring pregnancy toxemia of sheep. *Acta Veterinaria*. 53(2/3):161-169.
- Kaneko J.J., Harvey J.W. & Bruss M.L. 2008. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 6th ed. Academic Press, San Diego. 916p.
- Kimberling C.V. 1988. *Jensen and Swift's: diseases of sheep*. 3th ed. Lea & Febiger: Philadelphia. 394p.
- Kramer J.W. & Hoffmann W.E. 1997. Clinical Enzymology, p.303-325. In: Kaneko J.J., Harvey J.W. & Bruss M.L. (Eds.) *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, 5th ed. Academic Press, London.
- Lima M.S., Pascoal R.A. & Stilwell G.T. 2012. Glycaemia as a sign of the viability of the fetuses in the last days of gestation in dairygoats with pregnancy toxemia. *Irish Veterinary Journal*. 1(65).
- Little T.M. & Hills F.J. 1978. *Agricultural experimentation: design and analysis*. John Wiley, New York. 350p.
- Moghaddam G. & Hassanpour A. 2008. Comparison of blood serum glucose, beta hidroxybutiric acid, blood urea nitrogen and calcium concentrations in pregnant and lambed ewes. *Journal of Animal and Veterinary Advances*. 7(3):308-311.
- Murphy D., Reid S.W.J, Graham P.A. & Love S. 1997. Fructosamine measurement in ponies: validation and response following experimental cyathostome infection. *Research in Veterinary Science*. 63:113-118.
- Ortolani E.L. 2004. Toxemia da prenhez em pequenos ruminantes: como reconhecê-la e evitá-la. Disponível em: <<http://www.br.monografias.com>>. Acesso em: 11 dez. 2004.
- Ortolani E.L. & Benesi F.J. 1989. Ocorrência de toxemia da prenhez em cabras (*Capra hircus*, L) e ovelhas (*Ovis Aries*, L) criadas no estado de São Paulo, Brasil. *Revta Fac. Med. Vet. Zootec. USP* 26(2):229-234.
- Parry H.B. & Taylor W.H. 1956. Renal function in sheep during normal and toxemic pregnancies. *J. Physiol.* 131:383-392.
- Payne J.M. 1983. *Enfermedades metabólicas de los animales zootecnicos*. Editorial Acribia, Zaragoza, Espanha. 218p.
- Pereira R.A., Schmitt E., Schneider A., Del Pino F.A.B. & Corrêa M.N. 2010. Adaptação metabólica em ovelhas gestantes e não gestantes submetidas ao teste de tolerância à glicose. XIX CIC. Universidade Federal de Pelotas – Faculdade de Veterinária – Núcleo de Pesquisa, Ensino e Extensão em Pecuária – NUPEEC.
- Petterson J.A., Dunshea F.R., Ehrhardt R.A. & Bell A.W. 1993. Pregnancy and undernutrition alter glucose metabolic responses to insulin in sheep. *The Journal of Nutrition*. p.1286-1295.
- Radostits O.M., Gay C.C., Hinchcliff K.W. & Constable P.D. 2007. *Veterinary Medicine: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats*. 10^a ed. Saunders, Edinburgh. 2156p.
- Ragaller V., Hüther L. & Lebzien P. 2008. Folic acid in ruminant nutrition: a review. 101:153-164.
- Reece W.O. 2006. Função renal nos mamíferos, p.67-96. In: *Dukes: Fisiologia dos Animais Domésticos*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Regnault T.R.H., Oddy H.V., Nancarrow C., Sriskandarajad N. & Scaramuzzi R.J. 2004. Glucose – stimulated insulin response in pregnant sheep following acute suppression of plasma non-sterified fatty acid concentrations. *Rep. Biol. Endocrinol.* 2(64):1-10.
- Reid R.L. 1959. The role of the adrenals in ovine pregnancy toxemia. *Studies on the carbohydrate metabolism of sheep*. 364-382.
- Rook J.S. 2000. Pregnancy toxemia of ewes, does, and beef cows. *Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*. 16(2):293-317.
- Santos F.C.O., Mendonça C.L., Silva Filho A.P., Carvalho C.C.D., Soares P.C. & Afonso J.A.B. 2011. Indicadores bioquímicos e hormonais de casos naturais de toxemia da prenhez em ovelhas. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 31(11):974-980.
- Schulla V., Renström E., Feil R., Feil S., Franklin I., Gjinovci A., Jing X-J., Laux D., Lundquist I., Magnuson M.A., Obermüller S., Olofsson C.S., Salehi A., Wendt A., Klugbauer N. Wollheim C.B., Rorsman P. & Hofmann F. 2003. Impaired insulin secretion and glucose tolerance in β cell-selective $Ca_v1.2$ Ca^{2+} channel null mice. *The EMBO Journal*. 22(15):3844-3854.

- Schlumbohm C. & Harmeyer J. 2003. Hypocalcemia reduces endogenous glucose production in hiperketonemic sheep. *J. Dairy Sci.* 86:1953-1962.
- Schlumbohm C., Sporleder H.-P., Gürtler H. & Harmeyer J. 1997. The influence of insulin on metabolism on glucose, free fatty acids and glycerol in normo and hypocalcemic ewes during different reproductive states. *Dtsch. Tierärztl. Wschr.* 104:359-365.
- Scott P.R., Sargison N.D., Penny C.D., Pirie R.S. & Kelly J.M. 1995. Cerebrospinal fluid and plasma glucose concentrations of ovine pregnancy toxemia cases, inappetant ewes and normal ewes during late gestation. *Brit. Vet. J.* 151:39-44.
- Smith B.P. Tratado de medicina interna de grandes animais. 3ed. São Paulo: Manole, 2006. 1728p.
- Sotillo J., Montes A., Cerón J.J., Benedito J.L. & Bruss M. 1994. Variation in serum lipids and minerals determined during productive periods in fasted goats. *An. Vet.* 9/10:69-74.
- Sigurdsson H. 1991. Metabolic disorders in ewes during late pregnancy. *Icel. Agr. Sci.* 5:25-31.
- Silveira J.M. 1988. Patologia clínica veterinária, teoria e interpretação. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- Strobel H.J. 1992. Vitamin B12-dependent propionate production by the ruminal bacterium *Prevotella ruminicola* 23. *Appl. Environ. Microbiol.* 58(7):2331.
- Tennant B.C. 1997. Hepatic function, p.327-352. In: Kaneko J.J., Harvey J.W. & Bruss M.L. (Eds.) *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, 5th ed. Academic Press, London.
- Thrall M.A., Baker D.C., Campbell T.W., DeNicola D., Fettman M.J., Lassen E. D. Rebar A. & Weiser G. 2006. Hematologia e bioquímica clínica veterinária. 1^a ed. Roca: São Paulo, 582p.
- Van Hellen R.W. et. al. 1978. Bovine amylase, insulin and glucose response to high and low concentrate diets. *Journal of Animal Science*, 47:445.
- Van Saun R.J. 2000. Pregnancy toxemia in a flock of sheep. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 21(10):1536-1539.
- Wastney M.E. Wolff J.E., & Bickerstaffe R. 1983. Glucose turnover and hepatocyte glucose production of starved and toxemic pregnant sheep. *Australian Journal of Biological Science.* 36:271-284.
- Weiss W.P & Ferreira G. 2006. Water Soluble Vitamins for Dairy Cattle. In: *Tri-State Dairy Nutrition Conference.* 51-63.
- Wierda A., Verhoeff S. Van Dijk S., Dorresteynd J. & Wensing T. 1985. Effects of trenbolone acetate and propyleneglycol on pregnancy toxemia in ewes. *Veterinary Record.* 116:284-287.
- Yarin G.F. & Ciftci G. 2009. Serum protein pattern in ewe with pregnancy toxemia. *Vet. Res. Commun.* 33:431-438.
- Zinn RA, Owens FN, Stuart RL, Dunbar JR & Norman BB. 1987. B-vitamin supplementation of diets for feedlot calves. *J Anim Sci* 65, 267-277.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A toxemia da prenhez é uma grave enfermidade do período pré-parto de cabras e ovelhas que necessita ainda ser melhor entendida, em função das alterações clínicas, bioquímicas, eletrolíticas, hormonais e anatomopatológicas, como as de fígado e rins, refletindo a complexidade das alterações no organismo do animal, assim como o prognóstico muitas vezes desfavorável que leva fêmeas e crias a morte.

O estudo de marcadores do perfil bioquímico, eletrolítico, hormonal e anatomopatológico de fígado e rins como BHB, AGNE'S, ureia, creatinina, cálcio total e ionizado, insulina e cortisol permitem melhor compreender a fisiopatologia da enfermidade, bem como servem de auxílio para que medidas de controle, diagnóstico, tratamento e prognóstico sejam estabelecidas.



INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Os trabalhos para submissão devem ser enviados por via eletrônica, através do e-mail <jurgen.dobereiner@terra.com.br>, com os arquivos de texto na versão mais recente do Word. Havendo necessidade (por causa de figuras “pesadas”), podem ser enviados em CD pelo correio, com uma via impressa, ao Dr. Jürgen Döbereiner, Revista PESQUISA VETERINÁRIA BRASILEIRA, Caixa Postal 74.591, Seropédica, RJ 23890-000. Devem constituir-se de resultados de pesquisa ainda não publicados e não considerados para publicação em outra revista.

Para abreviar sua tramitação e aceitação, os trabalhos sempre devem ser submetidos conforme as normas de apresentação da revista (www.pvb.com.br) e o modelo em Word (PDF no site). Os originais submetidos fora das normas de apresentação, serão devolvidos aos autores para a devida adequação.

Apesar de não serem aceitas comunicações (Short communications) sob forma de “Notas Científicas”, não há limite mínimo do número de páginas do trabalho enviado, que deve, porém, conter pormenores suficientes sobre os experimentos ou a metodologia empregada no estudo. Trabalhos sobre Anestesiologia e Cirurgia serão recebidos para submissão somente os da área de Animais Selvagens.

Embora sejam de responsabilidade dos autores as opiniões e conceitos emitidos nos trabalhos, o Conselho Editorial, com a assistência da Assessoria Científica, reserva-se o direito de sugerir ou solicitar modificações aconselháveis ou necessárias. Os trabalhos submetidos são aceitos através da aprovação pelos pares (peer review).

NOTE: Em complementação aos recursos para edição da revista (impressa e online) e distribuição via correio é cobrada taxa de publicação (page charge) no valor de R\$ 250,00 por página editorada e impressa, na ocasião do envio da prova final, ao autor para correspondência.

1. Os trabalhos devem ser organizados, sempre que possível, em Título, ABSTRACT, RESUMO, INTRODUÇÃO, MATERIAL E MÉTODOS, RESULTADOS, DISCUSSÃO, CONCLUSÕES (ou combinação destes dois últimos), Agradecimentos e REFERÊNCIAS:

a) o Título do artigo deve ser conciso e indicar o conteúdo do trabalho; pormenores de identificação científica devem ser colocados em MATERIAL E MÉTODOS.

b) O(s) Autor(es) deve(m) sistematicamente encurtar os nomes, tanto para facilitar sua identificação científica, como para as citações bibliográficas. Em muitos casos isto significa manter o primeiro nome e o último sobrenome e abreviar os demais sobrenomes: Paulo Fernando de Vargas Peixoto escreve Paulo V. Peixoto ou Peixoto P.V.; Franklin Riet-Correa Amaral escreve Franklin Riet-Correa ou Riet-Correa F.; Silvana Maria Medeiros de Sousa Silva poderia usar Silvana M.M.S. Silva, inverso Silva S.M.M.S., ou Silvana M.M. Sousa-Silva, inverso, Sousa-Silva S.M.M., ou mais curto, Silvana M. Medeiros-Silva, e inverso, Medeiros-Silva S.M.; para facilitar, inclusive, a moderna indexação, recomenda-se que os trabalhos tenham o máximo de 8 autores;

c) o ABSTRACT deverá ser apresentado com os elementos constituintes do RESUMO em português, podendo ser mais explicativos para estrangeiros. Ambos devem ser seguidos de “INDEX TERMS” ou “TERMOS DE INDEXAÇÃO”, respectivamente;

d) o RESUMO deve apresentar, de forma direta e no passado, o que foi feito e estudado, indicando a metodologia e dando os mais importantes resultados e conclusões. Nos trabalhos em inglês, o título em português deve constar em negrito e entre colchetes, logo após a palavra RESUMO;

e) a INTRODUÇÃO deve ser breve, com citação bibliográfica específica sem que a mesma assuma importância principal, e finalizar com a indicação do objetivo do trabalho;

f) em MATERIAL E MÉTODOS devem ser reunidos os dados que permitam a repetição do trabalho por outros pesquisadores. Na experimentação com animais, deve constar a aprovação do projeto pela Comissão de Ética local;

g) em RESULTADOS deve ser feita a apresentação concisa dos dados obtidos. Quadros devem ser preparados sem dados supérfluos, apresentando, sempre que indicado, médias de várias repetições. É conveniente, às vezes, expressar dados complexos por gráficos (Figuras), ao invés de apresentá-los em Quadros extensos;

h) na DISCUSSÃO devem ser discutidos os resultados diante da literatura. Não convém mencionar trabalhos em desenvolvimento ou planos futuros, de modo a evitar uma obrigação do autor e da revista de publicá-los;

i) as CONCLUSÕES devem basear-se somente nos resultados apresentados no trabalho;

j) Agradecimentos devem ser sucintos e não devem aparecer no texto ou em notas de rodapé;

k) a Lista de REFERÊNCIAS, que só incluirá a bibliografia citada no trabalho e a que tenha servido como fonte para consulta indireta, deverá ser ordenada alfabeticamente pelo sobrenome do primeiro autor, registrando-se os nomes de todos os autores, em caixa alta e baixa (colocando as referências em ordem cronológica quando houver mais de dois autores), o título de cada publicação e, abreviado ou por extenso (se tiver dúvida), o nome da revista ou obra, usando as instruções do “Style Manual for Biological Journals” (American Institute for Biological Sciences), o “Bibliographic Guide for Editors and Authors” (American Chemical Society, Washington, DC) e exemplos de fascículos já publicados (www.pvb.com.br).

2. Na elaboração do texto deverão ser atendidas as seguintes normas:

a) os trabalhos devem ser submetidos seguindo o exemplo de apresentação de fascículos recentes da revista e do modelo constante do site sob “Instruções aos Autores” (www.pvb.com.br). A digitalização deve ser na fonte Cambria, corpo 10, entrelinha simples; a página deve ser no formato A4, com 2cm de margens (superior, inferior, esquerda e direita), o texto deve ser corrido e não deve ser formatado em duas colunas, com as legendas das figuras e os Quadros no final (logo após as REFERÊNCIAS). As Figuras (inclusive gráficos) devem ter seus arquivos fornecidos separados do texto. Quando incluídos no texto do trabalho, devem ser introduzidos através da ferramenta “Inserir” do Word; pois imagens copiadas e coladas perdem as informações do programa onde foram geradas, resultando, sempre, em má qualidade;

b) a redação dos trabalhos deve ser concisa, com a linguagem, tanto quanto possível, no passado e impessoal; no texto, os sinais de chamada para notas de rodapé serão números arábicos colocados em sobrescrito após a palavra ou frase que motivou a nota. Essa numeração será contínua por todo o trabalho; as notas serão lançadas ao pé da página em que estiver o respectivo sinal de chamada. Todos os Quadros e todas as Figuras serão mencionados no texto. Estas remissões serão feitas pelos respectivos números e, sempre que possível, na ordem crescente destes. ABSTRACT e RESUMO serão escritos corridamente em um só parágrafo e não deverão conter citações bibliográficas.

c) no rodapé da primeira página deverá constar endereço profissional completo de todos os autores e o e-mail do autor para correspondência, bem como e-mails dos demais autores (para eventualidades e confirmação de endereço para envio do fascículo impresso);

d) siglas e abreviações dos nomes de instituições, ao aparecerem pela primeira vez no trabalho, serão colocadas entre parênteses e precedidas do nome por extenso;

e) citações bibliográficas serão feitas pelo sistema “autor e ano”; trabalhos de até três autores serão citados pelos nomes dos três, e com mais de três, pelo nome do primeiro, seguido de “et al.”, mais o ano; se dois trabalhos não se distinguirem por esses elementos, a diferenciação será feita através do acréscimo de letras minúsculas ao ano, em ambos. Trabalhos não consultados na íntegra pelo(s) autor(es), devem ser diferenciados, colocando-se no final da respectiva referência, “(Resumo)” ou “(Apud Fulano e o ano.)”; a referência do trabalho que serviu de fonte, será incluída na lista uma só vez. A menção de comunicação pessoal e de dados não publicados é feita no texto somente com citação de Nome e Ano, colocando-se na lista das Referências dados adicionais, como a Instituição de origem do(s) autor(es). Nas citações de trabalhos colocados entre parênteses, não se usará vírgula entre o nome do autor e o ano, nem ponto-e-vírgula após cada ano; a separação entre trabalhos, nesse caso, se fará apenas por vírgulas, exemplo: (Christian & Tryphonas 1971, Priester & Haves 1974, Lemos et al. 2004, Krametter-Froetcher et. al. 2007);

f) a Lista das REFERÊNCIAS deverá ser apresentada isenta do uso de caixa alta, com os nomes científicos em itálico (grifo), e sempre em conformidade com o padrão adotado nos últimos fascículos da revista, inclusive quanto à ordenação de seus vários elementos.

3. As Figuras (gráficos, desenhos, mapas ou fotografias) originais devem ser preferencialmente enviadas por via eletrônica. Quando as fotos forem obtidas através de câmeras digitais (com extensão “jpg”), os arquivos deverão ser enviados como obtidos (sem tratamento ou alterações). Quando obtidas em papel ou outro suporte, deverão ser anexadas ao trabalho, mesmo se escaneadas pelo autor. Nesse caso, cada Figura será identificada na margem ou no verso, a traço leve de lápis, pelo respectivo número e o nome do autor; havendo possibilidade de dúvida, deve ser indicada a parte inferior da figura pela palavra “pé”. Os gráficos devem ser produzidos em 2D, com colunas em branco, cinza e preto, sem fundo e sem linhas. A chave das convenções adotadas será incluída preferentemente, na área da Figura; evitar-se-á o uso de título ao alto da figura. Fotografias deverão ser apresentadas preferentemente em preto e branco, em papel brilhante, ou em diapositivos (“slides”). Para evitar danos por grampos, desenhos e fotografias deverão ser colocados em envelope. Na versão online, fotos e gráficos poderão ser publicados em cores; na versão impressa, somente quando a cor for elemento primordial a impressão das figuras poderá ser em cores.

4. As legendas explicativas das Figuras conterão informações suficientes para que estas sejam compreensíveis, (até certo ponto autoexplicativas, com independência do texto) e serão apresentadas no final do trabalho.

5. Os Quadros deverão ser explicativos por si mesmos e colocados no final do texto. Cada um terá seu título completo e será caracterizado por dois traços longos, um acima e outro abaixo do cabeçalho das colunas; entre esses dois traços poderá haver outros mais curtos, para grupamento de colunas. Não há traços verticais. Os sinais de chamada serão alfabéticos, começando, se possível, com “a” em cada Quadro; as notas serão lançadas logo abaixo do Quadro respectivo, do qual serão separadas por um traço curto à esquerda.