

LEONARDO MAGNO DE SOUZA

**ESTUDO DOS BIOMARCADORES CARDÍACOS TROPONINA I E
CK-MB EM CABRAS E OVELHAS ACOMETIDAS POR TOXEMIA
DA PRENHEZ**

GARANHUNS

2019

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

LEONARDO MAGNO DE SOUZA

**ESTUDO DOS BIOMARCADORES CARDÍACOS TROPONINA I E
CK-MB EM CABRAS E OVELHAS ACOMETIDAS POR TOXEMIA
DA PRENHEZ**

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

Orientador: Dr. José Augusto Bastos Afonso.

GARANHUNS

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFRPE
Biblioteca Ariano Suassuna, Garanhuns - PE, Brasil

S729e Souza, Leonardo Magno de

Estudo dos biomarcadores cardíacos troponina I e CK-MB em cabras e ovelhas acometidas por toxemia da prenhez / Leonardo Magno de Souza. - 2019.

80 f. : il.

Orientador(a): José Augusto Bastos Afonso.

Coorientador(a): Carla Lopes de Mendonça

Dissertação (Mestrado em Sanidade e Reprodução de Ruminantes) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Programa de Pós - Graduação em Sanidade e Reprodução de Ruminantes, Garanhuns, BR - PE, 2019.

Inclui referências e anexos

1. Pequenos ruminantes 2. Bioquímica clínica veterinária
3. Distúrbios do metabolismo I. Afonso, José Augusto Bastos, orient.
II. Mendonça, Carla Lopes de, coorient. III. Título

CDD 636.20892015

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

**ESTUDO DOS BIOMARCADORES CARDÍACOS TROPONINA I E
CK-MB EM CABRAS E OVELHAS ACOMETIDAS POR TOXEMIA
DA PRENHEZ**

Dissertação elaborada por
LEONARDO MAGNO DE SOUZA

Aprovada em: 18/02/2019

BANCA EXAMINADORA

Dr. José Augusto Bastos Afonso
Orientador - Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns – UFRPE

Dra. Carla Lopes de Mendonça
Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns – UFRPE

Prof. Dr. Pierre Castro Soares
Departamento de Medicina Veterinária – UFRPE

Dedico este trabalho aos meus pais Leandro José de Souza e Marilene Florentino de Souza pelo exemplo de pessoas que são, e devo toda minha gratidão a eles.

Muito obrigado!

AGRADECIMENTOS

A toda minha família, em especial aos meus pais Leandro José de Souza e Marilene Florentino de Souza, que nunca mediram esforços, apesar de todas as dificuldades, para me apoiar nos estudos e oferecer todos os ensinamentos a mim repassados e meus irmãos Marcos Paulo de Souza, Leandro José de Souza Junior e Luana Dark de Souza;

A minha companheira Regina Nóbrega de Assis, que sempre esteve ao meu lado em todos os momentos desta caminhada, no qual foi possível amadurecer juntos durante este período, sempre com muita força e dedicação e que durante este tempo ainda fomos agraciados por Deus com uma princesinha que está por nascer com o nome de Marina Nóbrega de Souza fruto desta união;

Ao meu orientador José Augusto Bastos Afonso, pela sua dedicação, pelos conhecimentos e sua confiança em mim depositada. Agradeço imensamente pelos conselhos e amizade construída. “sempre podemos colocar uma vírgula no lugar do ponto”;

A todo corpo técnico, servidores e a instituição da Clínica de Bovinos *campus* Garanhuns – Universidade Federal Rural de Pernambuco, pelo apoio e por disponibilizar suas instalações para realização desta pesquisa;

Aos colaboradores diretos deste trabalho Gliere Silmara Leite Soares, Priscilla Araújo, Emanuel F. Oliveira Filho, Daniel Nunes A. Gonçalves, Dr. Cleyton Charles Dantas Carvalho, Professor Pierre Castro Soares, Dra. Carla Lopes de Mendonça;

Aos meus amigos de pós-graduação Rodolpho Rebouças, Uila Almeida, Elizabeth Hortêncio, José Ricardo Barbosa, Rafael Otaviano do Rego, Alexandre Mota, Adony Querubino, Ângela Imperiano, Ana Clara Sarzedas que sempre compartilharam boas ideias e anseios da pós-graduação, além da construção de uma boa amizade;

Aos médicos veterinários residentes da Clínica de Bovinos *campus* Garanhuns-PE pelo apoio nas coletas de materiais para compor esta pesquisa;

Ao meu primo e sua esposa Zenildo Soares de Souza e Jacqueline Luiza França por todo apoio e carinho quando nos acolheram em sua residência nos momentos em que foi necessário passar alguns dias em Recife para realização das análises bioquímicas;

A Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE) pelo auxílio financeiro (Edital APQ/FACEPE – nº 20/2014 processo nº 0282-5.05/15), a CAPES pela concessão da bolsa de estudo;

A todos que contribuíram e foram importantes neste trabalho e foram amigos durante este período;

A Deus principalmente, pois ele é o caminho, a verdade e a vida!

Muito obrigado!!!

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”

Arthur Schopenhauer

RESUMO

A toxemia da prenhez (TP) é uma desordem caracterizada por transtornos no perfil metabólico energético, proteico, mineral e hormonal, com sinais clínicos evidentes, ocorrendo perdas de fetos e matrizes que podem exceder a 80% dos animais acometidos. Em cabras e ovelhas com TP a cetonemia pode atingir até dez vezes a concentração normal no sangue, gerando altas quantidades de radicais livres que exercem ação citotóxica nas membranas dos tecidos alterando sua permeabilidade, reduzindo a ação dos agentes antioxidantes e ocasionando danos ao coração. O objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos do transtorno metabólico provocado pela TP na função do músculo cardíaco, usando biomarcadores cardíacos específicos como Troponina cardíaca I (cTnI), Creatina Quinase banda miocárdica (CK-MB) em cabras e ovelhas acometidas pela enfermidade. Amostras de sangue foram colhidas de cabras (44 amostras) e ovelhas (55 amostras) diagnosticadas com TP. No soro sanguíneo foram determinadas a troponina I, CK-MB, cortisol, insulina, ácidos graxos não esterificados (AGNE), beta-hidroxibutirato (β -OH), frutossamina, colesterol, triglicérides, proteínas totais, albumina, globulina, ureia, creatinina, aspartato aminotransferase (AST), gama-glutamil transferase (GGT), creatina quinase (CK). Foi realizada a determinação plasmática de glicose. Os dados obtidos foram analisados e comparados com grupos de animais sem TP. Na análise estatística foi empregado à análise de variância (ANOVA) e teste *t de Student*, com nível de 5% de significância ($p < 0,05$), utilizando-se o programa computacional MINITAB[®] 18. Foram constatadas maiores concentrações séricas de cTnI em cabras e ovelhas que tiveram TP e vieram a óbito quando comparado ao grupo TP que tiveram alta clínica, e estes diferiram do grupo dos animais sem TP. A concentração sérica de CK-MB nos animais acometidos com TP que vieram a óbito foram maiores em relação ao grupo controle. Também foram observadas alterações do perfil energético nas concentrações de AGNE e β -OH, na atividade enzimática de CK, AST e GGT e nos indicadores hormonais como cortisol e insulina. A utilização destes biomarcadores na rotina clínica pode ser uma boa ferramenta na aplicação do diagnóstico e avaliação prognóstica neste tipo de enfermidade, possibilitando uma melhor intervenção terapêutica e diminuindo as perdas de animais e prejuízos econômicos.

Palavras chaves: biomarcadores cardíacos, bioquímica clínica, cetose, distúrbios metabólicos, pequenos ruminantes.

ABSTRACT

Pregnancy toxemia (TP) is a disorder characterized by metabolic, energetic, proteic, mineral and hormonal disorders, with evident clinical signs, with losses of fetuses and matrices that can exceed 80% of the affected animals. In goats and sheep with TP, ketonemia can reach up to 10 times the normal concentration in the blood, generating high amounts of free radicals that exert cytotoxic action on the membranes of the tissues, altering their permeability, reducing the action of antioxidants and causing damage to the heart. The objective of this study was to evaluate the effects of metabolic disorder caused by PT in cardiac muscle function, using specific cardiac biomarkers such as cardiac troponin I (cTnI), creatine kinase myocardial band (CK-MB) in goats and sheep affected by the disease. Blood samples were collected from goats (44 samples) and sheep (55 samples) diagnosed with TP. In serum, troponin I, CK-MB, cortisol, insulin, non-esterified fatty acids (NEFA), beta-hydroxybutyrate (β -OH), fructosamine, cholesterol, triglycerides, total proteins, albumin, globulin, urea, creatinine, aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transferase (GGT), creatine kinase (CK). Plasma glucose determination was performed. The obtained data were analyzed and compared with groups of animals without TP. Statistical analysis was used to analyze variance (ANOVA) and Student's t-test, with a 5% significance level ($p < 0.05$), using the MINITAB® 18 computer program. cTnI in goats and sheep that had TP and died when compared to the TP group that had clinical discharge, and differed from the group of animals without TP. The serum concentration of CK-MB in the animals affected with TP that died was higher in relation to the control group. Changes in the energy profile were also observed in the concentrations of NEFA and β -OH, in the enzymatic activity of CK, AST and GGT, and in hormonal indicators such as cortisol and insulin. The use of these biomarkers in the clinical routine can be a good tool in the application of diagnosis and prognostic evaluation in this type of disease, enabling a better therapeutic intervention and reducing the losses of animals and economic losses.

Keywords: cardiac biomarkers, clinical biochemistry, ketosis, metabolic disorders, small ruminants.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Média, erro padrão da média (EPM), mediana, máximo, mínimo e nível de significância da concentração sérica de cTnI, CK-MB de ovelhas com TP que receberam alta clínica (n=35), com TP que vieram a óbito (n=18) e sem TP (n=10).....	51
Quadro 2	Média, erro padrão da média e nível de significância da análise de variância de variáveis do perfil bioquímico e hormonal de ovelhas com TP que receberam alta clínica (n=35), com TP que vieram a óbito (n=18) e sem TP (n=10).....	51
Quadro 3	Média, erro padrão da média, mediana, máximo, mínimo e nível de significância das variáveis troponina e CK de cabras com (n=44) e sem (n=10) toxemia da gestação clínica.....	65
Quadro 4	Média, erro padrão da média e nível de significância da análise de variância de variáveis do perfil bioquímico, hormonal e da atividade miocárdica de cabras com (n=44) e sem (n=10) toxemia da gestação clínica.....	65

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 Representação gráfica da relação entre indicadores de lesão cardíaca muscular com enzimas e hormônios de ovelhas com TP, expressas pelas equações de linearidade, coeficiente de Pearson e nível de significância..... 51
- Figura 2 Representação gráfica da relação entre indicadores de lesão cardíaca muscular com enzimas e hormônios de cabras com TP, expressas pelas equações de linearidade, coeficiente de Pearson e nível de significância..... 66

Sumário

1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS	16
2.1. OBJETIVO GERAL	16
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3. REVISÃO DE LITERATURA	17
3.1. ETIOLOGIA	17
3.2. ALTERAÇÕES METABÓLICAS DA TOXEMIA DA PRENHEZ NO PERÍODO DE TRANSIÇÃO	18
3.3. MARCADORES CARDÍACOS	20
3.3.1. Troponina (cTnI)	20
3.3.2. Creatina Quinase Banda Miocárdica (CK-MB)	21
3.3.3. Creatina Quinase (CK)	22
3.4. PERFIL ENERGÉTICO	23
3.4.1. Glicose	24
3.4.2. Ácidos Graxos Não Esterificados (AGNE)	25
3.4.3. Beta-Hidroxibutirato (β -OH)	26
3.4.4. Frutosamina	27
3.4.5. Triglicerídeos	28
3.4.6. Colesterol	29
3.5. PERFIL PROTEICO	30
3.5.1. Proteína Total	30
3.5.2. Albumina	31
3.5.3. Globulinas	32
3.5.4. Ureia	33
3.5.5. Creatinina	33
3.6. PERFIL ENZIMÁTICO	34
3.6.1. Aspartato Aminotransferase (AST)	34
3.6.2. Gama Glutamil Transferase (GGT)	35
3.7. PERFIL HORMONAL	35
3.7.1. Cortisol	35
3.7.2. Insulina	36
REFERÊNCIAS	37
4. ARTIGO CIENTÍFICO	47
ESTUDO DE BIOMARCADORES CARDÍACOS TROPONINA I E CK-MB EM OVELHAS ACOMETIDAS POR TOXEMIA DA PRENHEZ	47
BIOMARCADORES CARDÍACOS cTnI E CK-MB EM CABRAS COM TOXEMIA DA PRENHEZ	61
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	75
6. ANEXOS	76
ANEXO A – Instruções aos autores (Revista Pesquisa Veterinária Brasileira)	76
ANEXO B - Licença da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA)	80

1. INTRODUÇÃO

A toxemia da prenhez (TP) é uma desordem caracterizada por transtornos no perfil metabólico energético, proteico, mineral e hormonal, com sinais clínicos evidentes, ocorrendo perdas de fetos e matrizes que podem exceder a 80% dos animais acometidos (ROOK, 2000, CONSTABLE et al., 2017). Em cabras e ovelhas com TP a cetonemia pode elevar-se até dez vezes a concentração normal no sangue. Estes corpos cetônicos podem gerar altas quantidades de radicais livres que exercem ação citotóxica nas membranas dos tecidos alterando sua permeabilidade, reduzindo a ação dos agentes antioxidantes, podendo ocasionar o comprometimento do funcionamento do coração (THARWAT et al., 2012).

Em humanos a hipercetonemia em pacientes com diabetes acarreta o aumento do estresse oxidativo, gerando espécies reativas de oxigênio que ocasionam lesões cardiovasculares (JAIN et al., 2006). Estes radicais livres também desempenham papel importante nas complicações cardíacas em longo prazo, podendo estar intimamente envolvidos nos mecanismos de dano tecidual em complicações diabéticas (AHMED et al., 2006).

Os biomarcadores são indicadores biológicos de processos, eventos ou condições que ocorram no corpo, podendo indicar estados fisiológicos (crescimento e envelhecimento) ou indicar processos patológicos, como doenças cardíacas. A troponina (cTnI) é um biomarcador de lesão cardíaca altamente sensível e específico, largamente utilizado na medicina humana em pacientes com infarto do miocárdio, septicemia ou lesão traumática miocárdica, sendo utilizada para auxiliar no diagnóstico de afecções cardíacas, como também em fornecer prognósticos precisos. Em animais de grande porte vem sendo utilizada no diagnóstico das lesões cardíacas induzidas experimentalmente, nas situações como miocardite, intoxicação por plantas, lesões da aorta, acidente ofídico, septicemia, babesiose e intoxicação por monensina (MOHAMMED et al., 2010; JESTY, 2012; THARWAT et al., 2012; POLIZOPOULOU et al., 2015).

Apesar da alta especificidade entre as espécies (O'BRIEN et al., 1997), os reagentes de cTnI utilizados em medicina humana foram validados para uso em algumas espécies, como bovinos (GUNES et al., 2005, 2008; TUNCA et al., 2008), ovinos

(TUNCA et al., 2009) e caprinos (KARAPINAR et al., 2016). Cujos resultados foram validados no diagnóstico da degeneração miocárdica em animais domésticos (GUNES et al., 2010).

A Creatina Quinase banda miocárdica (CK-MB), também é um biomarcador cardíaco, utilizada em pacientes humanos com lesões cardíacas. A CK-MB atinge seu limite entre 10 a 24 horas nos sintomas iniciais e diminui após 72 a 96 horas. Em animais com oclusão crônica da artéria coronária esta aumenta significativamente seus níveis, no entanto nem sempre é um bom indicador de doenças do coração, já que a mesma também se eleva em lesões musculares esqueléticas, insuficiência renal e danos nos tecidos após cirurgia (SHARKEY et al., 2001; VOLZ et al., 2012).

Os prejuízos causados pela TP em cabras e ovelhas ocorrem em muitos lugares do mundo, também são descritos vários relatos de sua ocorrência no Agreste Meridional de Pernambuco, alguns fatores têm contribuído para o surgimento desta enfermidade na região, associado às condições climáticas, incluem-se a disponibilidade de dietas com inadequada densidade energética bem como práticas inadequadas de manejo. Há necessidade de implantar novos meios de avaliação prognóstica, baseadas no melhor entendimento dos mecanismos patogênicos desta enfermidade, dando ênfase aos biomarcadores cardíacos e alguns indicadores do perfil energético, proteico, enzimático e hormonal, visando à adoção de medidas terapêuticas adequadas precoces, que podem acarretar melhorias no manejo preventivo e redução das perdas de animais nos rebanhos.

2. OBJETIVOS

2.1.OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos do transtorno metabólico provocado pela TP na função do músculo cardíaco, avaliando os biomarcadores cardíacos específicos, como Troponina I (cTnI), Creatina Quinase (CK-MB) e alguns indicadores enzimático, proteico e hormonal em cabras e ovelhas acometidas pela enfermidade.

2.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Registrar os achados clínicos encontrados com maior frequência em ovelhas e cabras acometidas por TP;

- 2.2.1. Avaliar a lesão do músculo cardíaco, nos animais acometidos pela TP, utilizando biomarcadores específicos como Troponina I (cTnI) e Creatina quinase banda cardíaca (CK-MB);
- 2.2.2. Analisar variáveis do perfil proteico, como proteína total, albumina, globulina, creatinina e ureia;
- 2.2.3. Analisar a atividade sérica das enzimas Creatina quinase (CK), Aspartato aminotransferase (AST) e Gama Glutamiltransferase (GGT);
- 2.2.4. Analisar os indicadores hormonais Cortisol e Insulina;
- 2.2.5. Avaliar a bioquímica clínica sanguínea dos animais acometidos, determinando o perfil energético por meio da determinação da concentração de beta-hidroxibutirato (β -OH), ácidos graxos não-esterificados (AGNEs), glicose, triglicérides, colesterol e frutossamina.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. ETIOLOGIA

A TP é definida como um desequilíbrio multifatorial do metabolismo energético, proteico, mineral e hormonal, em cabras e ovelhas no final da gestação, gerando extensos prejuízos a fisiologia animal (CAMPOS et al., 2010; SANTOS et al., 2011;). A manutenção adequada das concentrações plasmática de glicose é fundamental para a regulação do perfil energético. O ruminante absorve muito pouco o carboidrato da dieta como hexose, devendo estes ser fermentados no rúmen para a obtenção de ácidos graxos de cadeia curta, principalmente o acetato (70%), propionato (20%) e butirato (10%). O suprimento de glicose nos ruminantes é realizado quase integralmente pela gliconeogênese utilizando o propionato e alguns aminoácidos como precursores (CONSTABLE et al., 2017).

Esta enfermidade comumente acomete cabras e ovelhas no terço final da gestação, geralmente com dois ou mais fetos ou fêmeas com características reprodutivas de alta qualidade genética apresentando escore corporal elevado. Ocorre principalmente nos sistemas intensivos de produção, sendo relativamente rara em unidades de pastejo extensivo, visto em casos que haja mudanças climáticas com pouca oferta de alimentos em épocas secas e falhas de manejo, que também podem estar relacionada. É mais frequente em animais mais velhos, obesos, porém, sua ocorrência em animais com baixa condição corporal tem sido relatada, refletindo no aumento do catabolismo do tecido adiposo e de proteínas que fornecem precursores endógenos da glicose, como o glicerol e aminoácidos glicogênicos (AL-QUDAH, 2011; SANTOS et al., 2011; CONSTABLE et al., 2017).

As exigências nutricionais da mãe aumentam na gestação, principalmente no terço final, devido à mobilização de energia para a formação do feto, membranas e fluidos placentários, além do desenvolvimento mamário (CAVALCANTI FILHO et al., 2007). O período mais relevante é denominado de período de transição, caracterizado por três semanas anteriores e posteriores ao parto, é caracterizado pela rápida mudança no metabolismo animal e, particularmente, por queda acentuada no consumo de matéria seca, seguida de lenta recuperação no período pós-parto (RODRIGUES et al., 2007).

Nesta fase na TP ocorre deficiência energética associada ao baixo consumo ocasionando redução na concentração sanguínea de glicose ou ocorre normo ou

hiperglicemia provocada por condição de estresse com elevação dos níveis de cortisol, promovendo a gliconeogênese, associado à ação inibitória da insulina nos receptores periféricos impedindo a glicólise, provocando aumento na concentração de ácidos graxos não-esterificados (AGNE) e do beta-hidroxibutirato no plasma sanguíneo e cetonúria, como resultado da mobilização de gordura corporal (RODRIGUES et al., 2007; ISMAIL et al., 2008; SCHLUMBOHM E HARMEYER, 2008; SOUTO et al., 2013).

De acordo com Constable et al. (2017) a toxemia da prenhez pode ser desencadeada por ampla variabilidade de circunstâncias, podendo ter sua etiologia classificada em: primária; Toxemia da gestação da ovelha gorda; Toxemia da gestação por inanição e Toxemia da gestação secundária.

Os sintomas da TP incluem sinais neurológicos como depressão, apatia, andar cambaleante, tremores, cegueira parcial ou total, bruxismo, além de anorexia, fraqueza, decúbito, edema dos membros podendo evoluir para coma e morte. (AL-QUDAH, 2011; SOUTO et al., 2013). O diagnóstico geralmente é obtido pela detecção do aumento do teor de corpos cetônicos no sangue e urina (CONSTABLE et al., 2017). Outros eventos sistêmicos podem ocorrer como modificações no padrão glicêmico, hipercetonemia, redução dos níveis de cálcio, sódio, potássio, magnésio, assim como alterações da função hepática e renal (CAMPOS et al., 2010; SANTOS et al., 2011; SOUTO et al., 2013).

Segundo Henze et al., (1998) o prognóstico da TP geralmente é muito reservado, mesmo nos casos em que as fêmeas acometidas passam por tratamento intensivo a taxa de mortalidade é de cerca de 40%, enquanto que em aproximadamente 20% dos casos, na forma clínica, ocorre morte dos fetos antes ou imediatamente após o parto.

3.2. ALTERAÇÕES METABÓLICAS DA TOXEMIA DA PREENHEZ NO PERÍODO DE TRANSIÇÃO

A TP é resultante do alto requerimento energético durante a fase final da gestação, com 80% do desenvolvimento fetal ocorrendo nas últimas seis semanas da gestação, com cerca de 30-40% do suprimento de glicose materna sendo utilizada pela unidade feto-placentária (ROOK, 2000). De acordo com Sargison et al., (1994) a demanda por glicose aumenta de acordo com a quantidade de fetos gerados pela fêmea gestante.

A insuficiência de glicose materna é provocada pelo fato de que o transporte placentário de glicose ocorre de maneira independente da insulina, através do transportador de glicose 1 (GLUT1), enquanto a glicose muscular e do tecido adiposo é mediada pelo transportador de glicose 4 (GLUT4) dependente de insulina. A resistência fisiológica à insulina ocorre quando há sensibilidade da fêmea durante o final da gestação, reforçada por déficit na oferta de glicose em animais com toxemia da prenhez. Para compensar a falta de glicose, os triglicerídeos maternos são mobilizados para metabolização, resultando em aumento dos níveis plasmáticos de ácidos graxos não esterificados (AGNE)(ANDERSON et al., 2001).

A elevação na concentração de AGNE retrata a condição clínica provocada pelo transtorno metabólico, ocasionado pela mobilização de gordura para atender maior demanda energética por parte da mãe e dos fetos. O balanço energético negativo de cabras e ovelhas durante o período do peri-parto provoca aumento deste componente na circulação a partir do tecido adiposo para sofrer oxidação no fígado para produção de corpos cetônicos (HARMEYER E SCHLUMBOHM, 2006; BARAKAT et al., 2007; SANTOS et al., 2011).

Esta condição ocasiona aumento na concentração do Beta-hidroxibutirato (B-OH) que pode estar relacionado com a gravidade da doença. Valores acima de 0,7 mmol/L aumenta o potencial para o surgimento dos sinais clínicos (SCHLUMBOHM E HARMEYER, 2004). Al-qudah (2011) encontrou correlação positiva entre as concentrações de B-OH e cortisol sérico, os quais desempenham papel importante na indução da peroxidação lipídica e estresse oxidativos em ovelhas com concentrações elevadas de corpos cetônicos.

O estresse oxidativo foi relatado em várias espécies animais e em humanos com gestação saudável. Este é causado pelo aumento da produção de radicais livres decorrentes do aumento da atividade metabólica durante a gravidez, pelo balanço energético negativo e formação de corpos cetônicos, redução das reservas de antioxidantes durante a gestação e adaptação fisiológica à lactação. Outros mecanismos, incluindo o esgotamento do sistema de defesa antioxidante pela acidose metabólica, e processos inflamatórios agudos ou crônicos, também podem causar estresse oxidativo em animais (CASTILLO et al., 2005; JAIN et al., 2006; AL-QUDAH, 2011).

Os radicais livres mais abundantes em sistemas biológicos são os reativos do oxigênio (ROM) e seus metabólitos, que são formados continuamente como

subprodutos normais do metabolismo celular e, em baixas concentrações, são essenciais para vários processos fisiológicos, como a fosforilação de proteínas, ativação de fatores de transcrição, diferenciação celular, apoptose, maturação de ovócitos, esteroidogênese e imunidade celular contra microrganismos. No entanto, quando produzidos em excesso podem danificar a funcionalidade celular, pois prejudicam os lipídios, proteínas e estrutura do DNA (CELI, 2010).

Segundo Jain (2006) o estresse oxidativo pode influenciar uma resposta inflamatória com disfunção endotelial e desenvolvimento de doenças vasculares, que em longo prazo são semelhantes às complicações observadas em pacientes com diabetes do tipo I e II. Esta condição pode ser monitorada através de biomarcadores e vários métodos que foram desenvolvidos para avaliar esta enfermidade nos ruminantes com o uso de indicadores metabólicos como glicose, B-OH, AGNE, triglicerídeos, colesterol, ureia, creatinina, proteína total albumina e AST (CASTILLO et al., 2005).

3.3.MARCADORES CARDÍACOS

Um biomarcador é definido como um marcador ou indicador de um processo clínico ou de fenótipo. Na ausência de análises mais diretas, os biomarcadores, em graus variados, podem fornecer evidências indiretas para ajudar no rastreamento de determinado diagnóstico, prognóstico e monitoramento de eventos clínicos. Em muitos casos, os biomarcadores podem ser medidos a partir do sangue, evitando assim procedimentos dispendiosos e invasivos. Os biomarcadores tradicionais se enquadram em uma das três categorias: proteína, bioquímica e citogenética. As determinações de marcadores cardíaco sérico desempenham um papel importante no diagnóstico de doenças do miocárdio.(GINSBURG E HAGA, 2006).

3.3.1. Troponina (cTnI)

As troponinas podem ser classificadas em T, I, C e são encontradas no músculo estriado e cardíaco. A troponina I (cTnI) é uma subunidade ligada a tropomiosina e à actina nos filamentos de fibras musculares estriadas, esta é uma das três isoformas da troponina que se conhece exclusivamente no músculo cardíaco. Em ovinos sua concentração eleva-se após lesão aguda do miocárdio devido ao extravasamento das células miocárdicas danificadas (TUNCA et al., 2008). Em Humanos ao contrário dos

níveis de troponina I, os níveis de troponina T podem ser elevados em pacientes com doença renal, polimiosite ou dermatomiosite (SCIRICA E MORROW, 2004).

A homologia existente na sequência de aminoácidos entre humanos e animais e a reatividade tecidual de várias espécies revelou que a cTnI pode ser usada em diferentes espécies (O'BRIEN et al., 1997). A troponina cardíaca circulante I (cTnI) é o biomarcador cardíaco mais importante, o "padrão-ouro" para o diagnóstico não invasivo de lesão miocárdica na espécie humana, cães e gatos. Em bovinos, equinos, caprinos e ovinos saudáveis seus níveis são muito baixo ou não detectáveis nessas espécies. (THARWAT et al., 2012).

A janela de diagnóstico é ampla, embora a meia vida biológica das troponinas seja relativamente curta (cTnT-120 min, cTnI-90 min), o intervalo de tempo de diagnóstico é excepcionalmente largo, variando de algumas horas a 10-14 dias após o episódio agudo provocado pela lesão do miocárdio. As medições das troponinas cardíacas representam um avanço definitivo no diagnóstico bioquímico do dano miocárdico e um grande esforço foi feito para destacar a utilidade clínica das troponinas em pacientes com estas síndromes coronariana aguda (ADAMCOVA, 2003)

Em pesquisa desenvolvida por Tharwat et al. (2012), comparando valores médios de cTnI de cabras com TP, cabras saudáveis com parto normal e cabras com partos prolongados, encontraram em cabras com TP a cTnI significativamente elevada aos demais, obtendo-se valor médio de 0,852 ng/mL, enquanto no grupo de cabras com parto prolongado a média foi de 0.03 ng/mL e no grupo de animais saudáveis com parto normal os valores foram indetectáveis ao longo da gestação.

3.3.2. Creatina Quinase Banda Miocárdica (CK-MB)

Creatina quinase banda miocárdica (CK-MB) é outro biomarcador cardíaco, a isoenzima de CK são dímeros compostos de subunidades do músculo (M) ou cérebro (B). CK-MB é mais específica no músculo cardíaco e está em baixas concentrações em outros tecidos (ABRAMOV et al., 1996). Esta enzima tem sido utilizada para reportar o seu aumento após o exercícios, sua variação ocorre de acordo com a intensidade do trabalho físico (RAHNAMA et al., 2011). Em humanos com dor torácica o nível de CK-MB atinge seu pico entre 10 e 24 horas após o início dos sintomas, reduzindo para

valores normais em cerca de 72 a 96 horas (THARWAT et al., 2012; VOLZ et al., 2012).

A lesão do miocárdio foi anteriormente difícil de detectar, pois a isoenzima de CK-MB não é suficientemente específica para detectar danos nas células do miocárdio (BOCCARA et al., 2000). Em humanos, a CK-MB não é um indicador confiável de lesão cardíaca durante a gravidez, especialmente durante o parto e puerpério precoce (ABRAMOV et al., 1996).

A CK-MB é encontrada em uma grande variedade de tecidos, incluindo o músculo esquelético, músculo liso vascular, cérebro, útero e placenta. Durante o estágio inicial da miocardite, os níveis de CK-MB estavam dentro dos valores normais, sendo considerado de baixa precisão diagnóstica em distúrbios cardíacos e não cardíacos (ABRAMOV et al., 1996).

No estudo para comparar valores de CK-MB em cabras com parto normal, cabras com parto prolongado e cabras com toxemia da prenhez não revelaram diferenças significativas. A ligeira elevação dos níveis de CK-MB nas cabras com parto prolongado foi provavelmente o resultado da liberação dessas proteínas do útero e da placenta na circulação durante as intensas contrações uterinas e a avaria celular que ocorrem normalmente durante o trabalho de parto (THARWAT et al., 2012).

3.3.3. Creatina Quinase (CK)

A atividade de CK está presente em maior concentração no músculo esquelético seguido do músculo cardíaco, diafragma, músculo liso e cérebro. Na maioria das espécies a quantidade é duas a quatro vezes maiores no músculo esquelético do que no músculo cardíaco, com exceção dos gatos, sendo quase igual. No tecido cerebral sua atividade é de aproximadamente 10% da quantidade encontrada no músculo esquelético. A meia-vida da atividade de CK no sangue é relativamente curta em todas espécies, em ovelhas é de aproximadamente 2 horas, e nos bovinos em torno de 8 horas (KANEKO et al., 2008).

O útero propicia altas concentrações de CK devido suas demandas metabólicas, especialmente na placenta e endométrio. A maior concentração é percebida no momento

do parto, e no tecido uterino de vacas gestantes quando comparadas com vacas vazias (SATTLER; FURLL, 2004).

A atividade sérica enzimática de CK foi aumentada em casos naturais de ovelhas acometidas por TP, em 26 ovelhas que vieram a óbito existiu grande elevação nas concentrações da enzima, quando comparadas com o grupo de ovelhas acometidas por TP e tiveram alta clínica (SANTOS et al. 2011). Em espécies domésticas, a atividade CK é usada principalmente como marcador de lesão do músculo esquelético associado ao trauma, miopatias nutricionais, lesões musculares induzidas pelo exercício ou miopatias congênitas (KANEKO et al., 2008).

3.4.PERFIL ENERGÉTICO

O metabolismo energético é influenciado pelas alterações endócrinas, diminuição no consumo de alimentos e aumento da demanda por nutrientes, promovendo a mobilização de tecido adiposo quando o animal se encontra no balanço energético negativo (BEN). O fígado é o órgão responsável pela identificação de necessidades nutricionais em todos os tecidos e atua ajustando o seu metabolismo para atender a demanda, entretanto, a ocorrência de mudanças metabólicas hepática acarretarão modificações nos componentes dos fluidos circulantes (ALVARENGA et al., 2015).

O aumento na lipólise disponibilizam os ácidos graxos de cadeia longa em taxas que excedem a capacidade dos hepatócitos em produzir e exportar os triglicerídeos ou de oxidá-los, como resultado, os ácidos graxos são desviados para produção de corpos cetônicos (THRALL et al., 2015). Dois parâmetros metabólicos séricos são importantes ferramentas clínicas para medição do status nutricional e da adaptação ao BEN, são eles os ácidos graxos não-esterificados (AGNE) e o β - hidroxibutirato (B-OH) (FRIGOTTO et al., 2009).

Na TP ocorre uma acentuada elevação de B-OH e AGNEs em cabras e ovelhas como resposta a maior demanda de substratos endógenos para a produção de energia durante a gestação em virtude da lipólise que acontece durante o estado de balanço energético negativo elevado (CAL et al., 2009; SOUTO et al., 2013).

3.4.1. Glicose

A concentração de glicose sanguínea depende de ampla variedade de fatores, sendo sua concentração uma resultante de equilíbrio entre as taxas de entrada e remoção de glicose circulante (KANEKO et al., 2008). A glicose é o metabólito mais importante para o crescimento fetal e placentário, nos ruminantes a capacidade de fornecer glicose a partir da dieta é dificultada, porque cerca de 70 a 75% do carboidrato dietético é convertido no rúmen em produtos não produtivos, sendo que a fração restante fornece 40 a 60% da glicose circulante através do proprionato. Durante o BEN com aumento da demanda de glicose, seu fornecimento passa a ser a partir do glicerol liberado pelo tecido adiposo, fornecendo até 23% da glicose circulante (SCHLUMBOHM E HARMEYER, 2004).

Nas ovelhas, a glicose é a principal fonte para o metabolismo oxidativo placentário, fetal e síntese tecidual. Cerca de 30 a 50% da produção de glicose materna no final da gestação é absorvida pelos tecidos uterinos e fetais, e 50-70% desta quantidade é utilizada pela unidade útero-placenta (SCHLUMBOHM E HARMEYER, 2008).

O fígado é o órgão responsável pela identificação de necessidades nutricionais de todos os tecidos do organismo e atua ajustando o seu metabolismo para atender a demanda (DRACKLEY et al., 2005). O sistema de transporte de glicose (GLUT-4) através da membrana é limitado nos tecidos periféricos (músculo e adiposo) que são dependentes de insulina. No entanto, no fígado, a glicose move-se livremente através da membrana plasmática (KANEKO et al., 2008).

De acordo com Araujo et al., (2014), durante a gestação em ovelhas, os valores de glicemia permaneceram dentro dos valores normais para espécie. No momento do parto estas concentrações se elevaram para fêmeas gestantes de um ou mais fetos, e permaneceram com valores normais em fêmeas que não estavam prenhes.

Souto et al., (2013) encontraram três estados glicêmicos (hipoglicemia, normoglicemia e hiperglicemia) em cabras acometidas com toxemia da prenhez, constatando ainda que 60% dos animais que vieram a óbito estavam hiperglicêmicos, ainda reportaram a importância da análise do perfil glicêmico nos últimos dias da gestação, considerando a glicemia em cabras com toxemia da prenhez um bom

indicador da viabilidade fetal e fator determinante para adoção de medidas terapêuticas como a administração de glicose parenteral.

3.4.2. Ácidos Graxos Não Esterificados (AGNE)

Ácidos graxos não esterificados são também denominados de ácidos graxos livres, estes podem ser obtidos da dieta ou podem ser sintetizados. Nos ruminantes os adipócitos são os locais primários para a formação dos ácidos graxos, sendo estes uma fonte de energia importante para os tecidos periféricos (GONZÁLEZ et al., 2009).

A liberação de ácidos graxos do tecido adiposo é feita na forma de AGNE, sua concentração no sangue reflete o grau de mobilização de triglicerídeos do tecido adiposo. Portanto, à medida que o balanço energético negativo aumenta, mais AGNE são liberados da gordura corporal acarretando aumento de sua concentração no sangue (DRACKLEY et al., 2005).

Quando ocorre o aumento da concentração de AGNE no sangue próximo ao parto, sua absorção hepática também aumenta, podendo estes serem metabolizados no fígado e produzir dióxido de carbono para produção de energia hepática, ou formar corpos cetônicos que são liberados na corrente sanguínea e serve como energia para outros tecidos, ou ainda ser reconvertidos em triglicerídeos (DRACKLEY et al., 2005; GROSS et al., 2011). A remoção destes triglicerídeos do fígado requer síntese e secreção de lipoproteínas de baixa densidade, principais transportadoras de triglicerídeos no sangue (HERDT, 2000a).

De acordo com Khan e Ludri (2002) e Araujo et al. (2014) as concentrações de AGNE em cabras e ovelhas em gestação são maiores que em cabras não gestante, essa elevação ocorre à medida que o feto se desenvolve principalmente no momento próximo ao parto. Segundo Santos et al. (2011) e Souto et al. (2013), o aumento das concentrações de AGNE em cabras e ovelhas com toxemia da prenhez deu-se em virtude da lipólise que aconteceu durante o BEN, em função do aumento da demanda energética nas últimas semanas de gestação, onde ocorre o rápido crescimento dos fetos.

3.4.3. Beta-Hidroxibutirato (β -OH)

Os corpos cetônicos, beta-hidroxibutirato (β -OH) e acetoacetato, são produtos fisiológicos do metabolismo de glicídeos e lipídeos de ruminantes. Seus precursores são as gorduras e os ácidos graxos da dieta, bem como os depósitos de gordura do animal. O ácido butírico da dieta é transformado no epitélio dos pré-estômagos, via acetoacetato, em β -OH, sendo este o principal corpo cetônico do sangue do ruminante. Os ácidos graxos de cadeia longa, produzidos na mobilização de reservas de gordura, são convertidos no fígado em acetoacetato e depois em β -OH, o qual pode ser utilizado como fonte de energia. Desta forma a cetose é produzida quando a produção de corpos cetônicos é maior que a sua utilização, quando existe um déficit de energia, em decorrência da alta demanda de glicose (WITTEWER, 2000).

Na ausência de glicose, os corpos de cetônicos produzidos a partir de catabolismo da gordura e proteína aumentam de condições normais (0,7 mmol/L) até diferentes níveis e condição patológica. Portanto, a compreensão dos valores normais seria o índice útil na determinação dos aspectos fisiológicos em cabras e ovelhas não gestantes ou gestantes (RAMIN et al., 2005). Os níveis de beta-hidroxibutirato na TP, corpo cetônico mais importante, pode chegar a 100 mg/dL (9,6 mmol/L) (GONZÁLEZ, 2000).

A medição da concentração sérica de β -OH pode servir como um método útil para monitorar o estado energético de cabras e ovelhas gestantes. As concentrações de β -OH tendem a ser mais elevadas durante a gestação e a lactação, do que durante o estado de não-prenhez e não lactante (RAOOFI et al., 2013).

Nos casos onde há um jejum prolongado e de grande demanda metabólica de energia pode ocorrer uma hiperprodução de corpos cetônicos devido a uma depleção total de intermediários do ciclo de Krebs como o oxaloacetato. Os corpos cetônicos em excesso podem não ser utilizados pelos tecidos com a mesma velocidade com que são produzidos e se acumulam no sangue causando quadro de acetonemia ou cetoacidose metabólica (CORRÊA et al., 2010).

De acordo com Santos et al. (2011), os resultados elevados de β -OH em ovelhas são justificados por uma deficiência na produção e uso da glicose, que cria um sinal lipolítico, e a partir dos tecidos adiposos aumenta a liberação de ácidos graxos não

esterificados (AGNE) no sangue, estimulando o mecanismo de oxidação pelo fígado à produção de corpos cetônicos. Este aumento sanguíneo na concentração de β -OH (hipercetonemia) está relacionado com a gravidade da doença, como verificado nas ovelhas acometidas. Como regra para o β -OH, alguns autores consideram que em rebanhos quando os níveis excedem 0,76 mmol/L, o potencial para o surgimento dos casos subclínicos e clínicos de toxemia da prenhez eleva-se (MOGHADDAM; HASSANPOUR, 2008; SOUTO et al., 2017).

Segundo Souto et al., (2013) a elevação do β -OH, reafirma a 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. Harmeyer e Schlumbohm, (2006) afirmam que a hipercetonemia verificada é uma característica comum da doença em cabras, esta condição não representa apenas um sinal da enfermidade, mas atua de maneira multifuncional em promover o desenvolvimento da toxemia da prenhez.

3.4.4. Frutosamina

Esta nomenclatura é empregada a qualquer proteína glicosilada (ligada a um carboidrato). A glicose se combina com grupos aminas da albumina e de outras proteínas do sangue, e após uma série de reações químicas origina um composto estável denominado frutosamina. Em casos de hiperglicemia a concentração de frutosamina tende a ser maior. O teor sérico ou plasmático de frutosamina representa bom indicador da concentração sanguínea de glicose que havia uma a duas semanas antes do exame (com base na meia vida das proteínas componentes desse complexo). A frutosamina fornece informação mais confiável a respeito do metabolismo da glicose, por período mais longo, do que a concentração de glicose, que revela apenas uma condição momentânea (THRALL et al., 2015).

O nível de frutosamina sérica reflete a concentração média de glicose no sangue durante as duas semanas anteriores e a meia-vida das proteínas do sangue, e não está sujeita a alterações devido à hiperglicemia transitória. Dados relativos ao uso de concentrações de frutosamina como parte do perfil metabólico já existe em ruminantes (FILIPOVIC et al., 2011).

A utilização de produtos de glicação de proteínas do sangue foi proposta como uma possível parte do perfil metabólico em animais domésticos. também estabeleceram uma ligação entre hipoglicemia prolongada e menores concentrações de frutossamina sérica em ovelhas durante a toxemia de gestação (ENEMARK et al., 2004). A principal proteína envolvida na glicação em humanos é a albumina, onde 1,4-16.0% de moléculas de albumina são glicadas e aproximadamente 80% de frutossamina é a albumina glicada. A proteína favorecida para a glicação em animais domésticos não foi estabelecida (MEGAHED et al., 2018).

Santos et al. (2011) encontraram o valor elevado da frutossamina em casos naturais de toxemia da prenhez em ovelhas, isto pode ser justificado como consequência do quadro de hiperglicemia observado em 46,9% dos animais e aos valores da albumina que se encontravam dentro da faixa de normalidade para a espécie. Os níveis de frutossamina aumentam numa prolongada hiperglicemia, condição esta que provavelmente tenha ocorrido com as ovelhas acometidas neste estudo, ou prolongada hiperproteinemia, mas podem reduzir numa condição inversa.

3.4.5. Triglicerídeos

Os triglicerídeos (TG) são lipídeos formados pela esterificação de ácidos graxos de cadeia longa com uma molécula de glicerol. Sua síntese ocorre nas células da mucosa intestinal, adipócitos, hepatócitos, células epiteliais das glândulas mamárias e nos rins (THRALL et al., 2015).

Os TG formados pelos enterócitos são denominados TG exógeno, pois são dependentes da disponibilidade de ácidos graxos da dieta e são transportados pelos vasos linfáticos sob a forma de quilomícrons. Já os TG sintetizados pelo fígado são classificados como TG endógenos, estes são transportados no sangue como lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) (GONZÁLEZ E SILVA, 2008). O catabolismo dos TG é realizado por lipases especializadas, as principais são a lipase pancreática essencial na digestão de TG nos intestinos e a hepática na superfície dos hepatócitos endoteliais (KANEKO, 2008).

Condições pró inflamatórias mediadas por citocinas inflamatórias podem alterar o metabolismo lipídico, na resposta à endotoxinas há mudanças nos lipídeos e

lipoproteínas séricas caracterizadas como aumento da circulação de ácidos graxos de cadeia longa (AGCL), TG e VLDL. Essa elevação ocorre devido à estimulação da lipólise pelos adipócitos e síntese de AGCL associados à redução de oxidação dos ácidos graxos resultando no aumento da síntese de TG e VLDL. Além disso, a metabolização dos TG fica depreciada pela diminuição da atividade da lipoproteína lipase e redução de lipoproteína E que prejudica a remoção das lipoproteínas do sangue mediada por receptor (THRALL et al., 2015).

A insulina é um importante regulador da síntese de TG pelos adipócitos por estimular a atividade da lipoproteína lipase e incrementar a captação de glicose, aumentando a expressão do transportador de glicose GLUT-4 nas membranas, aumentando assim, a disponibilidade intracelular de glicose para síntese do glicerol-3-fosfato (RADIN, 2015).

Com relação as concentração de triglicerídeos em ovelhas com toxemia da prenhez, segundo Van Saun (2000) e Santos et al. (2011), os valores se mantiveram dentro da normalidade para a espécie. Na espécie caprina, em cabras com toxemia da prenhez, Barakat et al., (2007), relataram valores baixos de triglicerídeos e fosfolipídios e concluíram que são resultados da redução do apetite nos animais com hiperce-tonemia.

3.4.6. Colesterol

O colesterol é um lipídio que atua no organismo como precursor de hormônios esteroidais, vitamina D, ácidos biliares e é constituinte da estrutura de membranas celulares e micelas. Como o colesterol não é sintetizado por plantas ou microrganismos o fígado é o principal órgão de síntese para os herbívoros exportando-o sob a forma de colesterol ou éster de colesterol e transportado no plasma como parte das lipoproteínas (GONZÁLEZ; SILVA, 2008; KANEKO, 2008; THRALL et al., 2015).

A bile é a principal via de excreção do colesterol, portanto qualquer anormalidade no fluxo biliar pode causar elevação na concentração sérica de colesterol. Da mesma forma, por ser o fígado a principal via de síntese de colesterol alguns casos de insuficiência hepática podem resultar em menores concentrações sanguíneas de colesterol. A hipocolesterolemia é associada a casos de insuficiência hepática, já a hipercolesterolemia é relacionada à colestase, no entanto casos de insuficiência hepática não apresentam alterações nos níveis de colesterol (ALLISON, 2015b; RADIN, 2015)

A hipercolesterolemia também pode ocorrer em resposta à endotoxemia, este processo ocorre pela diminuição de excreção biliar de colesterol bem como pela redução da captação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) secundária a *down regulation* dos receptores de LDL. No entanto, pode haver uma reação de fase aguda negativa mediada por citocinas pró inflamatórias em que os pacientes podem desenvolver hipocolesterolemia decorrente da diminuição da síntese hepática de colesterol (THRALL et al., 2015).

De acordo com Van Saun (2000) as concentrações em ovelhas acometidas por toxemia da prenhez geralmente é baixa, sugerindo que as ovelhas que se aproximam do parto estão em balanço energético negativo, e está ocorrendo mobilização de gordura corporal a partir do tecido adiposo. Os ácidos graxos não esterificados são absorvidos pelo fígado onde podem ser exportados como gorduras em lipoproteínas de baixa densidade (VLDL) ou parcialmente metabolizados como corpos de cetônicos. A baixa concentração de colesterol sugere ainda o comprometimento da capacidade do fígado em exportar gordura como VLDL, induzindo seu acúmulo nos hepatócitos. Essas mudanças metabólicas, em conjunção com o aumento da prevalência do escore de condição corporal elevada (> 3+) para ovelhas gestantes sugeriu um potencial de alto risco para problemas contínuos com toxemia de prenhez em ovelhas.

No trabalho realizado por Santos et al. (2011) apesar dos valores obtidos para o colesterol encontrarem-se dentro do limite inferior da normalidade para a espécie ovina, houve uma tendência em ocorrer uma redução na concentração desta variável nos animais acometidos, sugerindo que a habilidade do fígado de secretar este composto no sangue como lipoproteína (VLDL) está comprometida, induzindo desta maneira o acúmulo de gordura hepática.

3.5.PERFIL PROTEICO

3.5.1. Proteína Total

A proteína é o componente mais abundante do plasma, compõe a base estrutural de células, órgãos e tecidos, exercendo diversas funções no organismo animal como, manutenção da pressão osmótica, catabolismo de reações bioquímicas, manutenção do equilíbrio ácido básico, regulação hormonal, coagulação sanguínea, resposta

imunológica, além de serem nutritivas, são transportadoras e carreadoras da maioria dos constituintes do plasma. A proteína total é constituída principalmente pela albumina e as globulinas, sendo as variações nos níveis da proteína total associadas às alterações destas proteínas (KANEKO, 2008; ALLISON, 2015).

As substâncias que mais provavelmente interferem de modo relevante incluem as lipoproteínas, colesterol, ureia e glicose. A elevação marcante dos níveis de colesterol não ocasiona lipemia visível, mas pode acarretar um falso aumento no teor de proteína. Uma falsa elevação no teor de proteína total pode ocorrer quando o teor de ureia for de 300 mg/dL ou a concentração de glicose for de 700 mg/dL, assim como a administração de soluções coloides. A hiperbilirrubinemia e hemólise não interferem no valor da proteína total do soro (ALLISON, 2015b).

As proteínas séricas são os indicadores bioquímicos mais comuns, mensuradas rotineiramente para o diagnóstico ou monitoramento de doenças; as alterações de suas concentrações e padrões, embora não específicos, podem ser de significância diagnóstica em doenças inflamatórias, infecciosas e metabólicas (YARIM E CIFTCI, 2009).

Santos et al., (2011) e Souto et al., (2013) encontraram valores elevados da proteína total sérica em ovelhas e cabras acometidas por toxemia da prenhez, esta elevação pode ser justificada pela alteração em função dos diferentes graus de desidratação encontrados nos animais acometidos, condição esta observada nas ovelhas com TP. De acordo com os achados relatados por Yarim e Ciftci, (2009) em ovelhas acometidas com a doença, observou-se diminuição na concentração proteica e concluíram que esta modificação ocorreu pelo comprometimento da função hepática, em função da redução da síntese da albumina.

3.5.2. Albumina

A albumina é a proteína mais abundante no plasma, com cerca de 50% do total de proteínas. Tem um peso molecular aproximado de 66 kD. A sua síntese ocorre no fígado e contribui em 80% da osmolaridade do plasma sanguíneo, constituindo também uma importante reserva proteica, assim como um transportador de ácidos graxos livres, aminoácidos, metais, cálcio, hormônios e bilirrubina. A albumina também tem função

importante na regulação do pH sanguíneo, atuando como ânion. A concentração de albumina é afetada pelo funcionamento hepático, a disponibilidade de proteínas na dieta, o equilíbrio hidroeletrolítico e por perdas da proteína em algumas doenças. A única causa de aumento da albumina plasmática (hiperalbuminemia) é a desidratação (GONZÁLEZ E SILVA, 2008).

A concentração da albumina plasmática pode diminuir (hipoalbuminemia) em várias situações como dano hepático crônico, déficit alimentar de fontes proteicas, níveis de albumina diminuídos, juntamente com diminuição de ureia, indicam deficiência proteica, níveis altos ou normais de ureia e albumina baixa acompanhados de enzimas elevadas, indicam falha hepática. Pode ter perda de albumina em parasitismos, devido à saída de proteínas pelo intestino ou em doença renal, síndrome de má absorção, catabolismo aumentado da albumina, como consequência de déficit energético e hemorragias (GONZÁLEZ E SILVA, 2008).

A diminuição da concentração de albumina sérica e da relação Albumina/Globulinas em ovelhas com toxemia da prenhez, também pode ser explicada por insuficiência hepática e renal resultante da patogenia da doença. Conforme evidenciado as concentrações de albumina sérica foi significativamente mais baixa que as encontradas no grupo controle com ovelhas prenhes saudáveis (YARIM E CIFTCI, 2009).

3.5.3. Globulinas

A determinação do teor de globulinas geralmente não é mensurada, mas sim calculada, é resultante da diferença entre a albumina e a proteína total. A globulina é composta por vários tipos de proteínas com estrutura capaz de migrar em grupo, em campo elétrico ou precipitar como grandes grupos de proteínas identificáveis como α , β e γ globulinas (KANEKO, 2008; ALLISON, 2015).

Estas podem ser determinadas por meio do fracionamento eletroforético das proteínas do soro sanguíneo. As concentrações obtidas por este método não são necessariamente iguais a aquelas obtidas por espectrofotometria, podendo o resultado variar de acordo com a espécie animal e do tipo de gel utilizado (ALLISON, 2015b).

Segundo Souto et al., (2013), os resultados laboratoriais de cabras com toxemia da prenhez revelaram valores dentro da normalidade para globulinas, resultante da diferença entre a albumina e a proteína total. Para Macedo et al., (2017), na avaliação do

proteínograma de ovelhas acometidas por TP, observou-se que as imunoglobulinas estiveram pouco aumentadas e dentro dos valores de normalidade para a espécie.

3.5.4. Ureia

A produção de ureia é realizada nos hepatócitos a partir da amônia gerada do catabolismo dos aminoácidos e da sua reciclagem no rúmen. Na maioria dos animais os níveis de ureia servem como indicador de funcionamento renal, no entanto, a concentração de ureia pode ser afetada por fatores extra renais como ingestão elevada de proteínas e jejum prolongado, além da reciclagem de ureia no caso dos ruminantes, tornando necessária a determinação em paralelo da creatinina, proteína e densidade urinária para a análise mais fidedigna da função renal (GONZÁLEZ E SILVA, 2008).

Sua excreção é realizada por filtração glomerular e cerca de 60% é eliminada na urina, e em menor proporção pelo intestino e pelo leite, nos ruminantes a ureia entra no rúmen via saliva ou sangue e é degradada em amônia. Em casos de diminuição da filtração glomerular há maior retenção de ureia e conseqüentemente, aumento de sua concentração sanguínea, a redução dos níveis de ureia ocorre devido à diminuição de sua síntese como nos casos de insuficiência hepática, cirrose, shunt portossistêmico, redução de ingestão de proteína e hipoproteinemia (GONZÁLEZ E SILVA, 2008).

Em um estudo elaborado por West (1996) a ureia do soro em ovelhas gestantes foi maior do que nas ovelhas não gestantes e lactantes, foi observado também em ovelhas que foram induzidas a toxemia da prenhez um aumento significativo nos valores desta variável, que retornou aos valores de referência logo na primeira semana da lactação. A elevação nos valores da creatinina e ureia são consideradas um quadro de azotemia e foi relatado em cabras e ovelhas com toxemia da prenhez em diferentes intensidades, revelando mau funcionamento renal, sendo o catabolismo proteico responsável pela elevação nos valores destes indicadores da função renal (ANDREWS et al., 1996; BARAKAT et al., 2007; SANTOS et al., 2011).

3.5.5. Creatinina

A creatinina é sintetizada a partir do metabolismo de creatina e fosfocreatina muscular, sua concentração sanguínea não é afetada pela dieta, idade e sexo. É excretada por via renal através dos glomérulos sem reabsorção tubular. Tornando os

níveis desse composto nitrogenado mais fidedigno à funcionalidade renal. A elevação da creatinina no soro está associada à diminuição do fluxo sanguíneo, da filtração glomerular, ruptura e/ou obstrução do trato urinário e atividade muscular intensa ou prolongada. Entre as causas da diminuição dos níveis de creatinina no plasma são consideradas hidratação excessiva, insuficiência hepática e doenças musculares degenerativas (GONZÁLEZ E SILVA, 2008).

De acordo com Santos et al., (2011) a função renal pode estar prejudicada na toxemia da prenhez devido à infiltração excessiva de gordura no epitélio tubular acarretando modificações estruturais glomerulares, provocando uma degeneração dos rins em ovelhas com esta doença. Teores elevados de creatinina e de ureia são indicativos de um quadro de insuficiência renal, que pode ser severo no estágio terminal e está associado com o prognóstico reservado, como foi observado no grupo das ovelhas que morreram neste estudo.

3.6.PERFIL ENZIMÁTICO

3.6.1. Aspartato Aminotransferase (AST)

Anteriormente conhecida como transaminase glutâmico-oxaloacética (GOT), AST é uma enzima citoplasmática e mitocondrial e tem sua atividade relativamente alta e em quantidades similares no fígado e no músculo (esquelético e cardíaco), podendo variar entre as espécies. É usado rotineiramente na medicina de animais de produção como triagem para lesões em ambos os órgãos, tem sua meia vida em bovinos com leve hepatotoxicidade de aproximadamente um dia e sua especificidade nesta espécie apresentando lipidose hepática é de 94% (FRANCISCATO et al., 2006; KANEKO et al., 2008; THRALL et al., 2015).

De acordo com Santos et al., (2011), avaliando casos naturais de ovinos com toxemia da prenhez, observou elevação da dos níveis de AST no soro sanguíneo, com diferença estatística entre grupo com toxemia da prenhez que tiveram alta clínica e o grupo de animais que veio a óbito com a mesma enfermidade. Quando ocorre infiltração gordurosa no fígado, o mesmo sofre uma lesão dos hepatócitos e as enzimas indicadoras de injúria como AST têm sua atividade aumentada no soro (GONZÁLEZ et al., 2009).

O principal problema da AST na lesão dos hepatócitos é a sua baixa especificidade, o aumento da atividade desta enzima no sangue pode ser decorrente não apenas dos hepatócitos, mas também da lesão muscular. Esse problema pode ser minimizado pela determinação de uma enzima músculo-específica. Após a lesão muscular a atividade de AST eleva-se lentamente, seu maior limite ocorre aproximadamente entre 24-36 horas após a lesão cessar (THRALL et al., 2015).

3.6.2. Gama Glutamil Transferase (GGT)

Esta enzima também é conhecida como gama glutamil transpeptidase. Encontra-se como enzima associada às membranas, mas também está no citosol, especialmente nos epitélios dos dutos biliares e renais, embora possa ser encontrada no pâncreas e no intestino delgado, mas somente aquela de origem hepática é normalmente encontrada no plasma, pois a de origem renal é excretada na urina (GONZÁLEZ E SILVA, 2008).

A Gama glutamil transferase é considerada enzima de indução, no entanto, a lesão hepática aguda pode provocar aumento imediato da atividade sérica desta enzima, possivelmente por causa da liberação de fragmentos de membrana que contêm GGT. De acordo com Santos et al., (2011), em casos de ovelhas naturalmente acometidas por toxemia da prenhez, a atividade sérica de GGT encontrou-se elevada.

Na gestação gemelar em ovelhas a atividade sérica da GGT pode exceder os de ovelhas que possuem apenas um feto. A elevação na atividade sérica desta enzima, no período próximo ao parto e no início da lactação, caracteriza lesão no tecido hepático e está relacionada com a infiltração gordurosa desencadeada pela lipomobilização (GONZÁLEZ et al., 2011a).

3.7.PERFIL HORMONAL

3.7.1. Cortisol

O cortisol é considerado o glicocorticoide mais importante, este hormônio é sintetizado pelo córtex da adrenal e sua principal função é estabelecer o controle do metabolismo, em particular, da gliconeogênese hepática. Este atua de maneira oposta a insulina, enquanto esta permite aos tecidos utilizar a glicose, mesmo em baixas

concentrações sanguíneas, o cortisol diminui a habilidade tecidual para utilizar a glicose (FIRAT E ÖZPINAR, 2002).

Os esteroides supra-renais são elaborados e liberados por esta glândula para o sangue na forma livre, entretanto, são rapidamente ligados a proteínas no sangue, sendo a forma livre a ativa. A meia-vida deste hormônio é cerca de 80 minutos, as células hepáticas metabolizam o cortisol irreversivelmente em produtos de excreção (EILER, 2006).

Em pesquisa concluída por FORD et al. (1990), em ovelhas com toxemia da prenhez, revelaram aumento nas concentrações de cortisol, atribuindo esse aumento a elevação na produção pela adrenal ou pela incapacidade do fígado em excretar este hormônio.

Souto et al. (2013), relataram que em cabras com TP 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. Este efeito inibitório sobre a utilização da glicose pode ser aumentado sob condições de severa insuficiência de insulina, com isso, 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

3.7.2. Insulina

A insulina é secretada pelas células β das ilhotas pancreáticas, esta reduz a concentração sanguínea de glicose por causar aumento da absorção da glicose pelo fígado, musculatura esquelética e tecido adiposo, por inibir a gliconeogênese hepática e promover a estocagem de glicogênio no fígado. A insulina também acelera a conversão de glicose em gordura, a oxidação da glicose e promove a síntese de proteínas e glicogênio na musculatura (ALLISON, 2015a).

Segundo Balikci et al. (2007), em pesquisa com ovelhas na fase final da gestação ocorreu um aumento na concentração de colesterol e este foi atribuído à insulina, que desempenha um papel direto no metabolismo do tecido adiposo durante a gestação e sua capacidade de resposta é significativamente reduzida nas ovelhas durante o final da

gestação. A diminuição da capacidade de resposta do tecido alvo à insulina durante o final da gestação prevê nas ovelhas um aumento nas concentrações de colesterol, triglicerídeos e lipoproteínas.

Do início da gestação até o momento do parto a concentração de insulina plasmática pode apresentar diminuição de até 38%. A redução da concentração de insulina no periparto reflete a mobilização do tecido adiposo para suprir o aumento na demanda de energia gerado pelo rápido desenvolvimento fetal e para a síntese do leite no início da lactação (KHAN; LUDRI, 2002).

REFERÊNCIAS

ABDELAAL, A.; ZAHER, H.; ELGAML, S. A.; ABDALLAH, H. Prognostic Value of Serum Cardiac Troponin T and Nitric Oxide as Cardiac Biomarkers in Pregnancy Toxemic Goats. **Global Veterinaria**, v. 11, n. 6, p. 817–823, 2013.

ABRAMOV, Y.; ABRAMOV, D.; ABRAHAMOV, A.; DURST, R.; SCHENKER, J. Elevation of Serum Creatine Phosphokinase and Its MB Isoenzyme During Labor and Early Puerperium. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 75, p. 255–260, 1996.

ADAMCOVA, M. Troponins in Children and Neonates. **ACTA PAEDIATRICA**, v. 92, n. 12, p. 1373–1375, 2003.

AHMED, F. N.; NAQVI, F. N.; SHAFIQ, F. Lipid Peroxidation and Serum Antioxidant Enzymes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. **New York Academy of Sciences**, v. 1084, p. 481–489, 2006.

AL-QUDAH, K. M. Oxidant and Antioxidant Profile of Hyperketonemic Ewes Affected by Pregnancy Toxemia. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 40, n. 1, p. 60–65, 2011.

ALI, F.; ALI, S.; NAQVI, S.; BISMILLAH, M.; WAJID, N. Comparative Analysis of Biochemical Parameters in Diabetic and Non-Diabetic Acute Myocardial Infarction Patients. **Indian Heart Journal**, v. 68, n. 3, p. 325–331, 2015. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0019483215004344>><http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2015.09.026>>www.sciencedirect.com<www.elsevier.com/locate/ihj>.

ALLISON, R. W. Avaliação laboratorial do pâncreas e metabolismo da glicose. In: THRALL, M. A.; WEISER, G.; ALLISON, R. W.; CAMPBELL, T. W. (Ed.). **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015a. p. 367–380.

ALLISON, R. W. Avaliação laboratorial das proteínas do plasma e do soro sanguíneo. In: THRALL, M.A; WEISER,G; ALLISON, R.W; CAMPBELL, T. W. (Ed.). **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015b. p. 398–411.

ALVARENGA, E. A.; MOREIRA, G. H. F. A.; FILHO, E. J. F.; LEME, F. O. P.; COELHO, S. G.; MOLINA, L. R.; LIMA, J. A. M.; CARVALHO, A. U. Avaliação Do Perfil Metabólico de Vacas Da Raça Holandesa Durante O Período de Transição. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 35, n. 3, p. 281–290, 2015.

ANDERSON, M. S.; HE, J.; FLOWERS-ZIEGLER, J.; DEVASKAR, S. U.; HAY, W. W.; MARIANNE, S.; HE, J.; FLOWERS-, J.; DEVASKAR, S. U.; HAY, W. W. Effects of Selective Hyperglycemia and Hyperinsulinemia on Glucose Transporters in Fetal Ovine Skeletal Muscle. **American Physiological Society**, v. 281, p. 1256–1263, 2001.

ANDREWS, A. Pregnancy Toxaemia in the Ewe. **In Practice**, v. 19, p. 306 – 312, 1997.

ANDREWS, A. H.; HOLLAND-HOWES, V. E.; WILKINSON, J. I. D. Naturally Occurring Pregnancy Toxaemia in the Ewe and Treatment with Recombinant Bovine Somatotropin. **Small Ruminant Research**, v. 23, p. 191–197, 1996.

ARAÚJO, C. A. S. C.; NIKOLAUS, J. P.; MORGADO, A. A.; MONTEIRO, B. M.; RODRIGUES, F. A. M. L.; VECHIATO, T. A. F.; SOARES, P. C.; SUCUPIRA, M. C. A. Perfil Energético E Hormonal de Ovelhas Santa Inês Do Terço Médio Da Gestação Ao Pós-Parto. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 34, n. 12, p. 1251–1257, 2014.

ATABEK, M. E.; PIRGON, O.; ORAN, B.; ERKUL, I.; KURTOGLU, S. Increased Cardiac Troponin I Concentration in Diabetic Ketoacidosis. **Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v. 17, p. 1077–1082, 2004.

BALIKCI, E.; YILDIZ, A.; GURDOGAN, F. Blood Metabolite Concentrations during Pregnancy and Postpartum in Akkaraman Ewes. **Small Ruminant Research**, v. 67, p. 247–251, 2007.

BARAKAT, S. E. M.; AL-BHANASAWI, N. M.; ELAZHARI, G. E.; A.O. BAKHICT. Clinical and Serobiochemical Studies on Naturally Occurring Pregnancy Toxaemia in Shama Goats. **Journal of animal and veterinary advances**, v. 6, n. 6, p. 768–772, 2007.

BASSETT, 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.

BOCCARA, G.; POUZERATTE, Y.; TRONCIN, R.; BONARDET, A.; BOULARAN, A. M.; COLSON, P.; MANN, C. The Risk of Cardiac Injury during Laparoscopic Fundoplication: Cardiac Troponin I and ECG Study. **Acta Anaesthesiol Scand**, v. 44, n. 4, p. 398–402, 2000.

BRAUNWALD, E.; ANTMAN, E. M.; BEASLEY, J. W.; CALIFF, R. M.; CHEITLIN, M. D.; HOCHMAN, J. S.; JONES, R. H.; KEREIAKES, D.; KUPERSMITH, J.; LEVIN, T. N.; PEPINE, C. J.; SCHAEFFER, J. W.; III, E. E. S.; STEWARD, D. E.; THEROUX, P.; GIBBONS, R. J.; ALPERT, J. S.; EAGLE, K. A.; FAXON, D. P.; FUSTER, V.; GARDNER, T. J.; GREGORATOS, G.; RUSSELL, R. O.; SMITH, S. C.; INTRODUCTION, I. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina and Non – ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary and Recommendations. **Circulation**, v. 102, p. 1193–1209, 2000.

BROZOS, C.; MAVROGIANNI, V. S.; FTHENAKIS, G. C. Treatment and Control of Peri-Parturient Metabolic Diseases: Pregnancy Toxemia, Hypocalcemia, Hypomagnesemia. **Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice**, v. 27, n. 1, p. 105–113, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cvfa.2010.10.004>>.

CAL, L.; BORTEIRO, C.; BENECH, A.; RODAS, E.; ABREU, M. N.; CRUZ, J. C.; MONTAÑA, J. R. G. Histological Changes of the 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**, v. 11, n. 3, p. 1–5, 2010. Disponível em: <<http://www.revistas.ufg.br/index.php/vet/article/view/5499>>.

CASTILLO, C.; HERNANDEZ, J.; BRAVO, A.; LOPEZ-ALONSO, M.; PEREIRA, V.; BENEDITO, J. L. Oxidative Status during Late Pregnancy and Early Lactation in Dairy Cows. **Veterinary Journal**, v. 169, n. 2, p. 286–292, 2005.

CAVALCANTI FILHO, E.; PIMENTA; MARIZ, T. M. de A.; NETO, S. G.; MADEIROS, A. N. de; TORREÃO, J. N. da C.; SOUZA, E. D.; FRANÇA, S. do R. de L. Efeitos Dos Níveis de Energia No Período Gestacional Sobre O Crescimento de Cordeiros Morada Nova. **Revista Científica de Produção Animal**, v. 9, n. 2, p. 146–152, 2007.

CELI, P. The Role of Oxidative Stress in Small Ruminants' Health and Production. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 39, p. 348–363, 2010.

CORRÊA, M. N.; GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. **Transtornos metabólicos nos animais domésticos**. 1. ed. Pelotas-RS: Universitária PREC/UFPEL, 2010.

DIFFAY, B. C.; MCKENZIE, D.; WOLF, C. Abordagem e exame clínico de ovinos e caprinos. In: **PUGH, D. G. Clínica de ovinos e caprinos**. 1. ed. São Paulo: Roca, 2004. p. 1–19.

DRACKLEY, J. K.; DANN, H. M.; DOUGLAS, N.; JANOVICK, N. A.; LITHERLAND, N. B.; UNDERWOOD, J. P.; LOOR, J. J. Physiological and Pathological Adaptations in Dairy Cows That May Increase Susceptibility to Periparturient Diseases and Disorders. **Italian Journal of Animal Science**, v. 4, p. 323–344, 2005.

DUEHLMEIER, R.; FLUEGGE, I.; SCHWERT, B.; PARVIZI, N.; GANTER, M. Metabolic Adaptations to Pregnancy and Lactation in German Blackheaded Mutton and Finn Sheep Ewes with Different Susceptibilities to Pregnancy Toxaemia. **Small Ruminant Research**, v. 96, n. 2–3, p. 178–184, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.smallrumres.2010.12.002>>.

EILER, H. Glândulas endócrinas. In: REECE, W. O. (Ed.). **Dukes, fisiologia dos animais domésticos**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 575–622.

ENEMARK, J. M. ; JORGENSEN, R. J.; KRISTENSEN, N. B. An Evaluation of

Parameters for the Detection of Subclinical Rumen Acidosis in Dairy Herds. **Veterinary Research Communications**, v. 28, p. 687–709, 2004.

ORTOLANI, E. L.; GONZÁLEZ, F. H. D.; BARROS, L.; CAMPOS, R. Avaliação Metabólico-Nutricional de Vacas Leiteiras Por Meio de Fluidos Corporais. **Anais do 29º Congresso Nacional de Medicina Veterinária - Gramado – Rio Grande do Sul, Brasil.**, p. 72, 2002.

ERMILIO, E. M.; SMITH, M. C. Treatment of Emergency Conditions in Sheep and Goats. **Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice**, v. 27, n. 1, p. 33–45, 2011.

EUBANKS, A.; RAZA, F.; ALKHOULI, M.; GLENN, A. N.; HOMKO, C.; KASHEM, A.; BOVE, A. Clinical Significance of Troponin Elevations in Acute Decompensated Diabetes without Clinical Acute Coronary Syndrome. **Cardiovascular diabetology**, v. 11, n. 154, p. 1–8, 2012.

FILIPOVIC, N.; STOJEVIC, Z.; T.MASEK; MIKULEC, Z.; PRVANOVIC, N. Relationship between Fructosamine with Serum Protein , Albumin and Glucose Concentrations in Dairy Ewes. **Small Ruminant Research**, v. 96, p. 46–48, 2011.

FORD, E. J. H.; EVANS, J.; ROBINSON, I. CORTISOL IN PREGNANCY TOXAEMIA OF SHEEP. **British Veterinary Journal**, v. 146, p. 539–542, 1990.

FRANCISCATO, C.; LOPES, S. T. dos A.; VEIGA, Â. P. M.; MARTINS, D. B.; EMANUELLI, M. P.; OLIVEIRA, L. S. S. Atividade Sérica Das Enzimas AST , CK E GGT Em Cavalos Crioulos. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 41, n. 10, p. 1561–1565, 2006.

FRIGOTTO, T. A.; OLLHOFF, R. D.; FILHO, I. R. de B.; ALMEIDA, R. de. PARÂMETROS METABÓLICOS SANGUÍNEOS DE VACAS LEITEIRAS DE ALTA PRODUÇÃO NO PERÍODO DE TRANSIÇÃO. **Ciência Animal Brasileira - Anais do VIII Congresso Brasileiro de Buiatria**, n. 1, p. 8–11, 2009.

GINSBURG, G. S.; HAGA, S. B. Translating Genomic Biomarkers into Clinically Useful Diagnostics. **Expert Review of Molecular Diagnostics**, v. 6, n. 2, p. 179–191, 2006.

GONZÁLEZ, F. D.; MUIÑO, R.; PEREIRA, V.; CAMPOS, R.; BENEDITO, J. L. Relationship among Blood Indicators of Lipomobilization and Hepatic Function during Early Lactation in High-Yielding Dairy Cows. **journal veterinary science**, v. 12, n. 3, p. 251–255, 2011a.

GONZÁLEZ, F. H. D. USO DO PERFIL METABÓLICO NO DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS METABÓLICO-NUTRICIONAL EM RUMINANTES. In: GONZÁLEZ, F. H. D.; BARCELLOS, J. O.; OSPINA, H.; RIBEIRO, L. A. O. (Ed.). **Perfil metabólico em ruminantes: seu uso em nutrição e doenças nutricionais**. 1. ed. Porto Alegre: Gráfica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2000. p. 89–106.

GONZÁLEZ, F. H. D.; HERNÁNDEZ, F.; MADRID, J.; MARTÍNEZ-SUBIELA, S.; TVARIJONAVICIUTE, A.; CERÓN, J. J.; TECLES, F. Acute Phase Proteins in Experimentally Induced Pregnancy Toxemia in Goats. **Journal of Veterinary**

Diagnostic Investigation, v. 23, n. 1, p. 57–62, 2011b.

GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. da. **Patologia clínica veterinária: texto introdutório**. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2008.

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. **Ciência Animal Brasileira– Anais do VIII Congresso Brasileiro de Buiatria INDICADORES**, n. 1, p. 64–69, 2009.

GROSS, J.; DORLAND, H. A. van; BRUCKMAIER, R. M.; SCHWARZ, F. J. Performance and Metabolic Profile of Dairy Cows during a Lactational and Deliberately Induced Negative Energy Balance with Subsequent Realimentation. **Journal of Dairy Science**, v. 94, p. 1820–1830, 2011.

GUNES, V.; ATALAN, G.; CITIL, M.; ERDOGAN, H. M. Use of Cardiac Troponin Kits for the Qualitative Determination of Myocardial Cell Damage due to Traumatic Reticuloperitonitis in Cattle. **Veterinary Record**, v. 162, p. 514–517, 2008.

GUNES, V.; ERDOGAN, H. M.; CITIL, M.; OZCAN, K. Assay of Cardiac Troponins in the Diagnosis of Myocardial Degeneration due to Foot-and-Mouth Disease in a Calf. **Vet Rec**, v. 156, n. 22, p. 714–715, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15923556>>.

GUNES, V.; OZCAN, K.; CITIL, M.; ONMAZ, A. C.; ERDOGAN, H. M. Detection of Myocardial Degeneration with Point-of-Care Cardiac Troponin Assays and Histopathology in Lambs with White Muscle Disease. **Veterinary Journal**, v. 184, n. 3, p. 376–378, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.03.001>>.

GURDOGAN, F.; BALIKÇI, E.; YILDIZ, A. Some Acute Phase Proteins, Oxidative Stress Biomarkers and Antioxidant Enzyme Activities in Ewes with Pregnancy Toxemia. **Iranian Journal of Veterinary Research**, v. 15, n. 3, p. 297–299, 2014.

HARMEYER, J.; SCHLUMBOHM, C. Pregnancy Impairs Ketone Body Disposal in Late Gestating Ewes : Implications for Onset of Pregnancy Toxaemia. **Research in Veterinary Science**, v. 81, p. 254–264, 2006.

HEFNAWY, A. E.; SHOUSHA, S.; YOUSSEF, S. Hematobiochemical Profile of Pregnant and Experimentally Pregnancy Toxemic Goats. **Journal of Basic and Applied Chemistry**, v. 1, n. 8, p. 65–69, 2011.

HENZE, P.; BICKHARDT, K.; FUHRMANN, H.; SALLMANN, H. P. Spontaneous Pregnancy Toxaemia (Ketosis) in Sheep and the Role of Insulin. **Journal of Veterinary Medicine**, v. 45, p. 255–266, 1998.

HERDT, T. H. Ruminant Adaptation to Negative Energy Balance. Influences on the Etiology of Ketosis and Fatty Liver. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 16, n. 2, p. 215–230, 2000. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30102-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30102-X)>.

HUSBANDRY, A.; WEST, H. J. Maternal Undernutrition during Late Pregnancy in

- Sheep. Its Relationship to Maternal Condition, Gestation Length, Hepatic Physiology and Glucose Metabolism. **The British journal of nutrition**, v. 75, n. 4, p. 593–605, 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8672411>>.
- ISMAIL, Z. A. B.; AMIREH, F.; AL-MAJALI, A. M.; AMIREH, F.; AL-RAWASHDEH, O. F. Metabolic Profiles in Goat Does in Late Pregnancy with and without Subclinical Pregnancy Toxemia. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 37, n. 4, p. 434–437, 2008.
- JAIN, S. K.; MCVIE, R.; BOCCHINI, J. A. **Hyperketonemia (ketosis), oxidative stress and type 1 diabetes Pathophysiology**, 2006. .
- JESTY, S. A. Cardiac Biomarkers in Equine Medicine. **Veterinary Journal**, v. 192, n. 2, p. 131–132, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.11.011>>.
- KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical biochemistry of domestic animal**. 6. ed. New York: Academic Press, 2008.
- KARAPINAR, T.; EROKSUZ, Y.; HAYIRLI, A.; BEYTUT, E.; KAYNAR, O.; BAYDAR, E. The Diagnostic Value of Two Commercially Available Human cTnI Assays in Goat Kids with Myocarditis. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 45, n. 1, p. 164–171, 2016.
- KHAN, J. R.; LUDRI, R. S. Changes in Blood Glucose, Plasma Non-Esterified Fatty Acids and Insulin in Pregnant and Non-Pregnant Goats. **Tropical Animal Health and Production**, v. 34, p. 81–90, 2002.
- 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 Toxaemia. **Irish Veterinary Journal**, v. 65, n. 1, p. 1–6, 2012.
- LITTLE, T. M.; HILLS, F. J. **Agricultural experimentation: design and analysis**. New York: John Wiley, 1978.
- MACEDO, A. T. M.; SOUTO, R. C.; MENDONÇA, C. L.; LIMA, L. B.; SOARES, P. C.; AFONSO, J. A. B. NÍVEIS SÉRICOS DE TRIIODOTIRONINA (T3) E TIROXINA (T4) EM OVELHAS COM TOXEMIA DA PRENHEZ. **Archives of Veterinary Science**, v. 20, n. 1, p. 49–55, 2015.
- MACEDO, A. T. M.; SOUTO, R. J. C.; MENDONÇA, C. L. de; FAGLIARI, J. J.; SILVA, P. C.; SOARES, P. C.; AFONSO, J. A. B. PROTEINOGRAMA DE OVELHAS ACOMETIDAS POR CASOS NATURAIS DE TOXEMIA DA PRENHEZ. **Veterinária E Zootecnia**, v. 24, n. 1, p. 159–173, 2017.
- MEGAHED, A. A.; HIEW, M. W. H. .; CONSTABLE, P. D. Clinical Utility of Plasma Fructosamine Concentration as a Hypoglycemic Biomarker during Early Lactation in Dairy Cattle. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, p. 1–7, 2018.
- MOGHADDAM, G.; HASSANPOUR, A. Comparison of Blood Serum Glucose, Beta Hydroxybutyric Acid, Blood Urea Nitrogen and Calcium Concentrations in Pregnant and Lambled Ewes. **Journal of Animal and Veterinary Advances**, v. 7, n. 3, p. 308–311, 2008.

- MOHAMMED, H. O.; MITCHELL, L. M.; SODERHOLM, L. V.; DIVERS, T. J. Concentration By Use of a Point-of-Care Analyzer With Experimentally Induced Cardiac Disease. **Sciences-New York**, v. 71, n. 1, p. 55–59, 2010.
- MOLLER, N.; FOSS, A.-C. H.; GRAVHOLT, C. H.; MORTENSEN, U. M.; POULSEN, S. H.; MOGENSEN, C. E. Myocardial Injury with Biomarker Elevation in Diabetic Ketoacidosis. **Journal of diabetes and its complications**, v. 19, n. 6, p. 361–3, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260354>>.
- O'BRIEN, P. J.; LANDT, Y.; LADENSON, J. H. Differential Reactivity of Cardiac and Skeletal Muscle from Various Species in a Cardiac Troponin I Immunoassay. **Clinical Chemistry**, v. 43, n. 12, p. 2333–2338, 1997.
- ORMAZABAL, V.; NAIR, S.; ELFEKY, O.; AGUAYO, C.; SALOMON, C.; ZUÑIGA, F. A. Association between Insulin Resistance and the Development of Cardiovascular Disease. **Cardiovascular Diabetology**, v. 17, n. 122, p. 1–14, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4>>.
- ÖZPINAR, A.; FIRAT, A.; ÖZPINAR, A. Metabolic Profile of Pre-Pregnancy , Pregnancy and Early Lactation in Multiple Lambing Sakız Ewes. **annals of nutrition and metabolism**, v. 46, p. 57–61, 2002.
- PEEK, S. F.; APPLE, F. S.; MURAKAMI, M. A.; CRUMP, P. M.; SEMRAD, S. D. Cardiac Isoenzymes in Healthy Holstein Calves and Calves with Experimentally Induced Endotoxemia. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 72, n. 4, p. 356–361, 2008.
- POLIZOPOULOU, Z. S.; KOUTINAS, C. K.; CERÓN, J. J.; TVARIJONAVICIUTE, A.; MARTÍNEZ-SUBIELA, S.; DASOPOULOU, A.; YORK, M. J.; ROMAN, I. F.; GANDHI, M.; PATEL, S.; O'BRIEN, P. J. Correlation of Serum Cardiac Troponin I and Acute Phase Protein Concentrations with Clinical Staging in Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 44, n. 3, p. 397–404, 2015.
- RADIN, M. J. Avaliação laboratorial dos lípidios. In: THRALL, M.A; WEISER, G; ALLISON, R.W; CAMPBELL, T. . (Ed.). **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015. p. 416–430.
- RADOSTITS, O. M. P.; GAY, C. C.; HINCHCLIFF, K. W.; CONSTABLE, P. D. **Veterinary medicine - a textbook of diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses**. 10. ed. Sydney: W B Saunders, 2007.
- RAHNAMA, N.; FARAMARZI, M.; GAEINI, A. A. Effects of Intermittent Exercise on Cardiac Troponin I and Creatine Kinase-MB. **International Journal of Preventive Medicine**, v. 2, n. 1, p. 20–23, 2011.
- 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, n. 2–3, p. 265–269, 2005.
- RAOOFI, A.; JAFARIAN, M.; SAFI, S.; VATANKHAH, M. Fluctuations in Energy-Related Metabolites during the Peri-Parturition Period in Lori-Bakhtiari Ewes. **Small**

Ruminant Research, v. 109, n. 1, p. 64–68, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.smallrumres.2012.06.012>>.

REGNAULT, T. R. H.; 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, p. 1–10, 2004.

RODRIGUES, C. A. F.; BRANCO, M. T. R. R. H.; CARVALHO, G. R. de; TORRES, R. de A.; FILHO, R. de A. T. Avaliação Do Consumo E de Metabólitos Plasmáticos de Cabras Gestantes Com Duas Condições Corporais Alimentadas Com Dietas Formuladas Com Diferentes Níveis de Energia. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 36, n. 4, p. 945–952, 2007.

ROOK, J. S. Pregnancy Toxemia of Ewes, Does, and Beef Cows. **The Veterinary Clinics Of North America. Food Animal Practice**, v. 16, n. 2, p. 293, 2000. Disponível em:

<<https://ezp.lib.unimelb.edu.au/login?url=https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=11022342&site=eds-live&scope=site>>.

SAHOO, S. S.; PATRA, R. C.; BEHERA, P. C.; SWARUP, D. Oxidative Stress Indices in the Erythrocytes from Lactating Cows after Treatment for Subclinical Ketosis with Antioxidant Incorporated in the Therapeutic Regime. **Veterinary Research Communications**, v. 33, n. 3, p. 281–290, 2009.

SANTOS, F. C. O.; MENDONÇA, C. L.; FILHO, A. P. S.; 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, C. D.; PIRIE, R. S.; KELLY, J. M. PLASMA ENZYMES AND METABOLITES AS POTENTIAL PROGNOSTIC INDICES OF OVINE PREGNANCY TOXAEMIA - A PRELIMINARY STUDY. **British Veterinary Journal**, v. 150, n. 3, p. 271–277, 1994.

SATTLER, T.; FURLL, M. Creatine Kinase and Aspartate Aminotransferase in Cows as Indicators for Endometritis. **Journal of Veterinary Medicine**, v. 51, p. 132–137, 2004.

SCHLUMBOHM, C.; HARMEYER, J. Hyperketonemia Impairs Glucose Metabolism in Pregnant and Nonpregnant Ewes. **Journal of Dairy Science**, v. 87, n. 2, p. 350–358, 2004. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(04\)73174-4](http://dx.doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(04)73174-4)>.

SCHLUMBOHM, C.; HARMEYER, J. Twin-Pregnancy Increases Susceptibility of Ewes to Hypoglycaemic Stress and Pregnancy Toxaemia. **Research in Veterinary Science**, v. 84, n. 2, p. 286–299, 2008.

SCIRICA, B. M.; MORROW, D. A. Troponins in Acute Coronary Syndromes. **Progress in cardiovascular diseases**, v. 47, n. 3, p. 177–188, 2004.

SHARKEY, L. C.; BERZINA, I.; FERASIN, L.; TOBIAS, A. H.; LULICH, J. P.; HEGSTAD-DAVIES, R. L. Evaluation of Serum Cardiac Troponin I Concentration in

Dogs with Renal Failure. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 234, n. 6, p. 767–770, 2009.

SIGURDSSON, H. Metabolic Disorders in Ewes during Late Pregnancy. **Icelandic Agricultural Sciences**, v. 5, p. 25–31, 1991.

SOUTO, R. J. C.; AFONSO, J. A. B.; MENDONÇA, C. L.; CARVALHO CLEYTON, C. D.; SILVA FILHO, A. P.; CAJUEIRO, J. F. P.; LIMA, E. H. F.; SOARES, P. C. Achados Bioquímicos, Eletrolíticos E Hormonais de Cabras Acometidas Com Toxemia Da Prenhez. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n. 10, p. 1174–1182, 2013.

SOUTO, R. J. C.; SOARES, G. S. L.; MACEDO, A. T. M.; CAJUEIRO, J. F. de P.; GONÇALVES, D. N. de A.; SOARES, P. C.; AFONSO, J. A. B.; MENDONÇA, C. L. Valores de β -Hidroxibutirato, Ácidos Graxos Não Esterificados, Cortisol E Insulina de Cabras Leiteiras Com Toxemia Da Prenhez Subclínica Durante O Período de Transição. **Ciência Animal Brasileira**, v. 15, n. 2, p. 253–254, 2017.

SURACHETPONG, S. D.; VICHIT, P.; HUNPRASIT, V. Measurements of Cardiac Troponin I and Creatine Kinase Myocardium Isoform in Dogs with Diabetic Ketoacidosis. **Comparative Clinical Pathology**, v. 25, p. 1185–1191, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00580-016-2326-x>>.

THARWAT, M.; AL-SOBAYIL, F.; AL-SOBAYIL, K. The Cardiac Biomarkers Troponin I and CK-MB in Nonpregnant and Pregnant Goats, Goats with Normal Birth, Goats with Prolonged Birth, and Goats with Pregnancy Toxemia. **Theriogenology**, v. 78, n. 7, p. 1500–1507, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.theriogenology.2012.06.013>>.

THRALL, M. A.; WEISER, G.; ALLISON, R. w.; CAMPBELL, T. W. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

TONTIS, A.; ZWAHLEN, R. Pregnancy Toxemia of Small Ruminants with Special Reference to Pathomorphology. **Tierärztliche Praxis**, v. 15, n. 1, p. 25–29, 1987.

TUNCA, R.; ERDOĞAN, H. M.; SÖZMEN, M.; ÇİTİL, M. Evaluation of Cardiac Troponin I and Inducible Nitric Oxide Synthase Expressions in Lambs with White Muscle Disease. **Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences**, v. 33, n. 1, p. 53–59, 2009.

TUNCA, R.; SOZMEN, M.; ERDOGAN, H.; CITIL, M.; UZLU, E.; OZEN, H.; GOKÇE, E. Determination of Cardiac Troponin I in the Blood and Heart of Calves with Foot-and-Mouth Disease. **Journal of veterinary diagnostic investigation**, v. 20, n. 5, p. 598–605, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18776092>>.

VAN DER VUSSE, G. J.; GLATZ, J. F. C.; STAM, H. C. G.; RENEMAN, R. S. Fatty Acid Homeostasis in the Normoxic and Ischemic Heart. **Physiological reviews**, v. 72, n. 4, p. 881–940, 1992.

VAN SAUN, R. J. Pregnancy Toxemia in a Flock of Sheep. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 217, n. 10, p. 1536–1539, Nov. 2000. Disponível em: <<http://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/javma.2000.217.1536>>. Acesso em: 12 oct. 2016.

VOLZ, K. A.; HOROWITZ, G. L.; MCGILLICUDDY, D. C.; GROSSMAN, S. A.; SANCHEZ, L. D. Should Creatine Kinase-MB Index Be Eliminated in Patients with Indeterminate Troponins in the ED? **American Journal of Emergency Medicine**, v. 30, n. 8, p. 1574–1576, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2011.08.017>>.

WITTWER, F. Diagnóstico dos desequilíbrios metabólicos de energia em rebanhos bovinos. In: GONZÁLEZ, F. H. D.; BARCELLOS, J. O.; OSPINA, H.; RIBEIRO, L. A. O. (Ed.). **Perfis metabólicos em ruminantes: seu uso em nutrição e doenças nutricionais**. Porto Alegre, Brasil: Gráfica da Universidade Federal de Rio Grande do Sul., 2000.

YARIM, G. F.; CIFTCI, G. Serum Protein Pattern in Ewe with Pregnancy Toxemia. **Veterinary Research Communications**, v. 33, p. 431–438, 2009.

4. ARTIGO CIENTÍFICO

ESTUDO DE BIOMARCADORES CARDÍACOS TROPONINA I E CK-MB EM OVELHAS ACOMETIDAS POR TOXEMIA DA PREENHEZ

STUDY OF CARDIAC BIOMARKERS TROPONIN I AND CK-MB IN SHEEP WITH PREGNANCY TOXAEMIA

Leonardo M. Souza², Carla L. Mendonça³, Regina N. Assis², Emanuel. F. Oliveira Filho⁴, Daniel. N. A. Gonçalves⁵, Rodolfo J. C. Souto³, Pierre C. Soares⁶, José Augusto B. Afonso^{3*}

ABSTRACT.- SOUZA L. M., MENDONÇA C. L., ASSIS R. N., OLIVEIRA FILHO E. F., GONÇALVES D. N. A., SOUTO R. J. C., SOARES P. C., , AFONSO J. A. B. 2019. [STUDY OF CARDIAC BIOMARKERS TROPONIN I AND CK-MB IN SHEEP WITH PREGNANCY TOXAEMIA.] ESTUDO DE BIOMARCADORES CARDÍACOS TROPONINA I E CK-MB EM OVELHAS ACOMETIDAS POR TOXEMIA DA PREENHEZ. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 00(0):00-00. Clínica de Bovinos de Garanhuns, *Campus* da Universidade Federal Rural de Pernambuco, Av. Bom Pastor, SN, Caixa Postal 152, Boa Vista-Garanhuns-PE, CEP 55292-278, Brasil. Email: afonsojab@oi.com.br

The evaluation of biomarkers of myocardial injury such as cardiac Troponin I (cTnI) and creatine kinase myocardial band (CK-MB) in sheep affected with pregnancy toxemia (PT) has not yet been studied in Brazil. In this context, this study aims to evaluate the effects of metabolic disorder caused by PT on the function of the cardiac muscle, evaluating specific cardiac biomarkers, such as cTnI and CK-MB, as well as the degree of relation exist with other routinely used in establishment of the diagnosis. A total of 53 ewes with a diagnosis of PT were used, and a group of ewes who had PT were classified into discharge (hospital) (n = 35) and another group with PT that evolved to death (Death) (n = 18). A third group with 10 ewes without TP (CG) signs was constituted. Data were submitted to analysis of variance (ANOVA) with significance level of 5%. Higher serum concentrations of cTnI were observed in sheep that had TP and died (1.03 ng / mL) when compared to the group of sheep in the TP group who had clinical discharge (0.71 ng / mL), and these differed of the group of sheep without TP (0.03 ng / mL) (p = 0.0002). The serum concentration of CK-MB in the TP group who died (196.91 U / L) was higher in relation to the control group (50.75 U / L) (p = 0.0328). Elevations in the BHB and AGNE values were significant in the affected animals in relation to the control group (P <0.001). In the study of the relation between pairs of variables, positive correlations were registered between serum concentrations of cTnI and CK-MB (r = 0.68, p <.0001), with AST activity (r = 0.57, p < .0001) and with CK (r = 0.49, p = 0.0010). Positive correlations were also observed between the CK-MB serum concentration with CK activity (r = 0.749, p <0.001), AST (r = 0.57, p = 0.0010) and serum cortisol concentration (r = 0.41, p = 0.002). The elevations in the concentrations of cardiac biomarkers in sheep with PT were striking, and in view of this result, they can become good indicators, regarding the pathogenesis of the disease involving cardiac lesion, in the use of diagnosis and prognosis in sheep affected by this metabolic disease.

Keywords: cardiac injury, clinical biochemistry, ketosis, metabolic disorders, small ruminants.

¹Recebido em

Aceito para publicação

²Médico(a) Veterinário(a), Mestrando(a) do Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Reprodução de Ruminantes, Unidade Acadêmica de Garanhuns, *Campus* da Universidade Federal Rural de Pernambuco, UFRPE.

³Médico(a) Veterinário(a) da Clínica de Bovinos de Garanhuns, *Campus* da UFRPE.

⁴ Médico Veterinário do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, *Campus* Recife/UFRPE.

⁵ Médico Veterinário do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal Tropical, *Campus Recife/UFRPE*.

⁶Professor Associado do Departamento de Medicina Veterinária, *Campus Recife/UFRPE*

*Autor para correspondência: afonsojab@oi.com.br

RESUMO: A avaliação de biomarcadores da lesão de miocárdio como Troponina I (cTnI) e Creatina quinase banda miocárdica (CK-MB) em ovelhas acometidas com a toxemia da prenhez (TP) ainda não foi estudada no Brasil. Neste contexto, este trabalho se propõe a avaliar os efeitos do transtorno metabólico provocado pela TP na função do músculo cardíaco, avaliando os biomarcadores cardíacos específicos, como cTnI e CK-MB, bem como o grau de relação existente com outros que são rotineiramente utilizados para o estabelecimento do diagnóstico. Foram utilizadas 53 ovelhas que tiveram diagnóstico de TP e promoveu-se categorização de dois subgrupos, um grupo de ovelhas que tinham TP e evoluíram para alta (Alta) hospitalar (n=35) e outro grupo com TP que evoluíram para o óbito (Óbito) (n=18). Foi constituído um terceiro grupo com 10 ovelhas sem sinais de TP (GC). Os dados obtidos foram submetidos a análise de variância (ANOVA) com nível de significância de 5%. Maiores concentrações séricas de cTnI foram observadas em ovelhas que tiveram TP e vieram a óbito (1,03 ng/mL) quando comparado com o grupo de ovelhas do grupo TP que tiveram alta clínica (0,71 ng/mL), e estes diferiram do grupo de ovelhas sem TP (0,03 ng/mL) (p=0,0002). A concentração sérica de CK-MB nas ovelhas do grupo TP que vieram a óbito (196,91 U/L) foram maiores em relação ao grupo controle (50,75 U/L) (p=0,0328). Elevações nos valores de BHB e AGNE foram significativas nos animais acometidos em relação ao grupo controle (P<0,001). No estudo de relação entre pares de variáveis, foram registradas correlações positivas entre as concentrações séricas de cTnI com CK-MB (r= 0,68; p <.0001), com a atividade da AST (r= 0,57; p<.0001) e com CK (r= 0,49; p=0,0010). Correlações positivas também foram observadas entre a concentração sérica de CK-MB com a atividade da CK (r= 0,749; p<0,001), AST (r= 0,57; p=0,0010) e com a concentração sérica de cortisol (r= 0,41; p= 0,002). As elevações nas concentrações dos biomarcadores cardíacos em ovelhas com TP foram marcantes, e diante deste resultado, podem se tornar bons indicadores, com relação à patogênese da enfermidade envolvendo a lesão cardíaca, no emprego do diagnóstico e prognóstico em ovelhas acometidas por esta enfermidade metabólica.

Palavras chaves: distúrbios metabólicos, lesão cardíaca, cetose, bioquímica clínica, pequenos ruminantes.

INTRODUÇÃO

A toxemia da prenhez (TP) é uma desordem metabólica caracterizada por transtornos no perfil metabólico energético, proteico, mineral e hormonal, com sinais clínicos evidentes, que podem acarretar em perdas de fetos e matrizes (ROOK, 2000; SOUTO et al. 2013). É a principal enfermidade metabólica do periparto, em cabras e ovelhas, causada por falhas no requerimento nutricional durante a gestação ou lactação. A diminuição na ingestão dos nutrientes com aumento do requerimento, para o crescimento fetal e glândula mamária contribui para o desenvolvimento desta enfermidade, pela inabilidade dos animais em manter um adequado equilíbrio energético (BROZOS et al., 2011; SANTOS et al., 2011; THARWAT et al., 2012).

Em cabras e ovelhas acometidas por toxemia da prenhez a hipercetonemia elevada causa estresse oxidativo gerando altas quantidades de radicais livres e disfunção celular, que podem comprometer o funcionamento cardíaco (AL-QUDAH 2011; THARWAT et al., 2012). Nesta condição, em humanos acometidos com diabetes, o quadro de hipercetonemia está associado ao surgimento de lesões cardiovasculares (JAIN et al., 2006; EUBANKS et al., 2012), . Estas mesmas complicações também foram observadas em cães com diabetes cetoadicóticas e que desenvolveram lesões cardíacas (SURACHETPONG et al., 2016).

Os biomarcadores são indicadores biológicos de processos, eventos ou condições que ocorram no corpo, podendo indicar estados fisiológicos (crescimento e envelhecimento) ou indicar processos patológicos, como doenças cardíacas. O uso de biomarcadores cardíacos, como a troponina (cTnI), amplamente utilizada na medicina humana no diagnóstico de pacientes com injúrias do miocárdio, é considerado como a prova ouro. Na Medicina Veterinária, a cTnI tem sido usada em diferentes espécies no diagnóstico de lesões cardíacas, como em bovinos (GUNES et al.,

2005, 2008; TUNCA et al., 2008), ovinos (TUNCA et al., 2009), e caprinos (THARWAT; AL-SOBAYIL; AL-SOBAYIL, 2012; ABDELAAL et al., 2013; KARAPINAR et al., 2016).

O músculo cardíaco tem em seu interior o complexo troponina constituído por três tipos C, T e I, que está localizado principalmente nos filamentos de actina, e sua interação mediada por cálcio com tropomiosina é essencial na regulação da contração muscular. Há também um pequeno pool citosólico “livre” dessas troponinas dentro dos miócitos, que é altamente lábil e é liberado agudamente após a lesão celular. Em seguida ao dano dos miócitos cardíacos, há uma liberação rápida das troponinas livres, seguida por uma liberação mais lenta de troponinas estruturais nas horas subsequentes. A isoforma cardíaca da troponina I é considerada altamente específica do tecido e marcadamente diferente das outras isoformas da troponina I (BRAUNWALD et al., 2000; PEEK et al., 2008).

A Creatina Quinase isoenzima miocárdica (CK-MB), também é utilizada como marcador de lesão cardíaca, aplicada para diagnosticar casos de dor torácica em seres humanos. Esta enzima é mais específica no músculo cardíaco, mas apresenta baixa atividade em outros tecidos como, musculo esquelético e liso vascular, cérebro, útero e placenta. É empregada em cães com oclusão crônica da artéria coronária, a qual eleva-se significativamente seus níveis (ABRAMOV et al., 1996; SHARKEY et al., 2009; VOLZ et al., 2012).

Importante considerar a utilização de biomarcadores de lesão de miocárdio em ovelhas com enfermidades metabólicas prevalentes, como a toxemia da prenhez. Ainda não há estudos realizados no Brasil Neste contexto, objetivou-se avaliar os efeitos do transtorno metabólico provocado pela TP na função do musculo cardíaco, avaliando a cTnI e CK-MB em ovelhas acometidas pela enfermidade.

MATERIAL E MÉTODOS

LOCAL DE REALIZAÇÃO DO TRABALHO. Este trabalho foi realizado na Clínica de Bovinos de Garanhuns, *Campus* da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), onde foram obtidas informações a partir das fichas clínicas de ovelhas diagnosticadas com um quadro clínico de TP, além de um grupo controle (GC) de ovelhas prenhas sadias no terço final da gestação.

ANIMAIS. Foram utilizadas 53 ovelhas que tiveram diagnóstico de TP, o qual foi firmado por meio de exames clínicos e laboratoriais. As ovelhas do grupo TP tinham idade entre um e nove anos, criadas em propriedades com sistema de manejo semi-intensivo, recebendo dietas contendo ração concentrada. O peso médio dos animais foi de 57Kg, com escore corporal (ECC) médio de 3. As ovelhas eram das raças Santa Inês (45%), Dorper (11%), Cara-Curta (1%), Suffolk (1%) e Mestiças (42%) e foram submetidos ao exame clínico de acordo com Diffay et al., (2004). Exame ultrassonográfico foi realizado para determinação da quantidade e viabilidade fetal.

Para critério de inclusão no grupo TP, foram considerados os sinais clínicos, cetonúria em diferentes graus de intensidade na fita reagente (+, ++, ++++) e concentração sanguínea de beta-hidroxiacetato (β -OH) e ácidos graxos não-esterificados (AGNE) acima de 0,8 mmol/L e 0,4 mmol/L, respectivamente, de acordo com Andrews (1997). Com base nos indicadores clínicos obtidos na Ficha Clínica da CBG-UFRPE, do total destes animais, promoveu-se categorização de dois subgrupos, ou seja, grupo de ovelhas que tinham TP e que evoluíram para alta hospitalar e grupo de ovelhas com TP e que evoluíram para o óbito. O grupo de ovelhas sem TP (GC) foi composto por 10 ovelhas sem sinais de TP, sem cetonúria, com concentração sanguínea de β -OH e AGNE nos valores de referência; adultas, primíparas e múltiparas (2ª cria), no terço final da gestação, da raça Santa Inês, com peso médio de 50 Kg, vacinadas e vermífugas.

O projeto teve parecer favorável da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal Rural de Pernambuco, com registro número 86/2018.

COLHEITA DE AMOSTRAS E ANÁLISES BIOQUÍMICAS. Amostras de sangue foram coletadas por venopunção jugular, utilizando agulha para tubos a vácuo (25x0,8mm), em tubos contendo inibidor da glicólise com Fluoreto de sódio e em tubos sem anticoagulantes. Após centrifugação, as amostras foram acondicionadas em tubos tipo eppendorf e mantidas em ultrafreezer (-80°C) para posterior processamento laboratorial. Amostras de urina foram obtidas por micção espontânea, quando

foram colhidas e armazenadas em coletores de urina para 50 mL, quando prontamente foram realizados os exames da tira regente. A pesquisa de corpos cetônicos na urina foi realizada com emprego de fitas reagentes para urinálise (Labtest Diagnóstica).

As concentrações séricas de cTnI, Insulina e Cortisol foram realizadas por eletroquimioluminescência, utilizando-se aparelho The Beckman Couter Acces II (Beckman Couter inc, Fullerton, CA, USA). As análises foram realizadas no Laboratório de Química Analítica do Centro de Apoio à Pesquisa (CENAPESQ) da UFRPE.

No soro sanguíneo foram realizadas as seguintes determinações: AGNE (RANDOX Laboratories Ltd); β -OH (RANBUT RANDOX Laboratories Ltd); Frutosamina (Labtest Diagnóstica S.A.); Aspartato aminotransferase (AST/GOT Liquiform Labtest Diagnóstica S.A.), Gama-Glutamil transferase (Gama-GT Liquiform Labtest Diagnóstica S.A.), Creatina quinase (CK-NAC Liquiform Labtest Diagnóstica S.A.) e concentração plasmática de Glicose (Glicose PAP Liquiform Labtest Diagnóstica S.A.) foram obtidas por analisador bioquímico semi-automático (Bioplus® - Modelo BIO 2000). A CK-MB (CK-MB Liquiform Labtest Diagnostica S.A.) foi analisada pelo aparelho bioquímico automático Labmax 240 Premium.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. Os dados foram processados utilizando o programa estatístico MINITAB® 18. Inicialmente foram testados quanto à normalidade de distribuição utilizando-se o teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis que não atenderam as premissas de normalidade foram submetidas à transformação logarítmica (\log_{10}) ou radicial ($x+1$). Em seguida, as variáveis que apresentaram normalidade na sua distribuição foram submetidas à análise de variância (ANOVA one way). Havendo significância no Teste F da ANOVA, o contraste entre as médias foi realizado pela diferença mínima significativa (d.m.s.) do teste de Tukey. As variáveis que não apresentaram uma distribuição normal foram submetidas ao teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Realizou-se, também, estudo de correlação de Pearson para avaliar o grau de relação entre pares de variáveis. Para todas as análises estatísticas foi adotado o nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Nas ovelhas acometidas por TP, os principais sinais clínicos evidenciados foram decúbito em 45,28% (24/53), distúrbios do comportamento (apatia, estupor e coma) em 60,37% (32/53), bem como outros sinais neurológicos (opistótomo, redução da acuidade visual e dos reflexos de pânículo, além de bruxismos e mioclonias) em 20,75% (11/53). Hipertermia foi observado em 30,18% (16/53), hipotermia 13,20% (7/53), conjuntiva ocular congesta em 45,28% (24/53). O grau de desidratação variou de moderado a grave em 54,71% (29/53); inapetência ou anorexia em 35,84% (19/53) e redução da motilidade ruminal em 67,92% (36/53). Presença de edema de membros foi de 9% (5/53). Doenças intercorrentes foram diagnosticadas em 33 ovelhas (62,23%), como verminose (16), hipocalcemia (7), prolapsos de trato reprodutor (vagina, cervix e útero) (6), pneumonia (3) e mastite (2), havendo algumas associações entre elas. Quanto à resolução clínica, 35 (66,03%) animais receberam alta, 12 (22,64%) vieram a óbito e 6 (11,32%) foram indicados a eutanásia. A evolução clínica foi de aproximadamente 11 dias de internamento para os animais que receberam alta e 5 dias para os que vieram a óbito.

As concentrações médias de cTnI e CK-MB encontram-se na Quadro 1. Maiores concentrações séricas de cTnI foram observadas em ovelhas que tiveram TP e vieram a óbito quando comparado com o grupo de ovelhas do grupo TP que tiveram alta clínica, e este diferiu do grupo de ovelhas sem TP, ou seja, grupo controle. Quanto à concentração sérica de CK-MB, os valores encontrados nas ovelhas do grupo TP e que vieram a óbito foram maiores àquelas do grupo controle.

Os valores médios, erro padrão da média (EPM) e nível de significância do perfil bioquímico e hormonal encontram-se na Quadro 2. Maiores concentrações séricas de β -OH, AGNE, glicose, cortisol, das atividades enzimáticas de AST, GGT e CK foram observadas nas ovelhas que tiveram TP, que tiveram alta clínica e naquelas vieram a óbito, quando comparado com as ovelhas do grupo controle. Quanto à concentração sérica de insulina, maior concentração foi registrado nas ovelhas do grupo controle quando comparado com as ovelhas dos demais grupos. Não foram registradas variações significativas ($p>0,05$) para as concentrações séricas de frutosamina e atividade da GGT.

No estudo de relação entre pares de variáveis, foram registradas correlações positivas entre as concentrações séricas de cTnI com CK-MB ($r=0,68$; $p<0,0001$), com a atividade da AST ($r=0,57$; $p<0,0001$) e com CK ($r=0,49$; $p=0,0010$). Correlações positivas também foram observadas entre a concentração sérica de CK-MB com a atividade da CK ($r=0,749$; $p<0,001$), AST ($r=0,57$; $p=0,0010$) e com a concentração sérica de cortisol ($r=0,41$; $p=0,0020$) (Figura 01).

Quadro 1. Média, EPM, mediana, máximo, mínimo e nível de significância da concentração sérica de cTnI, CK-MB de ovelhas com TP que receberam alta clínica ($n=35$), com TP que vieram a óbito ($n=18$) e sem TP ($n=10$).

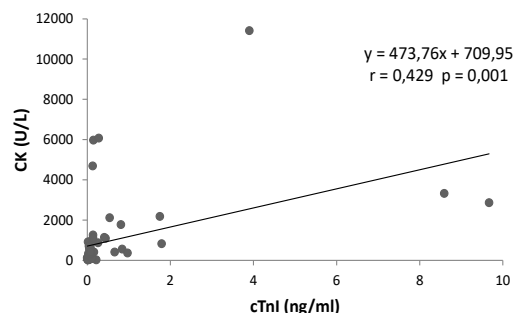
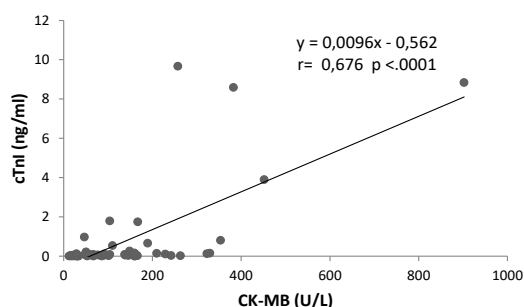
Variáveis	Grupos	Medidas de Tendência Central					Pr>F
		Média	EPM	Mediana	Mínimo	Máximo	
Toponina I (ng/mL)	Controle	0,031 ^C	0,00	0,01	0,01	0,08	0,0002
	TP-Alta	0,71 ^B	0,36	0,06	0,00	9,67	
	TP-Óbito	1,03 ^A	0,54	0,03	0,14	8,84	
CK-MB (U/L)	Controle	50,75 ^B	7,24	51,86	22,94	86,06	0,0328
	TP-Alta	131,89 ^{AB}	19,96	119,31	12,04	382,79	
	TP-Óbito	196,91 ^A	58,10	109,97	28,98	902,43	

*Letras maiúsculas diferentes na mesma linha difere ao nível de 5% de probabilidade.

Quadro 2 – Valores médios, erro padrão da média e nível de significância da análise de variância de variáveis do perfil bioquímico e hormonal de ovelhas com TP que receberam alta clínica ($n=35$), com TP que vieram a óbito ($n=18$) e sem TP ($n=10$).

Variáveis	Fatores de Variação			Pr>F
	Controle	Alta	Óbito	
β -OH (mmol/L)	0,44 \pm 0,04 ^B	1,89 \pm 0,21 ^A	1,76 \pm 0,24 ^A	<.0001
AGNE (mmol/L)	0,38 \pm 0,10 ^B	1,10 \pm 0,11 ^A	1,51 \pm 0,21 ^A	<.0001
Glicose (mg/dL)	47,63 \pm 3,40 ^B	82,56 \pm 7,01 ^A	84,56 \pm 10,22 ^A	0,0235
Frutosamina (μ mol/L)	176,06 \pm 5,98	214,90 \pm 9,60	200,70 \pm 8,87	0,0784
Insulina (pmol/L)	21,45 \pm 3,49 ^A	3,50 \pm 0,59 ^B	3,51 \pm 1,38 ^B	<.0001
Cortisol (nmol/L)	53,74 \pm 12,51 ^B	285,82 \pm 52,43 ^A	426,48 \pm 94,48 ^A	0,0001
AST (U/L)	84,85 \pm 3,0 ^B	226,60 \pm 30,11 ^A	295,84 \pm 45,20 ^A	0,0001
GGT (U/L)	57,38 \pm 3,65	69,50 \pm 7,08	84,60 \pm 15,10	0,3475
CK (U/L)	72,85 \pm 10,24 ^B	926,42 \pm 260,43 ^A	1911,2 \pm 715,9 ^A	0,0001

*Letras maiúsculas diferentes na mesma linha difere ao nível de 5% de probabilidade.



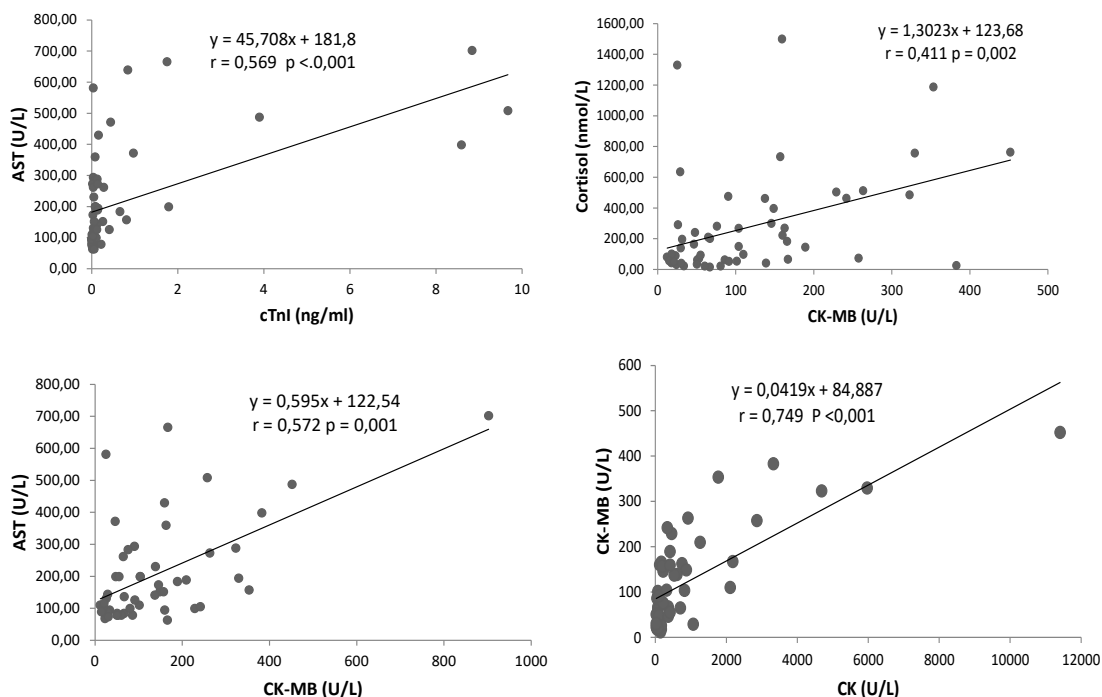


Figura 1 - Representação gráfica da relação entre indicadores de lesão cardíaca muscular com enzimas e hormônios de ovelhas com TP, expressas pelas equações de linearidade, coeficiente de Pearson e nível de significância.

DISCUSSÃO

As principais alterações clínicas encontradas nas ovelhas com TP, associadas aos distúrbios do sistema nervoso (comportamentais), recumbência e morte foram relatados por outros autores como frequentes na evolução da doença, estes ocorrem de acordo com a intensidade da mesma e podem indicar um prognóstico desfavorável, (ROOK, 2000; DUEHLMEIER et al., 2011; SANTOS et al., 2011; MACEDO et al., 2015). A severidade da doença está relacionada ao processo lipolítico e o grau de produção de corpos cetônicos no plasma sanguíneo, quando os níveis estão acima de 1,6 mmol/L, indica que há um severo grau de mobilização gordurosa (ANDREWS, 1997), o que pode justificar a alta taxa de mortalidade entre os animais doentes de (34%) encontrada neste trabalho, esta condição também foi enfatizada por Campos et al., (2010). Os animais do grupo controle permaneceram clinicamente saudáveis ao longo do período de observação.

Há de se relatar que a concentração de cTnI em ovelhas do grupo TP foi cerca de vinte vezes mais elevada nos animais que tiveram alta clínica e mais de 30 vezes nos animais que vieram a óbito em relação às ovelhas sem TP ($P=0,0002$). Esta elevação expressiva da cTnI nas ovelhas acometidas com TP, presumidamente, indicam uma significativa injúria cardíaca e podem ter contribuído para o óbito/eutanásia das 18 ovelhas, devido a maior expressão dos valores encontrados, 30 vezes mais em relação ao controle e 20 vezes mais no grupo alta com TP. Este resultado foi retratado por Tontis e Zwahlen, (1987) que encontraram lesões degenerativas focais nas células miocárdicas contrácteis e condutoras em ovelhas com TP. Uma explicação para elevação desta proteína pode ser a redução de agentes antioxidantes e a elevação de radicais livres, que são gerados a partir de um quadro de hipercetonemia, que podem prejudicar o músculo cardíaco (SAHOO et al., 2009). Analisando este contexto, pode-se também postular que concentrações bastante elevadas da cTnI, assim como da cTnT, sugere um prognóstico ruim de sobrevivência (THARWAT et al., 2012; ABDELAAL et al., 2013). Condição está constatada nas ovelhas com TP que vieram a óbito, neste trabalho, cujo valor médio obtido para a cTnI foi 1,03 ng/dL, podendo considerar que, a partir deste se cria uma condição de risco para o óbito.

A variação significativa observada na concentração sérica de CK-MB significativa no grupo com TP que vieram a óbito destoa dos achados de Tharwat et al. (2012), que não encontraram diferença significativa entre os grupos de animais sadios e acometidos com TP, mesmo este último apresentado valores mais elevados, e justificam que a liberação desta enzima no momento do parto não está restrita ao coração, mas também pela unidade útero-placenta, além de outros tecidos como musculo esqueléticos. Os resultados encontrados podem compartilhar com esta informação uma vez que os valores de CK e AST também estavam elevados. Vale ressaltar o fato de se ter obtido correlações positivas entre esta variável com cTnI, AST, CK. No entanto, há de se relatar que, no grupo de animais que vieram a óbito, que em humanos esta variável foi considerada um importante marcador de infarto cardíaco em pacientes com diabetes tipo 2 e justificaram que a ocorrência está relacionada ao estresse oxidativo, com produção de radicais livres que contribuem para a ocorrência da lesão (ALI et al., 2015). Esta condição de estresse oxidativo e suas complicações em ovelhas acometidas por TP foram relatada por Al-Qudah, (2011).

O transtorno metabólico provocado pela lipólise pode ser explicado pelas alterações nos níveis de AGNE, no grupo TP a média está cerca de três vezes mais elevada que a média do controle, indicando que houve uma severa mobilização de gordura para atender uma maior demanda de energia por parte das ovelhas e dos fetos. Para compensar a falta de energia (glicose) no interior da célula, os triglicerídeos maternos são mobilizados, resultando em aumento dos níveis plasmáticos de ácidos graxos não esterificados (SCHLUMBOHM E HARMEYER, 2004; DUEHLMEIER et al., 2011; SANTOS et al., 2011). A elevação dos índices de β -OH também foi uma condição observada, refletindo uma gravidade de balanço energético negativo, com lipomobilização, acarretando em perturbação do metabolismo de carboidratos e gorduras com conseqüente cetogênese hepática (ROOK, 2000; VAN SAUN, 2000; HARMEYER E SCHLUMBOHM, 2006; GONZÁLEZ et al., 2011; HEFNAWY et al., 2011; MACEDO et al., 2015; VASAVA et al., 2016).

O aumento expressivo do cortisol demonstrou um estado de estresse nos animais acometidos, esta condição em ovelhas com TP também foi descrita por Ford et al., (1990); Sigurdsson, (1991) e Santos et al., (2011), com destaque para o grupo de animais que vieram a óbito cujos valores foram bem elevados, refletindo o nível de estresse e a gravidade desta enfermidade. Este fato é justificado em estágios avançados, que podem ser observadas mudanças significativas decorrente do aumento da produção pela adrenal ou pela incapacidade de excreção pelo fígado em eliminar o cortisol circulante em ovelhas com TP (ISMAIL et al., 2008). Em situações de estresse com elevação dos níveis de cortisol, este pode assumir características gliconeogênicas, associado ao efeito inibitório à insulina, interferindo nos receptores periféricos na utilização da glicose pelas células (BASSETT et al., 1966; SCHLUMBOHM E HARMEYER, 2008).

O quadro de hipoinsulinemia constatado nas ovelhas acometidas pode ser justificado pela ação negativa do AGNE sobre a função das células β -pancreática, comprometendo a produção deste hormônio. Outro elemento que influencia a ocorrência deste fenômeno é o cortisol elevado que desempenha ação antagônica a insulina (REGNAULT et al., 2004). Este fato foi constatado em trabalhos com ovelhas e cabras acometidas por este distúrbio metabólico (SANTOS et al., 2011; SOUTO et al., 2013). Tal fato já é bem relatado em pacientes humanos com diabetes tipo 2, que mostram a ação de lipotoxicidade do AGNE sobre o pâncreas (BODEN E SHULMAN, 2002). Relatam-se ainda que associada mais a condição de resistência a insulina nos tecidos há riscos de ocorrer alterações metabólicas, induzindo o surgimento de doenças cardiovasculares (ORMAZABAL et al., 2018)

O estado hiperglicêmico encontrado nas ovelhas com TP, retrata bem o que foi exposto nos parágrafos anteriores, em que os índices elevados de cortisol e AGNE associado aos baixos valores de insulina contribuíram para esta circunstância (BASSETT et al., 1966; FORD et al., 1990; HENZE et al. 1998; MACEDO et al., 2015). Os valores de frutossamina mais elevados no grupo TP em relação ao GC retrata o estado de cronicidade nas alterações do perfil glicêmico no grupo de animais doentes. Esta condição foi relatada por Santos et al., (2011) em ovelhas com a enfermidade. Este mecanismo está associado ao quadro de hiperglicemia em ovelhas com TP, que reflete a concentração sérica de glicose que havia uma ou duas semanas atrás e não apenas uma condição pontual (ROOK, 2000; ENEMARK et al., 2004; KANEKO, 2008; FILIPOVIC et al., 2011; ALLISON, 2015).

A elevação sérica de AST e GGT nos animais acometidos, é mais expressiva nos que vieram a óbito, retratando a intensa mobilização lipídica no metabolismo hepático, que acarreta um quadro de lipidose hepática (HERDT, 2000b; CAL et al., 2009). Esta condição de infiltração gordurosa é também constatada nos rins e coração ou até mesmo pode ocorrer degeneração muscular pelo catabolismo (ANDREWS et al., 1996). Estes achados foram relatados por Campos et al., (2010); Santos et al., (2011); Souto et al., (2013) em ovelhas e cabras acometidas por TP. O aumento da atividade de CK, também foi constatado de forma mais expressiva nos animais com TP que vieram a óbito, estando geralmente relacionado à ocorrência de lesões muscular cardíaca esquelética (ANDREWS et al, 1996; HENZE et al., 1998; SANTOS et al., 2011).

CONCLUSÃO

Diante dos resultados encontrados, este estudo demonstrou que dentre as variáveis estudadas somente o marcador cardíaco cTnI foi mais expressivo nos animais que tiveram como a resolução o óbito.

REFERÊNCIAS

- ABDELAAL, A.; ZAHER, H.; ELGAML, S. A.; ABDALLAH, H. Prognostic Value of Serum Cardiac Troponin T and Nitric Oxide as Cardiac Biomarkers in Pregnancy Toxemic Goats. **Global Veterinaria**, v. 11, n. 6, p. 817–823, 2013.
- ABRAMOV, Y.; ABRAMOV, D.; ABRAHAMOV, A.; DURST, R.; SCHENKER, J. Elevation of Serum Creatine Phosphokinase and Its MB Isoenzyme During Labor and Early Puerperium. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 75, p. 255–260, 1996.
- ADAMCOVA, M. Troponins in Children and Neonates. **ACTA PAEDIATRICA**, v. 92, n. 12, p. 1373–1375, 2003.
- AHMED, F. N.; NAQVI, F. N.; SHAFIQ, F. Lipid Peroxidation and Serum Antioxidant Enzymes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. **New York Academy of Sciences**, v. 1084, p. 481–489, 2006.
- AL-QUDAH, K. M. Oxidant and Antioxidant Profile of Hyperketonemic Ewes Affected by Pregnancy Toxemia. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 40, n. 1, p. 60–65, 2011.
- ALI, F.; ALI, S.; NAQVI, S.; BISMILLAH, M.; WAJID, N. Comparative Analysis of Biochemical Parameters in Diabetic and Non-Diabetic Acute Myocardial Infarction Patients. **Indian Heart Journal**, v. 68, n. 3, p. 325–331, 2015. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0019483215004344>><<http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2015.09.026>><www.sciencedirect.com><www.elsevier.com/locate/ihj>.
- ALLISON, R. w. Avaliação laboratorial do pâncreas e metabolismo da glicose. In: THRALL, M. A.; WEISER, G.; ALLISON, R. W.; CAMPBELL, T. W. (Ed.). **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015a. p. 367–380.
- ALLISON, R. W. Avaliação laboratorial das proteínas do plasma e do soro sanguíneo. In: THRALL, M.A; WEISER,G; ALLISON, R.W; CAMPBELL, T. W. (Ed.). **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015b. p. 398–411.
- ALVARENGA, E. A.; MOREIRA, G. H. F. A.; FILHO, E. J. F.; LEME, F. O. P.; COELHO, S. G.; MOLINA, L. R.; LIMA, J. A. M.; CARVALHO, A. U. Avaliação Do Perfil Metabólico de Vacas Da Raça Holandesa Durante O Período de Transição. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 35, n. 3, p. 281–290, 2015.
- ANDERSON, M. S.; HE, J.; FLOWERS-ZIEGLER, J.; DEVASKAR, S. U.; HAY, W. W.; MARIANNE, S.; HE, J.; FLOWERS-, J.; DEVASKAR, S. U.; HAY, W. W. Effects of Selective Hyperglycemia and Hyperinsulinemia on Glucose Transporters in Fetal Ovine Skeletal Muscle. **American Physiological Society**, v. 281, p. 1256–1263, 2001.
- ANDREWS, A. Pregnancy Toxaemia in the Ewe. **In Practice**, v. 19, p. 306 – 312, 1997.
- ANDREWS, A. H.; HOLLAND-HOWES, V. E.; WILKINSON, J. I. D. Naturally Occurring Pregnancy Toxaemia in the Ewe and Treatment with Recombinant Bovine Somatotropin. **Small Ruminant Research**, v. 23, p. 191–197, 1996.
- ARAUJO, C. A. S. C.; NIKOLAUS, J. P.; MORGADO, A. A.; MONTEIRO, B. M.; RODRIGUES, F. A. M. L.; VECHIATO, T. A. F.; SOARES, P. C.; SUCUPIRA, M. C. A. Perfil Energético E Hormonal de Ovelhas Santa Inês Do Terço Médio Da Gestação Ao Pós-Parto. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, n.

12, p. 1251–1257, 2014.

ATABEK, M. E.; PIRGON, O.; ORAN, B.; ERKUL, I.; KURTOGLU, S. Increased Cardiac Troponin I Concentration in Diabetic Ketoacidosis. **Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v. 17, p. 1077–1082, 2004.

BALIKCI, E.; YILDIZ, A.; GURDOGAN, F. Blood Metabolite Concentrations during Pregnancy and Postpartum in Akkaraman Ewes. **Small Ruminant Research**, v. 67, p. 247–251, 2007.

BARAKAT, S. E. M.; AL-BHANASAWI, N. M.; ELAZHARI, G. E.; A.O. BAKHICT. Clinical and Serobiochemical Studies on Naturally Occurring Pregnancy Toxaemia in Shama Goats. **Journal of animal and veterinary advances**, v. 6, n. 6, p. 768–772, 2007.

BASSETT, 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.

BOCCARA, G.; POUZERATTE, Y.; TRONCIN, R.; BONARDET, A.; BOULARAN, A. M.; COLSON, P.; MANN, C. The Risk of Cardiac Injury during Laparoscopic Fundoplication: Cardiac Troponin I and ECG Study. **Acta Anaesthesiol Scand**, v. 44, n. 4, p. 398–402, 2000.

BRAUNWALD, E.; ANTMAN, E. M.; BEASLEY, J. W.; CALIFF, R. M.; CHEITLIN, M. D.; HOCHMAN, J. S.; JONES, R. H.; KEREIAKES, D.; KUPERSMITH, J.; LEVIN, T. N.; PEPINE, C. J.; SCHAEFFER, J. W.; III, E. E. S.; STEWARD, D. E.; THEROUX, P.; GIBBONS, R. J.; ALPERT, J. S.; EAGLE, K. A.; FAXON, D. P.; FUSTER, V.; GARDNER, T. J.; GREGORATOS, G.; RUSSELL, R. O.; SMITH, S. C.; INTRODUCTION, I. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina and Non – ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary and Recommendations. **Circulation**, v. 102, p. 1193–1209, 2000.

BROZOS, C.; MAVROGIANNI, V. S.; FTHENAKIS, G. C. Treatment and Control of Peri-Parturient Metabolic Diseases: Pregnancy Toxemia, Hypocalcemia, Hypomagnesemia. **Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice**, v. 27, n. 1, p. 105–113, 2011. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1016/j.cvfa.2010.10.004>>.

CAL, L.; BORTEIRO, C.; BENECH, A.; RODAS, E.; ABREU, M. N.; CRUZ, J. C.; MONTAÑA, J. R. G. Histological Changes of the 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**, v. 11, n. 3, p. 1–5, 2010. Disponível em:

<<http://www.revistas.ufg.br/index.php/vet/article/view/5499>>.

CASTILLO, C.; HERNANDEZ, J.; BRAVO, A.; LOPEZ-ALONSO, M.; PEREIRA, V.; BENEDITO, J. L. Oxidative Status during Late Pregnancy and Early Lactation in Dairy Cows. **Veterinary Journal**, v. 169, n. 2, p. 286–292, 2005.

CAVALCANTI FILHO, E.; PIMENTA; MARIZ, T. M. de A.; NETO, S. G.; MADEIROS, A. N. de; TORREÃO, J. N. da C.; SOUZA, E. D.; FRANÇA, S. do R. de L. Efeitos Dos Níveis de Energia No Período Gestacional Sobre O Crescimento de Cordeiros Morada Nova. **Revista Científica de Produção Animal**, v. 9, n. 2, p. 146–152, 2007.

CELI, P. The Role of Oxidative Stress in Small Ruminants' Health and Production. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 39, p. 348–363, 2010.

CORRÊA, M. N.; GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. **Transtornos metabólicos nos animais domésticos**. 1. ed. Pelotas-RS: Universitária PREC/UFPEL, 2010.

DIFFAY, B. C.; MCKENZIE, D.; WOLF, C. Abordagem e exame clínico de ovinos e caprinos. In: **PUGH, D. G. Clínica de ovinos e caprinos**. 1. ed. São Paulo: Roca, 2004. p. 1–19.

DRACKLEY, J. K.; DANN, H. M.; DOUGLAS, N.; JANOVICK, N. A.; LITHERLAND, N. B.; UNDERWOOD, J. P.; LOOR, J. J. Physiological and Pathological Adaptations in Dairy Cows That May Increase Susceptibility to Periparturient Diseases and Disorders. **Italian Journal of Animal Science**, v. 4, p. 323–344, 2005.

DUEHLMEIER, R.; FLUEGGE, I.; SCHWERT, B.; PARVIZI, N.; GANTER, M. Metabolic Adaptations to Pregnancy and Lactation in German Blackheaded Mutton and Finn Sheep Ewes with Different Susceptibilities to Pregnancy Toxaemia. **Small Ruminant Research**, v. 96, n. 2–3, p. 178–184, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.smallrumres.2010.12.002>>.

EILER, H. Glândulas endócrinas. In: REECE, W. O. (Ed.). **Dukes, fisiologia dos animais domésticos**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 575–622.

ENEMARK, J. M. ; JORGENSEN, R. J.; KRISTENSEN, N. B. An Evaluation of Parameters for the Detection of Subclinical Rumen Acidosis in Dairy Herds. **Veterinary Research Communications**, v. 28, p. 687–709, 2004.

- ENRICO LIPPI ORTOLANI; FÉLIX H.D. GONZÁLEZ; LUIS BARROS; RÓMULO CAMPOS. Avaliação Metabólico-Nutricional de Vacas Leiteiras Por Meio de Fluidos Corporais. **Anais do 29º Congresso Nacional de Medicina Veterinária - Gramado – Rio Grande do Sul, Brasil.**, p. 72, 2002.
- ERMILIO, E. M.; SMITH, M. C. Treatment of Emergency Conditions in Sheep and Goats. **Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice**, v. 27, n. 1, p. 33–45, 2011.
- EUBANKS, A.; RAZA, F.; ALKHOULI, M.; GLENN, A. N.; HOMKO, C.; KASHEM, A.; BOVE, A. Clinical Significance of Troponin Elevations in Acute Decompensated Diabetes without Clinical Acute Coronary Syndrome. **Cardiovascular diabetology**, v. 11, n. 154, p. 1–8, 2012.
- FILIPOVIC, N.; STOJEVIC, Z.; T.MASEK; MIKULEC, Z.; PRVANOVIC, N. Relationship between Fructosamine with Serum Protein , Albumin and Glucose Concentrations in Dairy Ewes. **Small Ruminant Research**, v. 96, p. 46–48, 2011.
- FORD, E. J. H.; EVANS, J.; ROBINSON, I. CORTISOL IN PREGNANCY TOXAEMIA OF SHEEP. **British Veterinary Journal**, v. 146, p. 539–542, 1990.
- FRANCISCATO, C.; LOPES, S. T. dos A.; VEIGA, Á. P. M.; MARTINS, D. B.; EMANUELLI, M. P.; OLIVEIRA, L. S. S. Atividade Sérica Das Enzimas AST , CK E GGT Em Cavalos Crioulos. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 41, n. 10, p. 1561–1565, 2006.
- FRIGOTTO, T. A.; OLLHOFF, R. D.; FILHO, I. R. de B.; ALMEIDA, R. de. PARÂMETROS METABÓLICOS SANGUÍNEOS DE VACAS LEITEIRAS DE ALTA PRODUÇÃO NO PERÍODO DE TRANSIÇÃO. **Ciência Animal Brasileira - Anais do VIII Congresso Brasileiro de Buiatria**, n. 1, p. 8–11, 2009.
- GINSBURG, G. S.; HAGA, S. B. Translating Genomic Biomarkers into Clinically Useful Diagnostics. **Expert Review of Molecular Diagnostics**, v. 6, n. 2, p. 179–191, 2006.
- GONZÁLEZ, F. D.; MUIÑO, R.; PEREIRA, V.; CAMPOS, R.; BENEDITO, J. L. Relationship among Blood Indicators of Lipomobilization and Hepatic Function during Early Lactation in High-Yielding Dairy Cows. **journal veterinary science**, v. 12, n. 3, p. 251–255, 2011a.
- GONZÁLEZ, F. H. D. USO DO PERFIL METABÓLICO NO DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS METABÓLICO-NUTRICIONAL EM RUMINANTES. In: GONZÁLEZ, F. H. D.; BARCELLOS, J. O.; OSPINA, H.; RIBEIRO, L. A. O. (Ed.). **Perfil metabólico em ruminantes: seu uso em nutrição e doenças nutricionais**. 1. ed. Porto Alegre: Gráfica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2000. p. 89–106.
- GONZÁLEZ, F. H. D.; HERNÁNDEZ, F.; MADRID, J.; MARTÍNEZ-SUBIELA, S.; TVARIJONAVICIUTE, A.; CERÓN, J. J.; TECLES, F. Acute Phase Proteins in Experimentally Induced Pregnancy Toxemia in Goats. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 23, n. 1, p. 57–62, 2011b.
- GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. da. **Patologia clínica veterinária: texto introdutório**. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2008.
- 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. **Ciência Animal Brasileira- Anais do VIII Congresso Brasileiro de Buiatria INDICADORES**, n. 1, p. 64–69, 2009.
- GROSS, J.; DORLAND, H. A. van; BRUCKMAIER, R. M.; SCHWARZ, F. J. Performance and Metabolic Profile of Dairy Cows during a Lactational and Deliberately Induced Negative Energy Balance with Subsequent Realimentation. **Journal of Dairy Science**, v. 94, p. 1820–1830, 2011.
- GUNES, V.; ATALAN, G.; CITIL, M.; ERDOGAN, H. M. Use of Cardiac Troponin Kits for the Qualitative Determination of Myocardial Cell Damage due to Traumatic Reticuloperitonitis in Cattle. **Veterinary Record**, v. 162, p. 514–517, 2008.
- GUNES, V.; ERDOGAN, H. M.; CITIL, M.; OZCAN, K. Assay of Cardiac Troponins in the Diagnosis of Myocardial Degeneration due to Foot-and-Mouth Disease in a Calf. **Vet Rec**, v. 156, n. 22, p. 714–715, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15923556>>.
- GUNES, V.; OZCAN, K.; CITIL, M.; ONMAZ, A. C.; ERDOGAN, H. M. Detection of Myocardial Degeneration with Point-of-Care Cardiac Troponin Assays and Histopathology in Lambs with White Muscle Disease. **Veterinary Journal**, v. 184, n. 3, p. 376–378, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.03.001>>.
- GURDOGAN, F.; BALIKÇI, E.; YILDIZ, A. Some Acute Phase Proteins, Oxidative Stress Biomarkers and Antioxidant Enzyme Activities in Ewes with Pregnancy Toxemia. **Iranian Journal of Veterinary Research**, v. 15, n. 3, p. 297–299, 2014.
- HARMEYER, J.; SCHLUMBOHM, C. Pregnancy Impairs Ketone Body Disposal in Late Gestating Ewes : Implications for Onset of Pregnancy Toxaemia. **Research in Veterinary Science**, v. 81, p. 254–264, 2006.
- HEFNAWY, A. E.; SHOUSHA, S.; YOUSSEF, S. Hematobiochemical Profile of Pregnant and Experimentally Pregnancy Toxemic Goats. **Journal of Basic and Applied Chemistry**, v. 1, n. 8, p.

65–69, 2011.

HENZE, P.; BICKHARDT, K.; FUHRMANN, H.; SALLMANN, H. P. Spontaneous Pregnancy Toxaemia (Ketosis) in Sheep and the Role of Insulin. **Journal of Veterinary Medicine**, v. 45, p. 255–266, 1998.

HERDT, T. H. RUMINANT ADAPTATION TO NEGATIVE ENERGY BALANCE. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 16, n. 2, p. 215–230, 2000a. Disponível em:

<[http://dx.doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30102-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30102-X)>.

HERDT, T. H. Ruminant Adaptation to Negative Energy Balance. Influences on the Etiology of Ketosis and Fatty Liver. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 16, n. 2, p. 215–230, 2000b. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30102-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30102-X)>.

HUSBANDRY, A.; WEST, H. J. Maternal Undernutrition during Late Pregnancy in Sheep. Its Relationship to Maternal Condition, Gestation Length, Hepatic Physiology and Glucose Metabolism. **The British journal of nutrition**, v. 75, n. 4, p. 593–605, 1996. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8672411>>.

ISMAIL, Z. A. B.; AMIREH, F.; AL-MAJALI, A. M.; AMIREH, F.; AL-RAWASHDEH, O. F. Metabolic Profiles in Goat Does in Late Pregnancy with and without Subclinical Pregnancy Toxemia.

Veterinary Clinical Pathology, v. 37, n. 4, p. 434–437, 2008.

JAIN, S. K.; MCVIE, R.; BOCCHINI, J. A. **Hyperketonemia (ketosis), oxidative stress and type 1 diabetes Pathophysiology**, 2006. .

JESTY, S. A. Cardiac Biomarkers in Equine Medicine. **Veterinary Journal**, v. 192, n. 2, p. 131–132, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.11.011>>.

KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical biochemistry of domestic animal**. 6. ed. New York: Academic Press, 2008.

KARAPINAR, T.; EROKSUZ, Y.; HAYIRLI, A.; BEYTUT, E.; KAYNAR, O.; BAYDAR, E. The Diagnostic Value of Two Commercially Available Human cTnI Assays in Goat Kids with Myocarditis.

Veterinary Clinical Pathology, v. 45, n. 1, p. 164–171, 2016.

KHAN, J. R.; LUDRI, R. S. Changes in Blood Glucose, Plasma Non-Esterified Fatty Acids and Insulin in Pregnant and Non-Pregnant Goats. **Tropical Animal Health and Production**, v. 34, p. 81–90, 2002.

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 Toxaemia. **Irish Veterinary Journal**, v. 65, n. 1, p. 1–6, 2012.

LITTLE, T. M.; HILLS, F. J. **Agricultural experimentation: design and analysis**. New York: John Wiley, 1978.

MACEDO, A. T. M.; SOUTO, R. C.; MENDONÇA, C. L.; LIMA, L. B.; SOARES, P. C.; AFONSO, J. A. B. NÍVEIS SÉRICOS DE TRIODOTIRONINA (T3) E TIROXINA (T4) EM OVELHAS COM TOXEMIA DA PREENHEZ. **Archives of Veterinary Science**, v. 20, n. 1, p. 49–55, 2015.

MACEDO, A. T. M.; SOUTO, R. J. C.; MENDONÇA, C. L. de; FAGLIARI, J. J.; SILVA, P. C.; SOARES, P. C.; AFONSO, J. A. B. PROTEINOGRAMA DE OVELHAS ACOMETIDAS POR CASOS NATURAIS DE TOXEMIA DA PREENHEZ. **Veterinária E Zootecnia**, v. 24, n. 1, p. 159–173, 2017.

MEGAHED, A. A.; HIEW, M. W. H. ; CONSTABLE, P. D. Clinical Utility of Plasma Fructosamine Concentration as a Hypoglycemic Biomarker during Early Lactation in Dairy Cattle. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, p. 1–7, 2018.

MOGHADDAM, G.; HASSANPOUR, A. Comparison of Blood Serum Glucose, Beta Hydroxybutyric Acid, Blood Urea Nitrogen and Calcium Concentrations in Pregnant and Lambled Ewes. **Journal of Animal and Veterinary Advances**, v. 7, n. 3, p. 308–311, 2008.

MOHAMMED, H. O.; MITCHELL, L. M.; SODERHOLM, L. V.; DIVERS, T. J. Concentration By Use of a Point-of-Care Analyzer With Experimentally Induced Cardiac Disease. **Sciences-New York**, v. 71, n. 1, p. 55–59, 2010.

MOLLER, N.; FOSS, A.-C. H.; GRAVHOLT, C. H.; MORTENSEN, U. M.; POULSEN, S. H.; MOGENSEN, C. E. Myocardial Injury with Biomarker Elevation in Diabetic Ketoacidosis. **Journal of diabetes and its complications**, v. 19, n. 6, p. 361–3, 2005. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260354>>.

O'BRIEN, P. J.; LANDT, Y.; LADENSON, J. H. Differential Reactivity of Cardiac and Skeletal Muscle from Various Species in a Cardiac Troponin I Immunoassay. **Clinical Chemistry**, v. 43, n. 12, p. 2333–2338, 1997.

ORMAZABAL, V.; NAIR, S.; ELFEKY, O.; AGUAYO, C.; SALOMON, C.; ZUÑIGA, F. A. Association between Insulin Resistance and the Development of Cardiovascular Disease. **Cardiovascular Diabetology**, v. 17, n. 122, p. 1–14, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12933-018->

0762-4>.

ÖZPINAR, A.; FIRAT, A.; ÖZPINAR, A. Metabolic Profile of Pre-Pregnancy, Pregnancy and Early Lactation in Multiple Lambing Sakız Ewes. **annals of nutrition and metabolism**, v. 46, p. 57–61, 2002.

PEEK, S. F.; APPLE, F. S.; MURAKAMI, M. A.; CRUMP, P. M.; SEMRAD, S. D. Cardiac Isoenzymes in Healthy Holstein Calves and Calves with Experimentally Induced Endotoxemia. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 72, n. 4, p. 356–361, 2008.

POLIZOPOULOU, Z. S.; KOUTINAS, C. K.; CERÓN, J. J.; TVARIJONAVICIUTE, A.; MARTÍNEZ-SUBIELA, S.; DASOPOULOU, A.; YORK, M. J.; ROMAN, I. F.; GANDHI, M.; PATEL, S.; O'BRIEN, P. J. Correlation of Serum Cardiac Troponin I and Acute Phase Protein Concentrations with Clinical Staging in Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 44, n. 3, p. 397–404, 2015.

RADIN, M. J. Avaliação laboratorial dos lípidios. In: THRALL, M.A; WEISER, G; ALLISON, R.W; CAMPBELL, T. . (Ed.). **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015. p. 416–430.

RADOSTITS, O. M. P.; GAY, C. C.; HINCHCLIFF, K. W.; CONSTABLE, P. D. **Veterinary medicine - a textbook of diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses**. 10. ed. Sydney: W B Saunders, 2007.

RAHNAMA, N.; FARAMARZI, M.; GAEINI, A. A. Effects of Intermittent Exercise on Cardiac Troponin I and Creatine Kinase-MB. **International Journal of Preventive Medicine**, v. 2, n. 1, p. 20–23, 2011.

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, n. 2–3, p. 265–269, 2005.

RAOOFI, A.; JAFARIAN, M.; SAFI, S.; VATANKHAH, M. Fluctuations in Energy-Related Metabolites during the Peri-Parturition Period in Lori-Bakhtiari Ewes. **Small Ruminant Research**, v. 109, n. 1, p. 64–68, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.smallrumres.2012.06.012>>.

REGNAULT, T. R. H.; 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, p. 1–10, 2004.

RODRIGUES, C. A. F.; BRANCO, M. T. R. R. H.; CARVALHO, G. R. de; TORRES, R. de A.; FILHO, R. de A. T. Avaliação Do Consumo E de Metabólitos Plasmáticos de Cabras Gestantes Com Duas Condições Corporais Alimentadas Com Dietas Formuladas Com Diferentes Níveis de Energia. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 36, n. 4, p. 945–952, 2007.

ROOK, J. S. Pregnancy Toxemia of Ewes, Does, and Beef Cows. **The Veterinary Clinics Of North America. Food Animal Practice**, v. 16, n. 2, p. 293, 2000a. Disponível em: <<https://ezp.lib.unimelb.edu.au/login?url=https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=11022342&site=eds-live&scope=site>>.

ROOK, J. S. Pregnancy Toxemia of Ewes, Does, and Beef Cows. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 16, n. 2, p. 293, 2000b. Disponível em: <<https://ezp.lib.unimelb.edu.au/login?url=https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=11022342&site=eds-live&scope=site>>.

SAHOO, S. S.; PATRA, R. C.; BEHERA, P. C.; SWARUP, D. Oxidative Stress Indices in the Erythrocytes from Lactating Cows after Treatment for Subclinical Ketosis with Antioxidant Incorporated in the Therapeutic Regime. **Veterinary Research Communications**, v. 33, n. 3, p. 281–290, 2009.

SANTOS, F. C. O.; MENDONÇA, C. L.; FILHO, A. P. S.; CARVALHO, C. C. D.; SOARES, P. C.; AFONSO, A. B.; O, A. S. F. C.; MENDONÇA, C. L.; P, S. F. A.; 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, 2011a.

SANTOS, F. C. O.; MENDONÇA, C. L.; FILHO, A. P. S.; 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, 2011b.

SARGISON, N. D.; SCOTT, P. R.; PENNY, C. D.; 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, p. 271–277, 1994.

SATTLER, T.; FURLL, M. Creatine Kinase and Aspartate Aminotransferase in Cows as Indicators for Endometritis. **Journal of Veterinary Medicine**, v. 51, p. 132–137, 2004.

SCHLUMBOHM, C.; HARMEYER, J. Hyperketonemia Impairs Glucose Metabolism in Pregnant and

- Nonpregnant Ewes. **Journal of Dairy Science**, v. 87, n. 2, p. 350–358, 2004. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(04\)73174-4](http://dx.doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(04)73174-4)>.
- SCHLUMBOHM, C.; HARMEYER, J. Twin-Pregnancy Increases Susceptibility of Ewes to Hypoglycaemic Stress and Pregnancy Toxaemia. **Research in Veterinary Science**, v. 84, n. 2, p. 286–299, 2008.
- SCIRICA, B. M.; MORROW, D. A. Troponins in Acute Coronary Syndromes. **Progress in cardiovascular disases**, v. 47, n. 3, p. 177–188, 2004.
- SHARKEY, L. C.; BERZINA, I.; FERASIN, L.; TOBIAS, A. H.; LULICH, J. P.; HEGSTAD-DAVIES, R. L. Evaluation of Serum Cardiac Troponin I Concentration in Dogs with Renal Failure. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 234, n. 6, p. 767–770, 2009.
- SIGURDSSON, H. Metabolic Disorders in Ewes during Late Pregnancy. **Icelandic Agricultural Sciences**, v. 5, p. 25–31, 1991.
- SOUTO, R. J. C.; AFONSO, J. A. B.; MENDONÇA, C. L.; CARVALHO, C. C. D.; FILHO, A. P. S.; CAJUEIRO, J. F. P.; LIMA, E. H. F.; C, A. S. R. J.; AFONSO, J. A. B.; MENDONÇA, C. L.; CARVALHO, C. C. D.; FILHO, A. P. S. Achados Bioquímicos, Eletrolíticos E Hormonais de Cabras Acometidas. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n. 10, p. 1174–1182, 2013a.
- SOUTO, R. J. C.; AFONSO, J. A. B.; MENDONÇA, C. L.; CARVALHO, C. C. D.; FILHO, A. P. S.; CAJUEIRO, J. F. P.; LIMA, E. H. F.; C, A. S. R. J.; AFONSO, J. A. B.; MENDONÇA, C. L.; CARVALHO, C. C. D.; FILHO, A. P. S.; CARVALHO CLEYTON, C. D.; SILVA FILHO, A. P.; CAJUEIRO, J. F. P.; LIMA, E. H. F.; SOARES, P. C. Achados Bioquímicos, Eletrolíticos E Hormonais de Cabras Acometidas Com Toxemia Da Prenhez. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n. 10, p. 1174–1182, 2013b.
- SOUTO, R. J. C.; AFONSO, J. A. B.; MENDONÇA, C. L.; CARVALHO CLEYTON, C. D.; SILVA FILHO, A. P.; CAJUEIRO, J. F. P.; LIMA, E. H. F.; SOARES, P. C. Achados Bioquímicos, Eletrolíticos E Hormonais de Cabras Acometidas Com Toxemia Da Prenhez. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n. 10, p. 1174–1182, 2013c.
- SOUTO, R. J. C.; SOARES, G. S. L.; MACEDO, A. T. M.; CAJUEIRO, J. F. de P.; GONÇALVES, D. N. de A.; SOARES, P. C.; AFONSO, J. A. B.; MENDONÇA, C. L. de. Valores de β -Hidroxibutirato, Ácidos Graxos Não Esterificados, Cortisol E Insulina de Cabras Leiteiras Com Toxemia Da Prenhez Subclínica Durante O Período de Transição. **Ciência Animal Brasileira**, v. 15, n. 2, p. 253–254, 2017.
- SURACHETPONG, S. D.; VICHIT, P.; HUNPRASIT, V. Measurements of Cardiac Troponin I and Creatine Kinase Myocardium Isoform in Dogs with Diabetic Ketoacidosis. **Comparative Clinical Pathology**, v. 25, p. 1185–1191, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00580-016-2326-x>>.
- THARWAT, M.; AL-SOBAYIL, F.; AL-SOBAYIL, K. The Cardiac Biomarkers Troponin I and CK-MB in Nonpregnant and Pregnant Goats, Goats with Normal Birth, Goats with Prolonged Birth, and Goats with Pregnancy Toxemia. **Theriogenology**, v. 78, n. 7, p. 1500–1507, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.theriogenology.2012.06.013>>.
- THRALL, M. A.; WEISER, G.; ALLISON, R. W.; CAMPBELL, T. W. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.
- TONTIS, A.; ZWAHLEN, R. Pregnancy Toxemia of Small Ruminants with Special Reference to Pathomorphology. **Tierärztliche Praxis**, v. 15, n. 1, p. 25–29, 1987.
- TUNCA, R.; ERDOĞAN, H. M.; SÖZMEN, M.; ÇİTİL, M. Evaluation of Cardiac Troponin I and Inducible Nitric Oxide Synthase Expressions in Lambs with White Muscle Disease. **Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences**, v. 33, n. 1, p. 53–59, 2009.
- TUNCA, R.; SOZMEN, M.; ERDOGAN, H.; CITIL, M.; UZLU, E.; OZEN, H.; GOKÇE, E. Determination of Cardiac Troponin I in the Blood and Heart of Calves with Foot-and-Mouth Disease. **Journal of veterinary diagnostic investigation**, v. 20, n. 5, p. 598–605, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18776092>>.
- VAN DER VUSSE, G. J.; GLATZ, J. F. C.; STAM, H. C. G.; RENEMAN, R. S. Fatty Acid Homeostasis in the Normoxic and Ischemic Heart. **Physiological reviews**, v. 72, n. 4, p. 881–940, 1992.
- VAN SAUN, R. J. Pregnancy Toxemia in a Flock of Sheep. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 217, n. 10, p. 1536–1539, Nov. 2000. Disponível em: <<http://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/javma.2000.217.1536>>. Acesso em: 12 oct. 2016.
- VOLZ, K. A.; HOROWITZ, G. L.; MCGILLICUDDY, D. C.; GROSSMAN, S. A.; SANCHEZ, L. D. Should Creatine Kinase-MB Index Be Eliminated in Patients with Indeterminate Troponins in the ED? **American Journal of Emergency Medicine**, v. 30, n. 8, p. 1574–1576, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2011.08.017>>.

WITTWER, F. Diagnóstico dos desequilíbrios metabólicos de energia em rebanhos bovinos. In: GONZÁLEZ, F. H. D.; BARCELLOS, J. O.; OSPINA, H.; RIBEIRO, L. A. O. (Ed.). **Perfis metabólicos em ruminantes: seu uso em nutrição e doenças nutricionais**. Porto Alegre, Brasil: Gráfica da Universidade Federal de Rio Grande do Sul., 2000.

YARIM, G. F.; CIFTCI, G. Serum Protein Pattern in Ewe with Pregnancy Toxemia. **Veterinary Research Communications**, v. 33, p. 431-438, 2009.

BIOMARCADORES CARDÍACOS cTnI E CK-MB EM CABRAS COM TOXEMIA DA PREENHEZ

CARDIAC BIOMARKERS cTnI AND CK-MB IN GOATS WITH PREGNANCY TOXAEMIA

Leonardo M. Souza², Carla L. Mendonça³, Regina N. Assis², Emanuel F. Oliveira Filho⁴, Gliere S. L. Soares⁴, Rodolfo J. C. Souto³, Pierre C. Soares⁵, José Augusto B. Afonso^{3*}

ABSTRACT.- SOUZA L. M., MENDONÇA C. L., ASSIS R. N., OLIVEIRA FILHO E. F., SOARES G. S. L., SOUTO R. J. C., SOARES P. C., AFONSO J. A. B. 2019. **[DYNAMICS OF CARDIAC BIOMARKERS cTnI AND CK-MB IN GOATS WITH PREGNANCY TOXAEMIA.]** DINÂMICA DE BIOMARCADORES CARDÍACOS cTnI E CK-MB EM CABRAS COM TOXEMIA DA PREENHEZ. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 00(0):00-00. Clínica de Bovinos de Garanhuns, *Campus* da Universidade Federal Rural de Pernambuco, Av. Bom Pastor, SN, Caixa Postal 152, Boa Vista-Garanhuns-PE, CEP 55292-278, Brasil. Email: afonsojab@oi.com.br

Pregnancy toxemia is considered the most common metabolic disease with a greater impact on the production of small ruminants, which may threaten the productivity of goats and sheep at the end of gestation. It is characterized by disorders in the energetic, protein, mineral and hormonal metabolic profile, with obvious clinical signs, which can lead to loss of fetuses and matrices. It is important to consider the use of biomarkers of myocardial injury in small ruminants with prevalent metabolic diseases, such as pregnancy toxemia, since there are no studies conducted in Brazil to verify the use of cTnI and CK-MB in the clinical evaluation of goats with this disease. In this context, the aim of this study was to evaluate the effects of the metabolic disorder caused by PT and its reflexes in the onset of heart injury, evaluating cTnI and CK-MB in goats affected by this disease. A total of 44 goats were selected from the group of diseased goats that had a diagnosis of PT, which was established through clinical and laboratory tests and a control group (CG) with 10 goats without TP. Higher serum concentrations of cTnI were observed in the group of goats with TP (0.43 ng / mL), with a significant difference ($P = 0.0238$) when compared to the control group (0.06 ng / mL). Regarding the CK-MB activity, the results presented higher mean values in the TP group (307.55 U / L) than in the GC (117.18 U / L) goats. Creatine kinase revealed a significant change ($P = 0.0223$) between the groups, with the mean of the TP group being about 12 times higher than the control. The values found in the energy profile differed significantly for the β -hydroxybutyrate, AGNE and Glucose between the groups. The hormonal indicators presented a very significant change in the group of animals with PT, with lower mean values for insulin (5.03 ppm / L) when compared to the CG (10.66 pmol / L) ($P = 0.0025$). The concentration of cortisol in the TP group (155.41 nmol / L) presented a significant mean higher than the CG (36.58 nmol / L) ($P = 0.0032$). There was a correlation of the CK-MB cardiac marker with β -OH ($r = 0.597$, $p < 0.001$) and a moderate ratio of CK-MB to CK ($r = 570$, $p < 0.001$), fructosamine ($r = 0.467$, $p = 0.003$), cortisol ($r = 0.420$, $p = 0.013$) and glucose ($r = 0.406$, $p = 0.007$) respectively. Negative relations were found between cTnI with albumin ($r = -0.314$, $p = 0.024$) and CK-MB with insulin ($r = -0.334$, $p = 0.025$). The clinical and metabolic alterations found in goats with PT were sufficient to induce cardiac injury, portrayed by the elevation in the concentrations of the biomarkers cTnI and CK-MB, so that these could be used as good indicators in the diagnostic and prognostic evaluation in this type of disease.

Keywords: cardiac injury, clinical biochemistry, ketosis, metabolic disorders, small ruminants.

¹Recebido em

Aceito para publicação em

²Médico(a) Veterinário(a), Mestrando(a) do Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Reprodução de Ruminantes, Unidade Acadêmica de Garanhuns, *Campus* da Universidade Federal Rural de Pernambuco, UFRPE.

³ Médico(a) Veterinário(a) da Clínica de Bovinos de Garanhuns, *Campus* da UFRPE.

⁴ Médico Veterinário do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, *Campus Recife/UFRPE*

⁵Professor Associado do Departamento de Medicina Veterinária, *Campus Recife/UFRPE*

*Autor para correspondência: afonsojab@oi.com.br

Resumo.- A toxemia da prenhez é considerada a doença metabólica mais comum e de maior impacto na produção de pequenos ruminantes, podendo ameaçar a produtividade de cabras e ovelhas no final da gestação. É caracterizada por transtornos no perfil metabólico energético, proteico, mineral e hormonal, com sinais clínicos evidentes, que podem acarretar em perdas de fetos e matrizes. É importante considerar a utilização de biomarcadores de lesão de miocárdio em pequenos ruminantes com enfermidades metabólicas prevalentes, como a toxemia da prenhez, uma vez que, não há estudos realizados no Brasil verificando-se o uso de cTnI e CK-MB na avaliação clínica de cabras com esta enfermidade. Neste contexto, objetivou-se avaliar os efeitos do transtorno metabólico provocado pela TP, e seus reflexos no surgimento de injúria cardíaca, avaliando a cTnI e CK-MB em cabras acometidas por esta enfermidade. Foram utilizadas 44 cabras que formaram o grupo de cabras doentes que tiveram diagnóstico de TP, o qual foi firmado por meio de exames clínicos e laboratoriais e um grupo controle (GC) com 10 cabras sem TP. Foram observadas maiores concentrações séricas de cTnI no grupo de cabras com TP (0,43 ng/mL), havendo diferença significativa ($P=0,0238$), quando comparadas com o grupo controle (0,06 ng/mL). Quanto à atividade da CK-MB, os resultados apresentaram valores médios superiores no grupo TP (307,55 U/L) em comparação aos encontrados nas cabras do GC (117,18 U/L). A creatina quinase revelou uma alteração significativa ($P=0,0223$) entre os grupos, sendo a média do grupo TP cerca de 12 vezes mais elevada que o controle. Os valores encontrados no perfil energético diferiram significativamente para o β -hidroxibutirato, AGNE e Glicose entre os grupos. Os indicadores hormonais apresentaram alterações bem expressivas no grupo dos animais com TP, com valores de média inferiores para insulina (5,03pmol/L), quando comparado com o GC (10,66 pmol/L) ($P=0,0025$). A concentração do cortisol no grupo TP (155,41nmol/L) apresentou a média significativa mais elevada que o GC (36,58 nmol/L) ($P=0,0032$). Existiu correlação do marcador cardíaco CK-MB com o β -OH ($r=0,597$, $p<0,001$) e relação moderada também da CK-MB com a CK ($r=0,570$, $p<0,001$), frutosemina ($r=0,467$, $p=0,003$), cortisol ($r=0,420$, $p=0,013$) e glicose ($r=0,406$, $p=0,007$) respectivamente. Relações negativas foram encontradas entre a cTnI com albumina ($r= -0,314$, $p=0,024$) e da CK-MB com insulina ($r= -0,334$, $p=0,025$). As alterações clínicas e metabólicas encontradas nas cabras com TP foram suficientes para provocar injúria cardíaca, retratada pela elevação nas concentrações dos biomarcadores cTnI e CK-MB, com isso, poderão estes serem usados como bons indicadores na avaliação diagnóstica e prognóstica neste tipo de enfermidade.

Palavras chaves: distúrbios metabólicos, lesão cardíaca, cetose, bioquímica clínica, pequenos ruminantes.

INTRODUÇÃO

A toxemia da prenhez (TP) é considerada a doença metabólica mais comum e com alta letalidade de pequenos ruminantes, podendo comprometer a produtividade de cabras e ovelhas no final da gestação (ABDELAAL et al., 2013). É caracterizada por transtornos no perfil metabólico energético, proteico, mineral e hormonal, com sinais clínicos evidentes, que podem acarretar em perdas de fetos e matrizes (ROOK, 2000; SOUTO et al., 2013). O balanço energético negativo, no final da gestação, pode ocorrer a depender da quantidade de fetos, animais com gestação múltipla de dois ou três fetos podem requerer de 180 a 240% mais energia que aqueles com gestação simples. Cabras obesas com múltiplos fetos têm grandes chances de desenvolver a doença pela limitação do espaço ruminal provocado pelo acúmulo de gordura intra-abdominal, diminuindo a quantidade de alimentos ingeridos (ERMILIO; SMITH, 2011).

As exigências nutricionais da mãe aumentam no terço final da gestação devido à mobilização de energia para a formação do feto, membranas e fluidos placentários, além do desenvolvimento mamário. O período de transição é caracterizado pela rápida mudança no metabolismo animal e, particularmente, por uma queda acentuada no consumo de matéria seca,

seguida de lenta recuperação no período pós-parto (CAVALCANTI FILHO et al., 2007; RODRIGUES et al., 2007).

Esta condição provocada pela TP ocasiona um aumento na concentração do Beta-hidroxiacetato (β -OH) que pode estar relacionado com a gravidade da doença, juntamente com o aumento do cortisol onde os mesmos desempenham um papel importante na indução da peroxidação lipídica e estresse oxidativos em cabras e ovelhas com concentrações elevadas de corpos cetônicos (SCHLUMBOHM; HARMEYER, 2004; AL-QUDAH, 2011). O estresse oxidativo é caracterizado pelo aumento da produção de radicais livres decorrentes do aumento da atividade metabólica durante a gestação, pelo balanço energético negativo e formação de corpos cetônicos, culminando com redução das reservas de antioxidantes e surgimento de processos inflamatórios agudos ou crônicos, que pode resultar em disfunção endotelial e desenvolvimento de doenças vasculares em longo prazo, semelhantes às complicações observadas em pacientes com diabetes do tipo I e II. Esta condição pode ser monitorada através de biomarcadores e vários métodos que foram desenvolvidos para avaliar esta enfermidade nos ruminantes com o uso de indicadores metabólicos do perfil energético como glicose, B-OH, AGNE (CASTILLO et al., 2005; JAIN et al., 2006; AL-QUDAH, 2011).

O uso de biomarcadores cardíacos, como a troponina (cTnI) e creatinina quinase banda miocárdica (CK-MB), são amplamente utilizados na medicina humana no diagnóstico de pacientes com injúrias do miocárdio. Na Medicina Veterinária, esses marcadores têm sido usados em diferentes espécies no diagnóstico de lesões cardíacas, como em bovinos (GUNES et al., 2005, 2008; TUNCA et al., 2008), ovinos (TUNCA et al., 2009), e caprinos (THARWAT et al., 2012; ABDELAAL et al., 2013; KARAPINAR et al., 2016).

Importante considerar a utilização de biomarcadores de lesão de miocárdio em pequenos ruminantes com enfermidades metabólicas prevalentes, como a TP. Uma vez que não há estudos realizados no Brasil verificando-se o uso de cTnI e CK-MB na avaliação clínica de cabras com esta enfermidade. Neste contexto, objetivou-se avaliar os efeitos do transtorno metabólico provocado pela TP, e seus reflexos no surgimento de injúria cardíaca, avaliando o comportamento da cTnI e CK-MB em cabras acometidas por esta enfermidade.

MATERIAL E MÉTODOS

LOCAL DE REALIZAÇÃO DO TRABALHO. Este trabalho foi realizado na Clínica de Bovinos de Garanhuns, *Campus* da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), onde foram avaliadas clínica e laboratorialmente 44 cabras diagnosticadas com quadro clínico de TP, além de grupo controle (GC) de cabras prenhas sadias no terço final da gestação.

ANIMAIS. Foram utilizadas 44 cabras que tiveram diagnóstico de TP, o qual foi firmado por meio de exames clínicos e laboratoriais. As cabras do grupo TP tinham idade entre um e seis anos, criadas em propriedades com sistema de manejo predominantemente intensivo, recebendo dietas contendo ração concentrada. O peso médio dos animais foi de 50Kg, com escore corporal (ECC) médio de 2,5. As cabras eram das raças Saanen, Anglo Nubiana, Boer, Nambi, Parda Alpina, Toggenburg e mestiças e foram submetidos a exame clínico de acordo com Diffay et al., (2004). Também foram realizados exames ultrassonográficos para determinação da quantidade e viabilidade fetal.

Para critério de inclusão no grupo TP, foram considerados os sinais clínicos, cetonúria em diferentes graus de intensidade na fita reagente (+, ++, ++++) e concentração sanguínea de beta-hidroxiacetato (β -OH) e ácidos graxos não-esterificados (AGNE) acima de 0,8 mmol/L e 0,4 mmol/L, respectivamente, de acordo com Andrews, (1997). O grupo de cabras sem TP (GC) foi composto por 10 cabras sem sinais de TP, sem cetonúria, com concentração sanguínea de β -OH e AGNE nos valores de referência; adultas, múltiparas, no terço final da gestação, da raça Saanen, com peso médio de 50 Kg, vacinadas e vermífugas.

O projeto obteve parecer favorável da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal Rural de Pernambuco, com registro número 86/2018.

COLHEITA E PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS. Amostras de sangue foram coletadas por venopunção jugular, utilizando agulha para tubos a vácuo (25x0,8mm), em tubos contendo anticoagulante Fluoreto de sódio e em tubos sem anticoagulantes para obtenção de plasma e soro respectivamente. Após centrifugação, as amostras foram acondicionadas em tubos tipo eppendorf e mantidas em ultrafreezer (-80°C) para posterior processamento laboratorial. Amostras de urina foram obtidas por micção espontânea, quando foram colhidas e armazenadas em coletores de urina para 50 mL, quando prontamente foram realizados os exames da tira regente. A pesquisa de corpos cetônicos na urina foi realizada com emprego de fitas reagentes para urinálise (Labtest Diagnóstica).

As concentrações séricas de cTnI (Karapinar et al., 2016), Insulina e Cortisol foram realizadas empregando-se ensaio imunoenzimático por eletroquimioluminescência, utilizando-se aparelho The Beckman Couter Acces II (Beckman Couter inc, Fullerton, CA, USA). As análises foram realizadas no Laboratório de Química Analítica do Centro de Apoio à Pesquisa (CENAPESQ) da UFRPE.

No soro sanguíneo foram realizadas as seguintes determinações: AGNE (RANDOX Laboratories Ltd); β -OH (RANBUT RANDOX Laboratories Ltd); Frutosamina (Labtest Diagnóstica S.A.); Aspartato aminotransferase (AST/GOT Liquiform Labtest Diagnóstica S.A.), Gama-Glutamil transferase (Gama-GT Liquiform Labtest Diagnóstica S.A.), Creatina quinase (CK-NAC Liquiform Labtest Diagnóstica S.A.) e concentração plasmática de Glicose (Glicose PAP Liquiform Labtest Diagnóstica S.A.) foram obtidas por analisador bioquímico Bioplus® - Modelo BIO 2000 e a CK-MB (CK-MB Liquiform Labtest Diagnostica S.A.) pelo Labmax 240 Premium.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. Os dados foram processados utilizando o programa estatístico MINITAB® 18. Inicialmente foram testados quanto à normalidade de distribuição utilizando-se o teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis que não atenderam as premissas de normalidade foram submetidas à transformação logarítmica (\log_{10}) ou radicial ($x+1$). Em seguida, as variáveis que apresentaram normalidade na sua distribuição foram submetidas à análise de variância (ANOVA one way). Havendo significância no Teste F da ANOVA (one way), o contraste entre as médias foi realizado pela diferença mínima significativa (d.m.s.) do teste de Tukey. As variáveis que não apresentaram uma distribuição normal foram submetidas ao teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Realizou-se, também, estudo de correlação de Pearson para avaliar o grau de relação entre pares de variáveis e foi avaliada segundo Little e Hills, (1978) Little e Hills (1978), ficando estabelecido a existência de alta relação quando $r > 0,60$; moderada relação quando $0,30 < r < 0,60$ e baixa relação quando $r < 0,30$. Para todas as análises estatísticas foi adotado o nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Nas cabras acometidas por TP, os principais sinais clínicos evidenciados foram decúbito, distúrbios comportamentais em 37,50% (apatia, depressão e estupor) e sinais neurológicos (bruxismo, opistótomo, redução de reflexos de panículo e ameaça, nistagmo, miose e paresia de membros) em 20,83%. Hipertermia (51,16%) e hipotermia (4,16%) também foram destacadas, diminuição do escore da condição corporal (ECC) em 37,50%, desidratação de moderada a grave (75 %), congestão de mucosas (12,5%), redução do apetite em 33,33% e diminuição da motilidade do trato gastrointestinal em 45,83%. No sistema locomotor foram encontradas alterações como aumento de volume e edema de membros em 25%. Foram destacadas algumas doenças intercorrentes em 54,16% dos animais acometidos por TP, como verminose, hipocalcemia, broncopneumonia, polioenfalomalácia e prolapso vaginal. Nos casos mais graves, 47,7% dos animais vieram a óbito com evolução clínica de cinco dias, enquanto para aqueles que receberam alta esta foi de 10 dias.

As concentrações médias de Troponina (cTnI) e CK encontram-se na Tabela 1. Foram observadas maiores concentrações séricas de cTnI no grupo de cabras com TP (0,43 ng/mL), quando comparadas com cabras do grupo controle (0,06 ng/mL) ($p=0,0238$). A atividade da CK foi maior no grupo TP diferindo do grupo controle ($p=0,0223$). Quanto à atividade da CK-MB, não foi registrado variação significativa para as cabras de ambos os grupos ($p=0,0680$) (Tabela 2).

Variações significativas foram registradas para as seguintes variáveis: β -OH ($p < 0,0001$), NEFA ($p < 0,0001$), glicose ($p = 0,0325$), insulina ($p = 0,0025$), cortisol ($p = 0,0032$), AST ($p = 0,0204$) e GGT ($p = 0,0111$). Não foi observado variação significativa para as concentrações séricas de frutossamina ($p = 0,4822$), colesterol ($p = 0,5925$), triglicérides ($p = 0,8833$), ureia ($p = 0,3774$) e creatinina ($p = 0,1969$) (Tabela 2).

Maiores concentrações plasmáticas de β -OH, NEFA e glicose e concentrações séricas de cortisol e das atividades enzimáticas de AST e GGT foram observadas nas cabras do grupo TP em relação às cabras do grupo controle. Quanto à concentração sérica de insulina, maior concentração foi registrado nas cabras do grupo controle e menor no grupo TP.

Tabela 1. Valores das médias, erro padrão da média (EPM), mediana, máximo, mínimo e nível de significância da análise de variância das concentrações séricas de Troponina I, CK-MB e CK de cabras com ($n=44$) e sem ($n=10$) TP.

Variáveis	Grupos	Média±EPM	Mediana	Máximo	Mínimo	Pr>F
Troponina I (ng/mL)	Controle	0,06±0,02 ^{B*}	0,01	0,21	0,00	0,0238
	TP	0,43±0,23 ^A	0,06	9,54	0,00	
CK-MB (U/L)	Controle	117,18±14,24	118,67	202,45	53,74	0,0680
	TP	307,55±36,20	260,88	933,43	11,12	
CK (U/L)	Controle	48,89±15,46 ^B	97,14	242,90	72,85	0,0223
	TP	622,04±154,52 ^A	255,00	4784,00	24,29	

*Letras maiúsculas diferentes na mesma coluna difere ao nível de 5% de probabilidade.

Tabela 2 – Valores médios, erro padrão da média e nível de significância da análise de variância de variáveis de metabólitos do perfil bioquímico e hormonal de cabras com ($n=44$) e sem ($n=10$) TP

Variáveis	Unidade	Grupos		Pr>F
		Controle	TP	
β -OH	(mmol/L)	0,29±0,03 ^B	4,78±0,57 ^A	<.0001
AGNE	(mmol/L)	0,38±0,07 ^B	1,40±0,11 ^A	<.0001
Glicose	(mg/dL)	39,96±1,45 ^B	74,42±7,88 ^A	0,0325
Frutossamina	(μ mol/L)	200,24±5,74	210,43±7,91	0,4822
Colesterol	(mg/dL)	86,18±4,18	90,42±4,72	0,5925
Triglicerídeos	(mg/dL)	23,96±3,40	25,95±3,29	0,8833
Insulina	(pmol/L)	10,66±1,98 ^A	5,03±1,08 ^B	0,0025
Cortisol	(nmol/L)	36,58±8,01 ^B	155,41±22,85 ^A	0,0032
AST	(U/L)	86,43±5,13 ^B	150,12±14,69 ^A	0,0204
GGT	(U/L)	32,13±2,22 ^B	46,61±2,82 ^A	0,0111
Ureia	(g/dL)	50,11±2,16	47,94±3,44	0,3774
Creatinina	(mg/dL)	0,85±0,04	1,11±0,10	0,1969

*Letras maiúsculas diferentes na mesma linha difere ao nível de 5% de probabilidade.

Relação positiva e de alta intensidade foi observada entre a CK-MB com o β -OH ($r=0,60$; $p < 0,001$) e relação positiva e de moderada intensidade foi registrada entre CK-MB com CK ($r=0,57$; $p < 0,001$), com frutossamina ($r=0,47$; $p=0,003$), cortisol ($r=0,42$; $p=0,013$) e glicose ($r=0,41$; $p=0,007$), respectivamente. Relação negativa e de moderada intensidade foi registrada entre a Troponina (cTnI) com albumina ($r= -0,31$; $p=0,024$) e CK-MB com insulina ($r= -0,33$; $p=0,025$) (Figura 1).

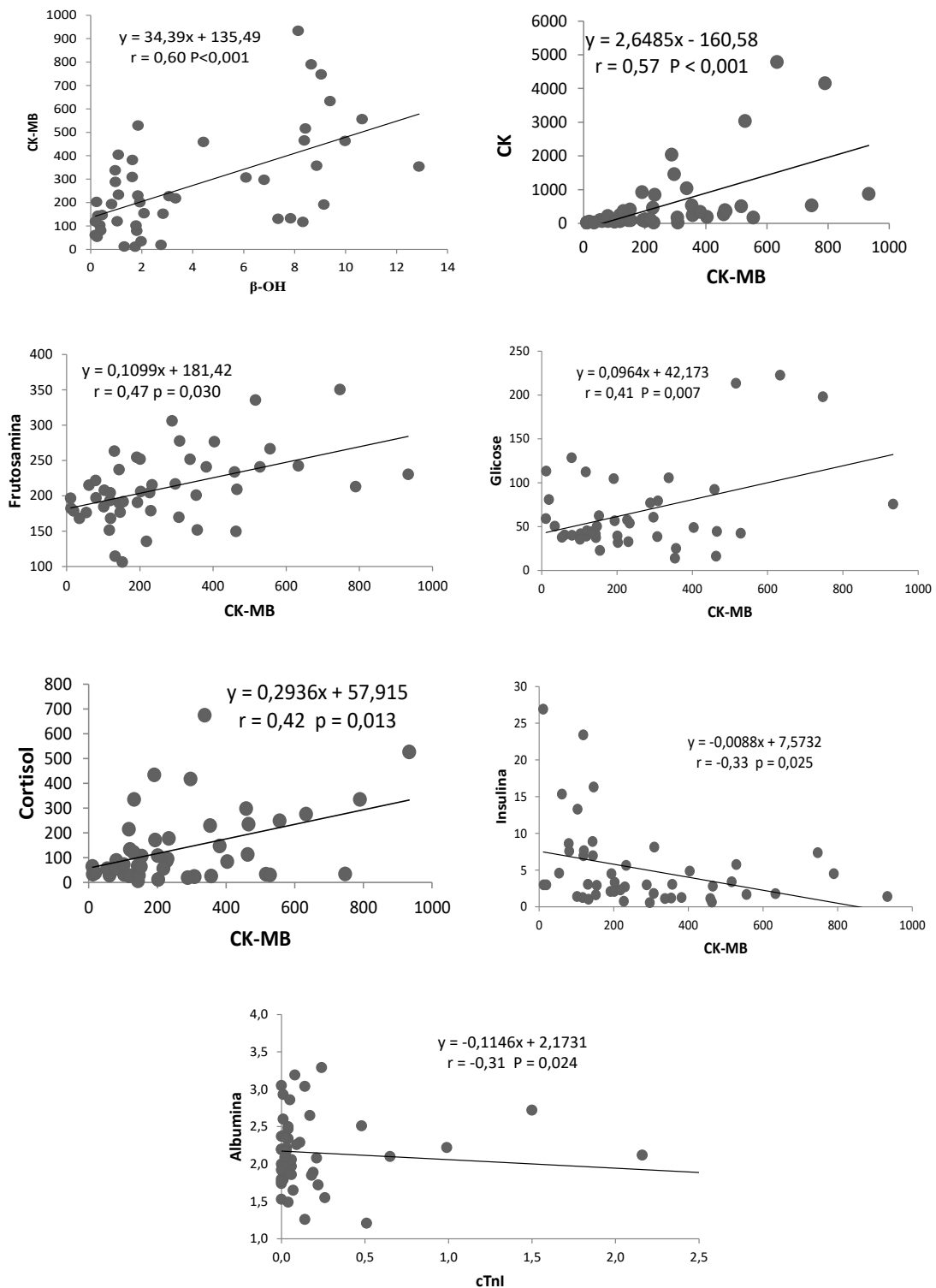


Figura 1 - Representação gráfica da relação entre indicadores de lesão cardíaca muscular com enzimas e hormônios de cabras com TP, expressas pelas equações de linearidade, coeficiente de correlação de Pearson e respectivo nível de significância.

DISCUSSÃO

As alterações clínicas encontradas nas cabras com TP, associadas aos distúrbios de comportamento, da locomoção, doenças intercorrentes e óbito foram descritas por outros autores (BARAKAT et al., 2007; SOUTO et al., 2013). De acordo com Hefnawy et al., (2011) os sinais clínicos surgem quando o animal não consegue atender às demandas de glicose pela unidade útero-placenta e desenvolvem um quadro de cetonemia, geralmente no terço final da gestação, com fetos múltiplos, tendo a gravidade da condição clínica relacionada pela maior intensidade desta. Como constatado neste trabalho, com índices de óbito de 47,7% para os casos mais graves com evolução clínica de cinco dias, no entanto, nos casos com menor gravidade em que os animais tiveram alta clínica a evolução do caso ocorreu em média de 10 dias de internamento.

As concentrações de cTnI nas cabras com TP foram marcantes, alcançando valores 7,17 vezes mais elevados em relação ao GC. Esta condição também foi encontrada por Tharwat et al., (2012), que presumiram haver uma injúria cardíaca nos animais com este transtorno metabólico. Para Sahoo et al., (2009) a elevação desta proteína pode ser devido à redução de agentes antioxidantes e a elevação de radicais livres, que são gerados a partir de um quadro de hipercetonemia, que podem prejudicar o músculo cardíaco. Na TP a lesão macroscópica mais evidente é a infiltração gordurosa do fígado, no entanto, as alterações degenerativas focais em células contráteis e condutoras do miocárdio, como também no córtex adrenal e epitélio tubular proximal do rim podem ocorrer pelo mesmo mecanismo (TONTIS; ZWAHLEN, 1987). Este fenômeno pode explicar a correlação negativa da cTnI com a albumina ($r = -0,314$, $p = 0,024$), uma vez que quando ocorre a elevação da cTnI, pelo dano ao miocárdio, a diminuição da concentração de albumina sérica pode estar relacionado a insuficiência hepática ou renal nas cabras com TP (YARIM; CIFTCI, 2009).

Quanto aos resultados encontrados para CK-MB, são semelhantes aos encontrados por Tharwat et al. (2012), que não constataram diferença significativa entre os grupos de animais sadios e acometidos por esta doença, mesmo este último ter apresentado valores mais elevados, como neste trabalho, e atribuiu este aumento à liberação desta enzima no momento do parto, por não ser restrita ao coração, mais também a unidade útero-placenta, além de outros tecidos como musculo esqueléticos. A ausência de correlação entre os biomarcadores cardíacos CK-MB e cTnI encontrada neste estudo pode estar relacionada as característica de ambos, a cTnI está presente cerca de quatro vezes mais no musculo cardíaco quando comparada com a CK-MB, favorecendo sua detecção mesmo em pequenas lesões do miocárdio (ADAMCOVA, 2003). Outra característica importante é a meia vida de cada uma delas, a cTnI pode ser detectada de poucas horas até 10-14 dias na circulação sanguínea, entretanto, a CK-MB atinge seu pico entre 10 e 24 horas após o início dos sintomas e reduz para valores normais em 72 a 96 horas (THARWAT et al., 2012; VOLZ et al., 2012).

Esta condição foi analisada em cães acometidos por diabetes cetoacidóticas (tipo II), nos quais o comportamento desta variável foi alterado, constatando valores significativamente maiores em comparação com o grupo sadio (SURACHETPONG et al., 2016). Resultados semelhantes foram encontrados em pacientes humanos com o mesmo tipo de diabetes (ATABEK et al., 2004; EUBANKS et al., 2012). Moller et al., (2005) revelaram elevação dos marcadores cardíacos, como a CK-MB, sugerindo que a cetoacidemia pode contribuir para elevações das enzimas cardíacas, em decorrência da grande quantidade de AGNE produzido pelo processo lipolítico, gerando grandes quantidades de corpos cetônicos no sangue, principalmente quando as concentrações de insulina estavam baixas, correlacionando com o grau de acidose. Outra possibilidade constatada é que as elevadas concentrações de AGNE podem acarretar a incorporação dos mesmos e formar micelas nas membranas plasmáticas do miocárdio, provocando a desestabilização e ruptura da membrana (VAN DER VUSSE et al., 1992). Estes fatores podem explicar a relação da CK-MB com indicadores do perfil energéticos como β -OH ($r = 0,597$, $p < 0,001$), frutossamina ($r = 0,467$, $p = 0,003$) e glicose ($r = 0,406$, $p = 0,007$).

Outro fator relevante a ser considerado foi a elevação nas concentrações dos indicadores energéticos como β -OH, AGNE e glicose no grupo TP comparando com o GC. A concentração média de AGNE foi 3,68 vezes mais elevada nas cabras com TP, seguida do β -OH que esteve cerca de 16,48 vezes o valor médio encontrado no GC. Altos níveis de AGNE e sua beta-oxidação para produção de energia e hipercetonemia são as principais alterações bioquímicas registradas na Cetose (SAHOO et

al., 2009). A elevação dos índices de β -OH reflete a gravidade do balanço energético negativo e a manifestação clínica encontrada, devido a grande lipomobilização, há uma intensa perturbação do metabolismo de carboidratos, hormonal e lipídico (ROOK, 2000; VAN SAUN, 2000; HARMEYER; SCHLUMBOHM, 2006; HEFNAWY et al., 2011; SOUTO et al., 2013). Essas mudanças no equilíbrio metabólico causam inúmeros efeitos adversos na função mitocondrial e na geração de espécies reativas de oxigênio que podem causar danos nos diferentes tecidos (AL-QUDAH, 2011; GURDOGAN et al., 2014).

A condição de glicemia mais elevada nas cabras com TP é derivada dos mecanismos hormonais acima descritos, destacando-se o cortisol, e da ação provocada pelo aumento nas concentrações séricas de AGNE, que juntos podem interferir diretamente no estado glicêmico destes animais (BASSETT et al., 1966; FORD et al., 1990; HENZE et al., 1998; SOUTO et al., 2013). De acordo com Lima et al. (2012), Souto et al. (2013) e Macedo et al. (2015), a condição de hiperglicemia encontrada em algumas situações também pode ser considerada como indicador de um mau prognóstico em cabras e ovelhas com TP, tendo-se registrado elevados índices de mortalidade neste estado glicêmico. Os valores médios elevados de frutossamina nas cabras com TP retratam a cronicidade deste estado de hiperglicemia. Este resultado está associado ao estado glicêmico ocorrido nas últimas duas semanas e não apenas uma condição pontual (ROOK, 2000; ENEMARK et al., 2004; KANEKO, 2008; FILIPOVIC et al., 2011; ALLISON, 2015).

A concentração sérica de insulina significativamente reduzida nos animais acometidos com TP são relatadas por Santos et al. (2011), Souto et al. (2013) e Macedo et al. (2015), que atribuíram as anormalidades no perfil energético, responsável por gerar alterações na utilização da insulina pelas células, causando resistência nos tecidos, refletindo negativamente no consumo e oxidação da glicose. Para Jain et al. (2006) e Ormazabal et al., (2018), em humanos, este mecanismo de resistência, que altera o equilíbrio da glicose, gerando uma condição de hiperglicemia, constitui ser um dos principais fatores de risco no desenvolvimento de complicações vasculares, contribuindo para o aumento do estresse oxidativo e à disfunção de células endoteliais, podendo induzir o desenvolvimento de complicações cardíacas.

A condição de estresse nas cabras do grupo TP pode ser constatada pela concentração de cortisol, este estado de estresse também foi encontrado por outros autores em cabras com TP (ISMAIL et al., 2008; SOUTO et al., 2013). Para Bassett et al., (1966) e Schlumbohm; Harmeyer, (2008) este efeito, provocado pela elevação nas concentrações de cortisol nos animais com TP, pode interferir no perfil glicêmico destes animais devido as suas características gliconeogênica, associada a sua ação inibitória à insulina interferindo na utilização de glicose pelos receptores periféricos.

De acordo com Ford et al., (1990), trabalhando com ovelhas acometidas pela TP, cerca de 80% dos animais apresentaram concentrações de cortisol acima de 275,88 nmol/L, e afirmou ainda que esse valor pode ser um indicador de mal prognóstico em estágios avançados da doença. Em nosso estudo com cabras com TP, esses resultados não foram semelhantes, apenas 18% tiveram acima deste valor; no entanto, levando em consideração a média do grupo doente, 34% das cabras tiveram concentrações acima desta média. Estes resultados foram semelhantes aos encontrados por Ismail et al., (2008) que encontraram na maioria dos animais concentrações abaixo deste valor e a definiu como moderada a gravidade da doença, porém relatam que em estágios avançados ocorre uma mudança significativa, no qual elevam-se os valores deste hormônio, devido ao aumento do débito adrenal ou redução da excreção do cortisol pelo fígado.

O comprometimento da função hepática pode ser observado pelos valores elevados da atividade da AST e GGT no grupo de cabras com TP, indicando uma forte mobilização lipídica no metabolismo hepático, que pode acarretar um quadro de lipidose hepática (HERDT, 2000b; CAL et al., 2009). Estes resultados foram semelhantes aos encontrados por Campos et al. (2010), Santos et al. (2011), Souto et al. (2013), em ovelhas e cabras com um quadro clínico de TP. A elevação da atividade de AST pode estar relacionada também com danos à função muscular, tendo como indicativo os valores médio encontrado na atividade de CK que além de significativa, foi bastante expressiva neste grupo (622,04 U/L) em comparação ao grupo controle (48,89 U/L) (P=0,0223). Segundo Andrews et al., (1996) e Henze et al., (1998) este aumento pode acontecer devido ao surgimento de lesões muscular cardíaca e esquelética provocada provavelmente pela degeneração

lipídica em casos de TP. Fato este que pode ser comprovado pela relação da CK-MB com CK ($r=0,57$; $p<0,001$).

CONCLUSÃO

As alterações clínicas e bioquímicas do perfil proteico, energético, hormonal e enzimático encontradas nas cabras com TP foram suficientes para provocar injúria cardíaca, retratada pela elevação nas concentrações dos biomarcadores cTnI e CK-MB, com isso, poderão estes serem usados como bons indicadores na avaliação diagnóstica e prognóstica neste tipo de enfermidade.

REFERÊNCIAS

- ABDELAAL, A.; ZAHER, H.; ELGAML, S. A.; ABDALLAH, H. Prognostic Value of Serum Cardiac Troponin T and Nitric Oxide as Cardiac Biomarkers in Pregnancy Toxemic Goats. **Global Veterinaria**, v. 11, n. 6, p. 817–823, 2013.
- ABRAMOV, Y.; ABRAMOV, D.; ABRAHAMOV, A.; DURST, R.; SCHENKER, J. Elevation of Serum Creatine Phosphokinase and Its MB Isoenzyme During Normal Labor and Early Puerperium. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 75, p. 255–260, 1996.
- ADAMCOVA, M. Troponins in Children and Neonates. **ACTA PAEDIATRICA**, v. 92, n. 12, p. 1373–1375, 2003.
- AHMED, F. N.; NAQVI, F. N.; SHAFIQ, F. Lipid Peroxidation and Serum Antioxidant Enzymes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. **New York Academy of Sciences**, v. 1084, p. 481–489, 2006.
- AL-QUDAH, K. M. Oxidant and Antioxidant Profile of Hyperketonemic Ewes Affected by Pregnancy Toxemia. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 40, n. 1, p. 60–65, 2011.
- ALI, F.; ALI, S.; NAQVI, S.; BISMILLAH, M.; WAJID, N. Comparative Analysis of Biochemical Parameters in Diabetic and Non-Diabetic Acute Myocardial Infarction Patients. **Indian Heart Journal**, v. 68, n. 3, p. 325–331, 2015. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0019483215004344>><http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2015.09.026>>www.sciencedirect.com>www.elsevier.com/locate/ihj>.
- ALLISON, R. w. Avaliação laboratorial do pâncreas e metabolismo da glicose. In: THRALL, M. A.; WEISER, G.; ALLISON, R. W.; CAMPBELL, T. W. (Ed.). **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015a. p. 367–380.
- ALLISON, R. W. Avaliação laboratorial das proteínas do plasma e do soro sanguíneo. In: THRALL, M.A; WEISER,G; ALLISON, R.W; CAMPBELL, T. W. (Ed.). **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015b. p. 398–411.
- ALVARENGA, E. A.; MOREIRA, G. H. F. A.; FILHO, E. J. F.; LEME, F. O. P.; COELHO, S. G.; MOLINA, L. R.; LIMA, J. A. M.; CARVALHO, A. U. Avaliação Do Perfil Metabólico de Vacas Da Raça Holandesa Durante O Período de Transição. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 35, n. 3, p. 281–290, 2015.
- ANDERSON, M. S.; HE, J.; FLOWERS-ZIEGLER, J.; DEVASKAR, S. U.; HAY, W. W.; MARIANNE, S.; HE, J.; FLOWERS-, J.; DEVASKAR, S. U.; HAY, W. W. Effects of Selective Hyperglycemia and Hyperinsulinemia on Glucose Transporters in Fetal Ovine Skeletal Muscle. **American Physiological Society**, v. 281, p. 1256–1263, 2001.
- ANDREWS, A. Pregnancy Toxaemia in the Ewe. **In Practice**, v. 19, p. 306 – 312, 1997.
- ANDREWS, A. H.; HOLLAND-HOWES, V. E.; WILKINSON, J. I. D. Naturally Occurring Pregnancy Toxaemia in the Ewe and Treatment with Recombinant Bovine Somatotropin. **Small Ruminant Research**, v. 23, p. 191–197, 1996.
- ARAUJO, C. A. S. C.; NIKOLAUS, J. P.; MORGADO, A. A.; MONTEIRO, B. M.; RODRIGUES, F. A. M. L.; VECHIATO, T. A. F.; SOARES, P. C.; SUCUPIRA, M. C. A. Perfil Energético E Hormonal de Ovelhas Santa Inês Do Terço Médio Da Gestação Ao Pós-Parto. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, n. 12, p. 1251–1257, 2014.
- ATABEK, M. E.; PIRGON, O.; ORAN, B.; ERKUL, I.; KURTOGLU, S. Increased Cardiac Troponin I Concentration in Diabetic Ketoacidosis. **Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v. 17, p. 1077–1082, 2004.
- BALIKCI, E.; YILDIZ, A.; GURDOGAN, F. Blood Metabolite Concentrations during Pregnancy and Postpartum in Akkaraman Ewes. **Small Ruminant Research**, v. 67, p. 247–251, 2007.
- BARAKAT, S. E. M.; AL-BHANASAWI, N. M.; ELAZHARI, G. E.; A.O. BAKHICT. Clinical and Serobiochemical Studies on Naturally Occurring Pregnancy Toxaemia in Shama Goats. **Journal of**

animal and veterinary advances, v. 6, n. 6, p. 768–772, 2007.

BASSETT, 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.

BOCCARA, G.; POUZERATTE, Y.; TRONCIN, R.; BONARDET, A.; BOULARAN, A. M.; COLSON, P.; MANN, C. The Risk of Cardiac Injury during Laparoscopic Fundoplication: Cardiac Troponin I and ECG Study. **Acta Anaesthesiol Scand**, v. 44, n. 4, p. 398–402, 2000.

BRAUNWALD, E.; ANTMAN, E. M.; BEASLEY, J. W.; CALIFF, R. M.; CHEITLIN, M. D.; HOCHMAN, J. S.; JONES, R. H.; KEREIAKES, D.; KUPERSMITH, J.; LEVIN, T. N.; PEPINE, C. J.; SCHAEFFER, J. W.; III, E. E. S.; STEWARD, D. E.; THEROUX, P.; GIBBONS, R. J.; ALPERT, J. S.; EAGLE, K. A.; FAXON, D. P.; FUSTER, V.; GARDNER, T. J.; GREGORATOS, G.; RUSSELL, R. O.; SMITH, S. C.; INTRODUCTION, I. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina and Non – ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary and Recommendations. **Circulation**, v. 102, p. 1193–1209, 2000.

BROZOS, C.; MAVROGIANNI, V. S.; FTHENAKIS, G. C. Treatment and Control of Peri-Parturient Metabolic Diseases: Pregnancy Toxemia, Hypocalcemia, Hypomagnesemia. **Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice**, v. 27, n. 1, p. 105–113, 2011. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1016/j.cvfa.2010.10.004>>.

CAL, L.; BORTEIRO, C.; BENECH, A.; RODAS, E.; ABREU, M. N.; CRUZ, J. C.; MONTAÑA, J. R. G. Histological Changes of the 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**, v. 11, n. 3, p. 1–5, 2010. Disponível em:

<<http://www.revistas.ufg.br/index.php/vet/article/view/5499>>.

CASTILLO, C.; HERNANDEZ, J.; BRAVO, A.; LOPEZ-ALONSO, M.; PEREIRA, V.; BENEDITO, J. L.

Oxidative Status during Late Pregnancy and Early Lactation in Dairy Cows. **Veterinary Journal**, v. 169, n. 2, p. 286–292, 2005.

CAVALCANTI FILHO, E.; PIMENTA; MARIZ, T. M. de A.; NETO, S. G.; MADEIROS, A. N. de; TORREÃO, J. N. da C.; SOUZA, E. D.; FRANÇA, S. do R. de L. Efeitos Dos Níveis de Energia No Período Gestacional Sobre O Crescimento de Cordeiros Morada Nova. **Revista Científica de Produção Animal**, v. 9, n. 2, p. 146–152, 2007.

CELI, P. The Role of Oxidative Stress in Small Ruminants' Health and Production. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 39, p. 348–363, 2010.

CORRÊA, M. N.; GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. **Transtornos metabólicos nos animais domésticos**. 1. ed. Pelotas-RS: Universitária PREC/UFPEL, 2010.

DIFFAY, B. C.; MCKENZIE, D.; WOLF, C. Abordagem e exame clínico de ovinos e caprinos. In: **PUGH, D. G. Clínica de ovinos e caprinos**. 1. ed. São Paulo: Roca, 2004. p. 1–19.

DRACKLEY, J. K.; DANN, H. M.; DOUGLAS, N.; JANOVICK, N. A.; LITHERLAND, N. B.; UNDERWOOD, J. P.; LOOR, J. J. Physiological and Pathological Adaptations in Dairy Cows That May Increase Susceptibility to Periparturient Diseases and Disorders. **Italian Journal of Animal Science**, v. 4, p. 323–344, 2005.

DUEHLMEIER, R.; FLUEGGE, I.; SCHWERT, B.; PARVIZI, N.; GANTER, M. Metabolic Adaptations to Pregnancy and Lactation in German Blackheaded Mutton and Finn Sheep Ewes with Different Susceptibilities to Pregnancy Toxaemia. **Small Ruminant Research**, v. 96, n. 2–3, p. 178–184, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.smallrumres.2010.12.002>>.

EILER, H. Glândulas endócrinas. In: REECE, W. O. (Ed.). **Dukes, fisiologia dos animais domésticos**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 575–622.

ENEMARK, J. M. ; JORGENSEN, R. J.; KRISTENSEN, N. B. An Evaluation of Parameters for the Detection of Subclinical Rumen Acidosis in Dairy Herds. **Veterinary Research Communications**, v. 28, p. 687–709, 2004.

ENRICO LIPPI ORTOLANI; FÉLIX H.D. GONZÁLEZ; LUIS BARROS; RÓMULO CAMPOS. Avaliação Metabólico-Nutricional de Vacas Leiteiras Por Meio de Fluidos Corporais. **Anais do 29º Congresso Nacional de Medicina Veterinária - Gramado – Rio Grande do Sul, Brasil**, p. 72, 2002.

ERMILIO, E. M.; SMITH, M. C. Treatment of Emergency Conditions in Sheep and Goats. **Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice**, v. 27, n. 1, p. 33–45, 2011.

EUBANKS, A.; RAZA, F.; ALKHOULI, M.; GLENN, A. N.; HOMKO, C.; KASHEM, A.; BOVE, A. Clinical Significance of Troponin Elevations in Acute Decompensated Diabetes without Clinical Acute Coronary Syndrome. **Cardiovascular diabetology**, v. 11, n. 154, p. 1–8, 2012.

- FILIPOVIC, N.; STOJEVIC, Z.; T.MASEK; MIKULEC, Z.; PRVANOVIC, N. Relationship between Fructosamine with Serum Protein , Albumin and Glucose Concentrations in Dairy Ewes. **Small Ruminant Research**, v. 96, p. 46–48, 2011.
- FORD, E. J. H.; EVANS, J.; ROBINSON, I. CORTISOL IN PREGNANCY TOXAEMIA OF SHEEP. **British Veterinary Journal**, v. 146, p. 539–542, 1990.
- FRANCISCATO, C.; LOPES, S. T. dos A.; VEIGA, Â. P. M.; MARTINS, D. B.; EMANUELLI, M. P.; OLIVEIRA, L. S. S. Atividade Sérica Das Enzimas AST , CK E GGT Em Cavalos Crioulos. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 41, n. 10, p. 1561–1565, 2006.
- FRIGOTTO, T. A.; OLLHOFF, R. D.; FILHO, I. R. de B.; ALMEIDA, R. de. PARÂMETROS METABÓLICOS SANGUÍNEOS DE VACAS LEITEIRAS DE ALTA PRODUÇÃO NO PERÍODO DE TRANSIÇÃO. **Ciência Animal Brasileira - Anais do VIII Congresso Brasileiro de Buiatria**, n. 1, p. 8–11, 2009.
- GINSBURG, G. S.; HAGA, S. B. Translating Genomic Biomarkers into Clinically Useful Diagnostics. **Expert Review of Molecular Diagnostics**, v. 6, n. 2, p. 179–191, 2006.
- GONZÁLEZ, F. D.; MUIÑO, R.; PEREIRA, V.; CAMPOS, R.; BENEDITO, J. L. Relationship among Blood Indicators of Lipomobilization and Hepatic Function during Early Lactation in High-Yielding Dairy Cows. **Journal of Veterinary Science**, v. 12, n. 3, p. 251–255, 2011a.
- GONZÁLEZ, F. H. D. USO DO PERFIL METABÓLICO NO DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS METABÓLICO-NUTRICIONAL EM RUMINANTES. In: GONZÁLEZ, F. H. D.; BARCELLOS, J. O.; OSPINA, H.; RIBEIRO, L. A. O. (Ed.). **Perfil metabólico em ruminantes: seu uso em nutrição e doenças nutricionais**. 1. ed. Porto Alegre: Gráfica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2000. p. 89–106.
- GONZÁLEZ, F. H. D.; HERNÁNDEZ, F.; MADRID, J.; MARTÍNEZ-SUBIELA, S.; TVARIJONAVICIUTE, A.; CERÓN, J. J.; TECLES, F. Acute Phase Proteins in Experimentally Induced Pregnancy Toxemia in Goats. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 23, n. 1, p. 57–62, 2011b.
- GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. da. **Patologia clínica veterinária: texto introdutório**. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2008.
- 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. **Ciência Animal Brasileira- Anais do VIII Congresso Brasileiro de Buiatria INDICADORES**, n. 1, p. 64–69, 2009.
- GROSS, J.; DORLAND, H. A. van; BRUCKMAIER, R. M.; SCHWARZ, F. J. Performance and Metabolic Profile of Dairy Cows during a Lactational and Deliberately Induced Negative Energy Balance with Subsequent Realimentation. **Journal of Dairy Science**, v. 94, p. 1820–1830, 2011.
- GUNES, V.; ATALAN, G.; CITIL, M.; ERDOGAN, H. M. Use of Cardiac Troponin Kits for the Qualitative Determination of Myocardial Cell Damage due to Traumatic Reticuloperitonitis in Cattle. **Veterinary Record**, v. 162, p. 514–517, 2008.
- GUNES, V.; ERDOGAN, H. M.; CITIL, M.; OZCAN, K. Assay of Cardiac Troponins in the Diagnosis of Myocardial Degeneration due to Foot-and-Mouth Disease in a Calf. **Vet Rec**, v. 156, n. 22, p. 714–715, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15923556>>.
- GUNES, V.; OZCAN, K.; CITIL, M.; ONMAZ, A. C.; ERDOGAN, H. M. Detection of Myocardial Degeneration with Point-of-Care Cardiac Troponin Assays and Histopathology in Lambs with White Muscle Disease. **Veterinary Journal**, v. 184, n. 3, p. 376–378, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.03.001>>.
- GURDOGAN, F.; BALIKÇI, E.; YILDIZ, A. Some Acute Phase Proteins, Oxidative Stress Biomarkers and Antioxidant Enzyme Activities in Ewes with Pregnancy Toxemia. **Iranian Journal of Veterinary Research**, v. 15, n. 3, p. 297–299, 2014.
- HARMEYER, J.; SCHLUMBOHM, C. Pregnancy Impairs Ketone Body Disposal in Late Gestating Ewes : Implications for Onset of Pregnancy Toxaemia. **Research in Veterinary Science**, v. 81, p. 254–264, 2006.
- HEFNAWY, A. E.; SHOUSA, S.; YOUSSEF, S. Hematobiochemical Profile of Pregnant and Experimentally Pregnancy Toxemic Goats. **Journal of Basic and Applied Chemistry**, v. 1, n. 8, p. 65–69, 2011.
- HENZE, P.; BICKHARDT, K.; FUHRMANN, H.; SALLMANN, H. P. Spontaneous Pregnancy Toxaemia (Ketosis) in Sheep and the Role of Insulin. **Journal of Veterinary Medicine**, v. 45, p. 255–266, 1998.
- HERDT, T. H. RUMINANT ADAPTATION TO NEGATIVE ENERGY BALANCE. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 16, n. 2, p. 215–230, 2000a. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30102-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30102-X)>.
- HERDT, T. H. Ruminant Adaptation to Negative Energy Balance. Influences on the Etiology of

- Ketosis and Fatty Liver. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 16, n. 2, p. 215–230, 2000b. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30102-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30102-X)>.
- HUSBANDRY, A.; WEST, H. J. Maternal Undernutrition during Late Pregnancy in Sheep. Its Relationship to Maternal Condition, Gestation Length, Hepatic Physiology and Glucose Metabolism. **The British journal of nutrition**, v. 75, n. 4, p. 593–605, 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8672411>>.
- ISMAIL, Z. A. B.; AMIREH, F.; AL-MAJALI, A. M.; AMIREH, F.; AL-RAWASHDEH, O. F. Metabolic Profiles in Goat Does in Late Pregnancy with and without Subclinical Pregnancy Toxemia. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 37, n. 4, p. 434–437, 2008.
- JAIN, S. K.; MCVIE, R.; BOCCHINI, J. A. **Hyperketonemia (ketosis), oxidative stress and type 1 diabetes Pathophysiology**, 2006. .
- JESTY, S. A. Cardiac Biomarkers in Equine Medicine. **Veterinary Journal**, v. 192, n. 2, p. 131–132, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.11.011>>.
- KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical biochemistry of domestic animal**. 6. ed. New York: Academic Press, 2008.
- KARAPINAR, T.; EROKSUZ, Y.; HAYIRLI, A.; BEYTUT, E.; KAYNAR, O.; BAYDAR, E. The Diagnostic Value of Two Commercially Available Human cTnI Assays in Goat Kids with Myocarditis. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 45, n. 1, p. 164–171, 2016.
- KHAN, J. R.; LUDRI, R. S. Changes in Blood Glucose, Plasma Non-Esterified Fatty Acids and Insulin in Pregnant and Non-Pregnant Goats. **Tropical Animal Health and Production**, v. 34, p. 81–90, 2002.
- 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 Toxaemia. **Irish Veterinary Journal**, v. 65, n. 1, p. 1–6, 2012.
- LITTLE, T. M.; HILLS, F. J. **Agricultural experimentation: design and analysis**. New York: John Wiley, 1978.
- MACEDO, A. T. M.; SOUTO, R. C.; MENDONÇA, C. L.; LIMA, L. B.; SOARES, P. C.; AFONSO, J. A. B. NÍVEIS SÉRICOS DE TRIIODOTIRONINA (T3) E TIROXINA (T4) EM OVELHAS COM TOXEMIA DA PRENHEZ. **Archives of Veterinary Science**, v. 20, n. 1, p. 49–55, 2015.
- MACEDO, A. T. M.; SOUTO, R. J. C.; MENDONÇA, C. L. de; FAGLIARI, J. J.; SILVA, P. C.; SOARES, P. C.; AFONSO, J. A. B. PROTEINOGRAMA DE OVELHAS ACOMETIDAS POR CASOS NATURAIS DE TOXEMIA DA PRENHEZ. **Veterinária E Zootecnia**, v. 24, n. 1, p. 159–173, 2017.
- MEGAHED, A. A.; HIEW, M. W. H. ; CONSTABLE, P. D. Clinical Utility of Plasma Fructosamine Concentration as a Hypoglycemic Biomarker during Early Lactation in Dairy Cattle. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, p. 1–7, 2018.
- MOGHADDAM, G.; HASSANPOUR, A. Comparison of Blood Serum Glucose, Beta Hydroxybutyric Acid, Blood Urea Nitrogen and Calcium Concentrations in Pregnant and Lambing Ewes. **Journal of Animal and Veterinary Advances**, v. 7, n. 3, p. 308–311, 2008.
- MOHAMMED, H. O.; MITCHELL, L. M.; SODERHOLM, L. V.; DIVERS, T. J. Concentration By Use of a Point-of-Care Analyzer With Experimentally Induced Cardiac Disease. **Sciences-New York**, v. 71, n. 1, p. 55–59, 2010.
- MOLLER, N.; FOSS, A.-C. H.; GRAVHOLT, C. H.; MORTENSEN, U. M.; POULSEN, S. H.; MOGENSEN, C. E. Myocardial Injury with Biomarker Elevation in Diabetic Ketoacidosis. **Journal of diabetes and its complications**, v. 19, n. 6, p. 361–3, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260354>>.
- O'BRIEN, P. J.; LANDT, Y.; LADENSON, J. H. Differential Reactivity of Cardiac and Skeletal Muscle from Various Species in a Cardiac Troponin I Immunoassay. **Clinical Chemistry**, v. 43, n. 12, p. 2333–2338, 1997.
- ORMAZABAL, V.; NAIR, S.; ELFEKY, O.; AGUAYO, C.; SALOMON, C.; ZUÑIGA, F. A. Association between Insulin Resistance and the Development of Cardiovascular Disease. **Cardiovascular Diabetology**, v. 17, n. 122, p. 1–14, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4>>.
- ÖZPINAR, A.; FIRAT, A.; ÖZPINAR, A. Metabolic Profile of Pre-Pregnancy , Pregnancy and Early Lactation in Multiple Lambing Sakız Ewes. **annals of nutrition and metabolism**, v. 46, p. 57–61, 2002.
- PEEK, S. F.; APPLE, F. S.; MURAKAMI, M. A.; CRUMP, P. M.; SEMRAD, S. D. Cardiac Isoenzymes in Healthy Holstein Calves and Calves with Experimentally Induced Endotoxemia. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 72, n. 4, p. 356–361, 2008.
- POLIZOPOULOU, Z. S.; KOUTINAS, C. K.; CERÓN, J. J.; TVARIJONAVICIUTE, A.; MARTÍNEZ-SUBIELA,

- S.; DASOPOULOU, A.; YORK, M. J.; ROMAN, I. F.; GANDHI, M.; PATEL, S.; O'BRIEN, P. J. Correlation of Serum Cardiac Troponin I and Acute Phase Protein Concentrations with Clinical Staging in Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 44, n. 3, p. 397–404, 2015.
- RADIN, M. J. Avaliação laboratorial dos lípidios. In: THRALL, M.A; WEISER, G; ALLISON, R.W; CAMPBELL, T. . (Ed.). **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015. p. 416–430.
- RADOSTITS, O. M. P.; GAY, C. C.; HINCHCLIFF, K. W.; CONSTABLE, P. D. **Veterinary medicine - a textbook of diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses**. 10. ed. Sydney: W B Saunders, 2007.
- RAHNAMA, N.; FARAMARZI, M.; GAEINI, A. A. Effects of Intermittent Exercise on Cardiac Troponin I and Creatine Kinase-MB. **International Journal of Preventive Medicine**, v. 2, n. 1, p. 20–23, 2011.
- 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, n. 2–3, p. 265–269, 2005.
- RAOOFI, A.; JAFARIAN, M.; SAFI, S.; VATANKHAH, M. Fluctuations in Energy-Related Metabolites during the Peri-Parturition Period in Lori-Bakhtiari Ewes. **Small Ruminant Research**, v. 109, n. 1, p. 64–68, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.smallrumres.2012.06.012>>.
- REGNAULT, T. R. H.; 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, p. 1–10, 2004.
- RODRIGUES, C. A. F.; BRANCO, M. T. R. R. H.; CARVALHO, G. R. de; TORRES, R. de A.; FILHO, R. de A. T. Avaliação Do Consumo E de Metabólitos Plasmáticos de Cabras Gestantes Com Duas Condições Corporais Alimentadas Com Dietas Formuladas Com Diferentes Níveis de Energia. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 36, n. 4, p. 945–952, 2007.
- ROOK, J. S. Pregnancy Toxemia of Ewes, Does, and Beef Cows. **The Veterinary Clinics Of North America. Food Animal Practice**, v. 16, n. 2, p. 293, 2000a. Disponível em: <<https://ezp.lib.unimelb.edu.au/login?url=https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=11022342&site=eds-live&scope=site>>.
- ROOK, J. S. Pregnancy Toxemia of Ewes, Does, and Beef Cows. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 16, n. 2, p. 293, 2000b. Disponível em: <<https://ezp.lib.unimelb.edu.au/login?url=https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=11022342&site=eds-live&scope=site>>.
- SAHOO, S. S.; PATRA, R. C.; BEHERA, P. C.; SWARUP, D. Oxidative Stress Indices in the Erythrocytes from Lactating Cows after Treatment for Subclinical Ketosis with Antioxidant Incorporated in the Therapeutic Regime. **Veterinary Research Communications**, v. 33, n. 3, p. 281–290, 2009.
- SANTOS, F. C. O.; MENDONÇA, C. L.; FILHO, A. P. S.; CARVALHO, C. C. D.; SOARES, P. C.; AFONSO, A. B.; O, A. S. F. C.; MENDONÇA, C. L.; P, S. F. A.; 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 Veterinaria Brasileira**, v. 31, n. 11, p. 974–980, 2011a.
- SANTOS, F. C. O.; MENDONÇA, C. L.; FILHO, A. P. S.; 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 Veterinaria Brasileira**, v. 31, n. 11, p. 974–980, 2011b.
- SARGISON, N. D.; SCOTT, P. R.; PENNY, C. D.; PIRIE, R. S.; KELLY, J. M. PLASMA ENZYMES AND METABOLITES AS POTENTIAL PROGNOSTIC INDICES OF OVINE PREGNANCY TOXAEMIA - A PRELIMINARY STUDY. **British Veterinary Journal**, v. 150, n. 3, p. 271–277, 1994.
- SATTLER, T.; FURLL, M. Creatine Kinase and Aspartate Aminotransferase in Cows as Indicators for Endometritis. **Journal of Veterinary Medicine**, v. 51, p. 132–137, 2004.
- SCHLUMBOHM, C.; HARMEYER, J. Hyperketonemia Impairs Glucose Metabolism in Pregnant and Nonpregnant Ewes. **Journal of Dairy Science**, v. 87, n. 2, p. 350–358, 2004. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(04\)73174-4](http://dx.doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(04)73174-4)>.
- SCHLUMBOHM, C.; HARMEYER, J. Twin-Pregnancy Increases Susceptibility of Ewes to Hypoglycaemic Stress and Pregnancy Toxaemia. **Research in Veterinary Science**, v. 84, n. 2, p. 286–299, 2008.
- SCIRICA, B. M.; MORROW, D. A. Troponins in Acute Coronary Syndromes. **Progress in cardiovascular disases**, v. 47, n. 3, p. 177–188, 2004.
- SHARKEY, L. C.; BERZINA, I.; FERASIN, L.; TOBIAS, A. H.; LULICH, J. P.; HEGSTAD-DAVIES, R. L.

- Evaluation of Serum Cardiac Troponin I Concentration in Dogs with Renal Failure. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 234, n. 6, p. 767–770, 2009.
- SIGURDSSON, H. Metabolic Disorders in Ewes during Late Pregnancy. **Icelandic Agricultural Sciences**, v. 5, p. 25–31, 1991.
- SOUTO, R. J. C.; AFONSO, J. A. B.; MENDONÇA, C. L.; CARVALHO, C. C. D.; FILHO, A. P. S.; CAJUEIRO, J. F. P.; LIMA, E. H. F.; C, A. S. R. J.; AFONSO, J. A. B.; MENDONÇA, C. L.; CARVALHO, C. C. D.; FILHO, A. P. S. Achados Bioquímicos, Eletrolíticos E Hormonais de Cabras Acometidas. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n. 10, p. 1174–1182, 2013a.
- SOUTO, R. J. C.; AFONSO, J. A. B.; MENDONÇA, C. L.; CARVALHO, C. C. D.; FILHO, A. P. S.; CAJUEIRO, J. F. P.; LIMA, E. H. F.; C, A. S. R. J.; AFONSO, J. A. B.; MENDONÇA, C. L.; CARVALHO, C. C. D.; FILHO, A. P. S.; CARVALHO CLEYTON, C. D.; SILVA FILHO, A. P.; CAJUEIRO, J. F. P.; LIMA, E. H. F.; SOARES, P. C. Achados Bioquímicos, Eletrolíticos E Hormonais de Cabras Acometidas Com Toxemia Da Prenhez. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n. 10, p. 1174–1182, 2013b.
- SOUTO, R. J. C.; AFONSO, J. A. B.; MENDONÇA, C. L.; CARVALHO CLEYTON, C. D.; SILVA FILHO, A. P.; CAJUEIRO, J. F. P.; LIMA, E. H. F.; SOARES, P. C. Achados Bioquímicos, Eletrolíticos E Hormonais de Cabras Acometidas Com Toxemia Da Prenhez. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n. 10, p. 1174–1182, 2013c.
- SOUTO, R. J. C.; SOARES, G. S. L.; MACEDO, A. T. M.; CAJUEIRO, J. F. de P.; GONÇALVES, D. N. de A.; SOARES, P. C.; AFONSO, J. A. B.; MENDONÇA, C. L. de. Valores de β -Hidroxibutirato, Ácidos Graxos Não Esterificados, Cortisol E Insulina de Cabras Leiteiras Com Toxemia Da Prenhez Subclínica Durante O Período de Transição. **Ciência Animal Brasileira**, v. 15, n. 2, p. 253–254, 2017.
- SURACHETPONG, S. D.; VICHIT, P.; HUNPRASIT, V. Measurements of Cardiac Troponin I and Creatine Kinase Myocardium Isoform in Dogs with Diabetic Ketoacidosis. **Comparative Clinical Pathology**, v. 25, p. 1185–1191, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00580-016-2326-x>>.
- THARWAT, M.; AL-SOBAYIL, F.; AL-SOBAYIL, K. The Cardiac Biomarkers Troponin I and CK-MB in Nonpregnant and Pregnant Goats, Goats with Normal Birth, Goats with Prolonged Birth, and Goats with Pregnancy Toxemia. **Theriogenology**, v. 78, n. 7, p. 1500–1507, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.theriogenology.2012.06.013>>.
- THRALL, M. A.; WEISER, G.; ALLISON, R. W.; CAMPBELL, T. W. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.
- TONTIS, A.; ZWAHLEN, R. Pregnancy Toxemia of Small Ruminants with Special Reference to Pathomorphology. **Tierärztliche Praxis**, v. 15, n. 1, p. 25–29, 1987.
- TUNCA, R.; ERDOĞAN, H. M.; SÖZMEN, M.; ÇİTİL, M. Evaluation of Cardiac Troponin I and Inducible Nitric Oxide Synthase Expressions in Lambs with White Muscle Disease. **Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences**, v. 33, n. 1, p. 53–59, 2009.
- TUNCA, R.; SOZMEN, M.; ERDOGAN, H.; CITIL, M.; UZLU, E.; OZEN, H.; GOKÇE, E. Determination of Cardiac Troponin I in the Blood and Heart of Calves with Foot-and-Mouth Disease. **Journal of veterinary diagnostic investigation**, v. 20, n. 5, p. 598–605, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18776092>>.
- VAN DER VUSSE, G. J.; GLATZ, J. F. C.; STAM, H. C. G.; RENEMAN, R. S. Fatty Acid Homeostasis in the Normoxic and Ischemic Heart. **Physiological reviews**, v. 72, n. 4, p. 881–940, 1992.
- VAN SAUN, R. J. Pregnancy Toxemia in a Flock of Sheep. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 217, n. 10, p. 1536–1539, Nov. 2000. Disponível em: <<http://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/javma.2000.217.1536>>. Acesso em: 12 oct. 2016.
- VOLZ, K. A.; HOROWITZ, G. L.; MCGILLICUDDY, D. C.; GROSSMAN, S. A.; SANCHEZ, L. D. Should Creatine Kinase-MB Index Be Eliminated in Patients with Indeterminate Troponins in the ED? **American Journal of Emergency Medicine**, v. 30, n. 8, p. 1574–1576, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2011.08.017>>.
- WITTWER, F. Diagnóstico dos desequilíbrios metabólicos de energia em rebanhos bovinos. In: GONZÁLEZ, F. H. D.; BARCELLOS, J. O.; OSPINA, H.; RIBEIRO, L. A. O. (Ed.). **Perfis metabólicos em ruminantes: seu uso em nutrição e doenças nutricionais**. Porto Alegre, Brasil: Gráfica da Universidade Federal de Rio Grande do Sul., 2000.
- YARIM, G. F.; CIFTCI, G. Serum Protein Pattern in Ewe with Pregnancy Toxemia. **Veterinary Research Communications**, v. 33, p. 431–438, 2009.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O destaque dos resultados deste trabalho é a magnitude que a TP provoca na condição metabólica dos animais, refletindo de maneira marcante nos biomarcadores cardíacos cTnI e CK-MB, podendo considerar esta doença como fator de risco para ocorrência de injúrias geradas por este transtorno ao coração.

Os resultados obtidos, além de inéditos no Brasil, em casos naturais de TP, foram significativos para considerar o emprego de novas medidas terapêuticas, incluindo o uso de antioxidantes no protocolo de tratamento da doença a fim de prevenir danos ao coração e outros tecidos. A utilização destes biomarcadores na rotina clínica pode ser uma boa ferramenta na aplicação do diagnóstico e avaliação prognóstica neste tipo de enfermidade, possibilitando uma melhor intervenção terapêutica e diminuindo as perdas de animais e prejuízos aos produtores.

6. ANEXOS

ANEXO A – Instruções aos autores (Revista Pesquisa Veterinária Brasileira)

Os artigos devem ser submetidos através do Sistema Scholar One, link <<https://mc04.manuscriptcentral.com/pvb-scielo>>, com os arquivos de texto na versão mais recente do Word e formatados de acordo com o modelo de apresentação disponíveis no ato de submissão e no site da revista (www.pvb.com.br). Devem constituir-se de resultados de pesquisa ainda não publicados e não considerados para publicação em outro periódico.

Apesar de não serem aceitas comunicações (Short communications) sob a forma de “Notas Científicas”, não há limite mínimo do número de páginas do artigo enviado.

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

NOTE: Em complementação aos recursos para edição da revista é cobrada taxa de publicação (paper charge) no valor de R\$ 2.000,00 por artigo editorado, na ocasião do envio da prova final, ao autor para correspondência.

1. Os artigos devem ser organizados em Título, ABSTRACT, RESUMO, INTRODUÇÃO, MATERIAL E MÉTODOS, RESULTADOS, DISCUSSÃO, CONCLUSÕES, Agradecimentos e REFERÊNCIAS:

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

b) **O(s) Autor(es) deve(m) sistematicamente abreviar seus nomes quando compridos**, mas mantendo o primeiro nome e o último sobrenome por extenso, como por exemplo:

Paulo Fernando de Vargas Peixoto escreve Paulo V. Peixoto (inverso, Peixoto P.V.); Franklin Riet-Correa Amaral escreve Franklin Riet-Correa (inverso, Riet-Correa F.). **Os artigos devem ter no máximo 8 (oito) autores;**

c) o **ABSTRACT** deve ser uma versão do RESUMO em português, podendo ser mais explicativo, seguido de “INDEX TERMS” que incluem palavras do título;

- d) o **RESUMO** deve conter o que foi feito e estudado, indicando a metodologia e dando os mais importantes resultados e conclusões, seguido dos “**TERMOS DE INDEXAÇÃO**” que incluem palavras do título;
- 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 artigo;
- f) em **MATERIAL E MÉTODOS** devem ser reunidos os dados que permitam a repetição da experimentação por outros pesquisadores. Em experimentos 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** (em vez de Tabelas) devem ser preparados sem dados supérfluos, apresentando, sempre que indicado, médias de várias repetições. É conveniente 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 artigos 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;
- 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 artigo e a que tenha servido como fonte para consulta indireta, deverá ser ordenada alfabética e cronologicamente, pelo sobrenome do primeiro autor, seguido dos demais autores (todos), em caixa alta e baixa, do ano, do título da publicação citada, e, abreviado (por extenso em casos de dúvida), o nome do periódico ou obra, usando sempre como exemplo os últimos fascículos da revista (www.pvb.com.br).

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

- a) A digitação deve ser na fonte **Cambria, corpo 10, entre linha 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 no final (logo após as REFERÊNCIAS). As Figuras e os Quadros devem ter seus arquivos fornecidos separados do texto. Os nomes científicos devem ser escritos por extenso no início de cada capítulo.

b) a redação dos artigos 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 artigo; as notas deverão ser lançadas ao pé da página em que estiver o respectivo número de chamada, **sem o uso do “Inserir nota de fim”, do Word**. Todos os Quadros e todas as Figuras têm que ser citados no texto. Estas citações serão feitas pelos respectivos números e, sempre que possível, em ordem crescente. ABSTRACT e RESUMO serão escritos corridamente em um só parágrafo e não devem conter citações bibliográficas.

c) **no rodapé da primeira página deverá constar endereço profissional completo de todos os autores (na língua do país dos autores), o e-mail do autor para correspondência e dos demais autores**. Em sua redação deve-se usar vírgulas em vez de traços horizontais;

d) siglas e abreviações dos nomes de instituições, ao aparecerem pela primeira vez no artigo, serão colocadas entre parênteses, após o nome da instituição por extenso;

e) citações bibliográficas serão feitas pelo sistema “autor e ano”; artigos de até dois autores serão citados pelos nomes dos dois, e com mais de dois, pelo nome do primeiro, seguido de “et al.”, mais o ano; se dois artigos não se distinguirem por esses elementos, a diferenciação será feita através do acréscimo de letras minúsculas ao ano. **Artigos 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 artigo 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 artigos colocados cronologicamente entre parênteses, **não se usará vírgula entre o nome do autor e o ano, nem ponto-e-vírgula após cada ano**, como por exemplo: (Priester & Haves 1974, Lemos et al. 2004, Krametter-Froetcher et. al. 2007);

f) a Lista das **REFERÊNCIAS** deverá ser apresentada em **caixa alta e baixa**, 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. Os gráficos (=Figuras) 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 do gráfico (=Figura); evitar-se-á o uso de título ao alto do gráfico (=Figura).

4. As legendas explicativas das Figuras devem conter informações suficientes para que estas sejam compreensíveis, (até certo ponto autoexplicativas, independente do texto).

5. Os Quadros devem ser explicativos por si mesmos. Entre o título (em negrito) e as colunas deve vir o cabeçalho entre dois traços longos, um acima e outro abaixo. **Não há traços verticais, nem fundos cinzas.** Os sinais de chamada serão alfabéticos, recomeçando, 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.

ANEXO B - Licença da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA)


UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO

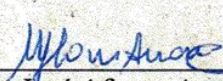
 Rua Dom Manoel de Medeiros, s/n,
 Dois Irmãos - CEP: 52171-900 - Recife/PE

 CEUA - UFRPE
 Aprovado em: 22/08/2018
 Validade: 22/08/2020

Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA F-06
Licença condicional para o uso de animais em experimentação e/ou ensino

A Comissão de ética no uso de animais CEUA da Universidade Federal Rural de Pernambuco, no uso de suas atribuições, autoriza a execução do projeto discriminado abaixo. O presente projeto também se encontra de acordo com as normas vigentes no Brasil, especialmente a Lei 11794/2008.

Número da licença	86/2018
Número do processo	23082.009858/2018-18
Data de emissão da licença	22 de agosto de 2018
Título do Projeto	Uso de Biomarcadores cardíacos troponina I E CK-MK em cabras e ovelhas acometidas por toxemia da prenhez.
Finalidade (Ensino, Pesquisa, Extensão)	Pesquisa
Responsável pela execução do projeto	José Augusto Bastos Afonso
Colaboradores	José Augusto Bastos Afonso da Silva; Carla Lopes de Mendonça; Pierre Castro soares; Leonardo Magno de Souza;
Tipo de animal e quantidade total autorizada	Cabras; 50 e ovelhas; 50 total: 100


 Prof. Dra. Marleyne José Afonso Accioly Lins Amorim
 (Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA / UFRPE)

Prof.ª Dr.ª Marleyne Amorim
 Presidente CEUA/UFRPE
 SIAPE 384977

 CEUA - UFRPE
 Aprovado em: 22/08/18
 Validade: 22/08/20