

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA  
DISCIPLINA DE METODOLOGIA APLICADA A CONCLUSÃO DE CURSO**

**HUMBERTO BINSFELD BONADIMAN**

**USO DO PROPILENOGLICOL NO CONTROLE DA CETOSE BOVINA**

**PORTO ALEGRE  
2018/1**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA  
DISCIPLINA DE METODOLOGIA APLICADA A CONCLUSÃO DE CURSO**

**USO DO PROPILENOGLICOL NO CONTROLE DA CETOSE BOVINA**

**Autor: Humberto Binsfeld Bonadiman**

**Trabalho apresentado à Faculdade de  
Veterinária como requisito parcial para a  
obtenção da graduação em Medicina Veterinária**

**Orientador: André Gustavo Cabrera Dalto**

**Coorientador: João Batista Souza Borges**

**Porto Alegre**

**2018/1**

## **Sumário**

<b>RESUMO.....</b>	<b>4</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>5</b>
<b>2. PROPILENOGLICOL .....</b>	<b>6</b>
2.1. Definição, composição química e utilização.....	6
2.2. Uso em animais.....	7
<b>3. CETOSE.....</b>	<b>8</b>
3.1. Definição e importância .....	8
3.2. Período de transição em bovinos leiteiros.....	10
3.3. Relações entre dieta e incidência da cetose em vacas leiteiras .....	12
3.3.1. Alto amido pré-parto .....	13
3.3.2. Ácido linoleico no período de transição.....	13
3.3.3. Alta gordura pré-parto.....	14
3.3.4. Niacina durante o período de transição .....	15
3.3.5. Ácido fólico no período de transição .....	15
3.4. Tratamento da cetose bovina.....	16
3.5. Prevenção da cetose bovina.....	18
<b>4. USO DO PROPILENOGLICOL NO CONTROLE DA CETOSE BOVINA .....</b>	<b>20</b>
<b>5. CONCLUSÃO.....</b>	<b>22</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>23</b>

## RESUMO

O objetivo desta revisão foi promover uma discussão sobre cetose bovina, assim como fatores nutricionais que afetam sua incidência, métodos de tratamento, medidas preventivas e por fim, discutir o uso do propilenoglicol no controle da cetose. O propilenoglicol é um produto que não somente é usado na prevenção, mas também no controle da cetose em bovinos. Além disso, apresenta outros usos para medicina humana e veterinária, podendo também ser utilizado na conservação dos alimentos, confecção de shampoos, solventes, plastificante entre vários outros usos. A cetose é uma doença metabólica que afeta principalmente bovinos de leite logo após o parto que apresenta como causa principal o alto escore de condição corporal no momento do parto, que ocorre devido a erros no manejo nutricional, que pode levar a ocorrência de outras doenças como deslocamento de abomaso, mastite, doenças reprodutivas entre outras. Para realizar seu tratamento podem ser utilizados diversos produtos que visam principalmente diminuir os efeitos negativos do balanço energético negativo, sendo o principal o propilenoglicol que repõe os níveis de oxalacetato no fígado e aumenta as concentrações sanguíneas de glicose e insulina logo após o seu uso. Também pode ser realizado o tratamento com glicose, em conjunto com a insulina e fósforo inorgânico como o butafosfan, nos animais em que a glicose sanguínea for  $< 2.2$  mmol/L no momento do tratamento. Como medidas preventivas pode ser utilizado o propilenoglicol, principalmente via oral, fazer a seleção de animais com menor risco, cuidado com o ambiente durante o período seco e limitar a quantidade de leite ordenhada durante os cinco primeiros dias pós-parto ordenhando no máximo entre 10 à 14 L/dia.

## 1. INTRODUÇÃO

Durante os últimos anos, a produção de leite por vaca apresentou um aumento substancial, resultado do aprimoramento das técnicas de seleção genética, melhora da nutrição e práticas de manejo (CORRÊA *et al.*, 2015). Em contra partida, essa maior eficiência produtiva da vaca leiteira resulta em uma drenagem de energia, pela priorização metabólica da partição dos nutrientes para glândula mamária (RADOSTITS *et al.*, 2006), e uma maior demanda da energia metabolizável com conseqüente aumento na produção de leite. Uribe *et al.* (1995) observaram que nas últimas décadas houve um aumento do risco de desenvolver cetose nos bovinos devido a seleção genética para o incremento da produção leiteira e da gordura no leite. Entretanto, alguns autores afirmam que a seleção genética para alta produção é normalmente acompanhada pela melhoria na eficiência da conversão alimentar, não sendo, necessariamente, acompanhada de desordens metabólicas. (GONZÁLEZ; CORRÊA; SILVA, 2014).

A cetose é reconhecida como uma das mais importantes doenças metabólicas das vacas leiteiras, com elevadas conseqüências econômicas (GONZÁLEZ; CORRÊA; SILVA, 2014) e enquanto a indústria leiteira ambicionar pelo ganho genético relacionado ao aumento da produção de leite, as vacas continuarão também aumentando o risco de desenvolver cetose. Dessa forma, desenvolver estratégias de prevenção para cetose clínica e subclínica que mantem elevada a produção de leite, traria muitos benefícios à indústria leiteira (DUFFIELD, 2000).

O propilenoglicol (PG) tem sido usado no tratamento da cetose desde os anos 50. No entanto, nos últimos anos, o interesse em usar PG como aditivo alimentar tem crescido entre os produtores de leite, veterinários e nutricionistas. Isso se deve ao aumento da oferta de produtos das empresas de alimentos que pretendem aumentar a produção de leite, prevenir a cetose e melhorar a reprodução (NIELSEN; INGVARTSEN, 2004).

O objetivo desta revisão é discutir o uso do PG, tanto na prevenção como no tratamento da cetose bovina, e também discutir as mudanças que ocorrem durante o período de transição, alguns ajustes na dieta, além de outros métodos que podem ser utilizados tanto na prevenção como no tratamento da cetose bovina.

## 2. PROPILENOGLICOL

### 2.1. Definição, composição química e utilização

O PG é um líquido claro, incolor, viscoso e praticamente inodoro, com um sabor adocicado e ligeiramente amargo que se assemelha ao da glicerina. Sua fórmula é  $C_3H_8O_2$ , apresentando peso molecular de 76.09 u e seu nome químico é 1,2-Propanediol. Tornou-se amplamente utilizado como solvente, extratante de solventes e conservante numa variedade de formulações farmacêuticas parentéricas e não parenterais. É um solvente geral melhor que a glicerina e solubiliza uma grande variedade de fármacos, como corticosteroides, fenóis, sulfa, barbitúricos, vitaminas (A e D), a maioria dos alcalóides e muitos anestésicos locais. Como antisséptico, é semelhante ao etanol, e contra os fungos é semelhante à glicerina e apenas ligeiramente menos eficaz que o etanol. Também é utilizado em cosméticos e na indústria alimentícia como veículo para emulsionantes e para aromas em preferência ao etanol, já que sua pouca volatilidade proporciona um sabor mais uniforme (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

Em temperaturas baixas, é estável em recipiente bem fechado, mas a altas temperaturas, ao ar livre, tende a oxidar, dando origem a produtos como propionaldeído, ácido láctico, ácido pirúvico e ácido acético. O PG é quimicamente estável quando misturado com etanol (95%), glicerina ou água; soluções aquosas podem ser esterilizadas por autoclavagem. O PG é higroscópico e deve ser armazenado em um recipiente bem fechado, protegido da luz, em local fresco e seco. É incompatível com reagentes oxidantes, como o permanganato de potássio. No processo de fabricação, o propileno é convertido em cloridrina pela água clorada e hidrolisado em óxido de 1,2-propileno. Com mais hidrólise, o óxido de 1,2-propileno é convertido em PG (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

Como propriedades físicas características apresenta temperatura de autoignição de 371°C (Celsius), temperatura de ebulição de 188°C, densidade de 1.038 g/cm<sup>3</sup>, calor de combustão de 1803.3 kJ/mol, calor de vaporização de 705.4 J/g, ponto de fusão de -59°C, miscível com acetona, clorofórmio, etanol (95%), glicerina e água; solúvel a 1 em 6 partes de éter; não miscível com óleo mineral leve ou óleos fixos, mas dissolverá alguns óleos essenciais, calor específico de 2.47 J/g à 20°C, tensão superficial de 40.1 mN/m à 25 °C, pressão de vapor 0.07 mmHg à 20°C e viscosidade de 58.1 mPa s à 20°C (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

O PG é utilizado numa grande variedade de formulações farmacêuticas e é geralmente considerado como um material relativamente não tóxico. Também é usado extensivamente em alimentos e cosméticos. Provavelmente como consequência do seu metabolismo e excreção, é menos tóxico que outros glicóis. É rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal; há também evidências de que é absorvido topicamente quando aplicado na pele danificada. É extensamente metabolizado no fígado, principalmente para os ácidos láctico e pirúvico, e também é excretado inalterado na urina (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

## **2.2. Uso em animais**

O PG é um meio ideal para a administração tópica de muitas drogas em animais, bem como para muitas formulações de medicamentos orais e parenterais. Ele se espalha uniformemente na superfície da pele e tem uma taxa de evaporação muito baixa; não é gorduroso ao toque, não mancha os pelos, e tem algum efeito em retardar a perda de água transepidérmica, hidratando assim o estrato córneo em alguma extensão (RIVIERE, 2009).

Em gatos é indicado no tratamento de otite causada por *Malassezia* sp. juntamente com a dexametasona na proporção de 1:1 (MORIELLO, 2015). Para bovinos seu uso é indicado tanto na prevenção como no tratamento para cetose (GONZÁLEZ; CORRÊA; da SILVA, 2014), como faz parte da composição de medicamentos como, por exemplo, o florfenicol utilizado no tratamento de infecções respiratórias por *Pasteurella multocida* (ASLAN, *et al*, 2002). Também pode ser utilizado como um aditivo juntamente com a monensina para melhorar a degradabilidade dos carboidratos encontrados na silagem (FARIA, *et al*, 2008).

Mesmo tendo uma utilização ampla o seu uso apresenta alguns efeitos negativos. Há alguns relatos que alguns bovinos podem apresentar respiração superficial rápida, ataxia, salivação, sonolência e depressão ao adicionar PG à ração (NIELSEN; INGVARTSEN, 2004). Em cães e gatos o consumo pode acarretar na formação de corpúsculos de Heinz (LACERD; HLAVAC, 2015), e apesar da ausência de anemia na maioria dos gatos, a presença de lesão oxidativa nos eritrócitos levou o Centro de Medicina Veterinária da Food and Drug Administration dos Estados Unidos (FDA-EUA), a proibir o uso de PG em alimentos para gatos (DESNOYERS, 2010). Entretanto, o caso mais extremo ocorreu em um equino que ingeriu acidentalmente entre 3 à 4 kg de PG, vindo a óbito 28 horas após a ingestão por uma aparente parada respiratória (DORMAN; HASCHEK, 1991). Logo, sua utilização deve ser realizada com cuidado para evitar alguns desses problemas.

### **3. CETOSE**

#### **3.1. Definição e importância**

Cetose é uma enfermidade metabólica dos ruminantes que ocorre em consequência de uma desordem no metabolismo energético dos ácidos graxos durante períodos de aumento de sua utilização hepática (SCHILD; 2007). Sua incidência pode variar de 26 a 60% para a forma subclínica e de 2 a 34% para a clínica, pois sua ocorrência depende de diversos fatores, como nível de produção, manejo, número de lactações, escore de condição corporal (ECC) ao parto (CORRÊA *et al.*, 2015) e produção de colostro alta na primeira ordenha após o parto (VANHOLDER *et al.*, 2015). Ela é mais frequente em vacas no decorrer da 2ª a 6ª lactações, com maior incidência na 3ª e 4ª lactações, quando a produção leiteira é mais alta (ORTOLANI, 2015).

As altas taxas de incidência, aliadas ao período de maior ocorrência da cetose fazem com que a enfermidade apresente um considerável interesse econômico, não apenas pelos gastos decorrentes do tratamento, mas por perdas na produção leiteira e pela predisposição a outros transtornos. Estudo nacional constatou que vacas com cetose têm uma redução na produção de leite durante a lactação de 427 L, ou seja, 4,11% inferior a vacas híginas. A cetose aumenta o surgimento de risco de doenças na seguinte ordem: 6,17 vezes mais de deslocamento do abomaso à esquerda e 3,4 vezes para metrite e mamite. Por outro lado, aumentam o risco de cetose as seguintes enfermidades: hipocalcemia 23,6 vezes; retenção de placenta 3 vezes e pneumonia 4,75 vezes (ORTOLANI, 2015). Ainda, a cetose diminui as taxas de concepção e aumenta a taxa de descarte dos animais afetados (VANHOLDER *et al.*, 2015).

Iniciando a partir da 3ª semana pré-parto e terminando até a 5ª semana pós-parto, a taxa de lipólise supera a taxa de liponeogênese, que é impulsionada por mudanças hormonais associadas ao parto, ao início da lactação e também pelo balanço energético negativo (BEN) causado pela alta produção de leite e a limitada ingestão de matéria seca (IMS). Com a continuação da lactação, a taxa de lipólise é reduzida e a liponeogênese repõe os estoques de triglicerídeos no interior dos adipócitos (CONTRERAS; STRIEDER-BARBOZA; de KOSTER, 2018). A falha determinante na cetose ocorre no metabolismo dos glicídeos e dos ácidos graxos voláteis. A falta do principal precursor gliconeogênico, o propionato, ocasiona



uma excessiva transformação dos triglicerídeos em ácidos graxos livres (AGL) para produzir energia, via  $\beta$ -oxidação, o que leva à presença de grande quantidade de acetil-coenzima A (acetil-CoA) que, assim, supera sua capacidade de utilização no ciclo de Krebs, aumentando as demandas de oxalacetato. O resultado é o acúmulo de corpos cetônicos [ $\beta$ -hidroxibutirato (BHB), acetoacetato e acetona] dando um quadro clínico de cetonemia e cetonúria com esgotamento do glicogênio hepático e hipoglicemia (GONZÁLEZ; CORRÊA; da SILVA, 2014).

A cetose subclínica é definida como um aumento de corpos cetônicos no sangue, urina ou no leite sem a demonstração de sinais clínicos (GORDON; LEBLANC; DUFFIELD, 2013). É considerada cetose subclínica quando o animal apresenta níveis de BHB acima de 1.2-1.4 mmol/l no sangue sem a demonstração de sinais clínicos (MOSTERT *et al*, 2017). A forma subclínica de apresentação de cetose é a mais frequente, especialmente em vacas que perdem mais do que 20% do peso vivo nas primeiras semanas pós-parto, ou que são alimentadas com excesso de proteína (pastos novos, azevém) ou com valores de fibra inferiores a 18% (GONZÁLEZ; CORRÊA; da SILVA, 2014). Segundo Kaufman (2016) vacas multíparas com cetose subclínica com ou sem outro problema clínico (metrite, mastite, retenção de placenta ou hipocalcemia) passam menos tempo ruminando em comparação com vacas saudáveis. Nesse estudo a chance de desenvolver cetose subclínica ou outra enfermidade foi 1.2 vezes maior para cada 20 min/d a menos no período de rinação durante a semana após o parto.

A cetose clínica em vacas leiteiras geralmente manifesta-se como uma síndrome debilitante, com gradual perda de apetite, diminuindo primeiramente a ingesta de concentrado, seguida pela silagem e forrageiras. A diminuição da produção de leite acompanha a diminuição da ingesta e os animais caracterizam-se por uma drástica perda de condição corporal em consequência da grande mobilização de gordura para suprir a demanda de energia. Os sinais vitais geralmente estão normais, sendo perceptível um forte odor cetônico primeiramente na respiração e mais tarde na urina e leite. Inicialmente os movimentos ruminais estão diminuídos e, com a evolução da doença, podem estar ausentes (GONZÁLEZ; CORRÊA; da SILVA, 2014).

Também pode ocorrer cetose quando outras doenças causam redução no consumo. A causa na redução no consumo é comumente causada por deslocamento de abomaso, reticulite traumática, metrite, mastite ou outras enfermidades comuns no período do pós-parto. Uma

alta incidência de cetose também foi observada em rebanhos afetados por fluorose (RADOSTITIS *et al*, 2006).

A forma alimentar é devido a excessiva quantidade de butirato na silagem e possivelmente por causa de uma diminuição na ingestão de alimentos em função da baixa palatabilidade da mesma. A silagem feita a partir de material succulento pode ser mais altamente cetogênica do que outros tipos de ensilagem, devido ao seu maior teor de ácido butírico pré-formado. A silagem em estado ruim de conservação também pode ser uma causa e as aminas biogênicas tóxicas na silagem, como a putrescina, também pode contribuir. Esse tipo de cetose é geralmente subclínica mas pode predispor ao desenvolvimento de cetose clínica (RADOSTITIS *et al*, 2006).

A cetose também acomete animais com baixa condição corporal e que ingerem alimentos de baixa qualidade. Ocorre uma deficiência nos níveis de propionato e proteína na dieta e uma limitada capacidade de gliconeogênese. Os animais afetados se recuperam com a correção da alimentação (RADOSTITIS *et al*, 2006).

Uma deficiência de cobalto e possivelmente fósforo pode levar a uma alta incidência de cetose. Isso pode ocorrer em parte devido a uma redução no consumo dos nutrientes digestíveis totais (NDT), mas na deficiência de cobalto, o principal problema ocorre devido uma falha em metabolizar o ácido propionico no ciclo de Krebs. O problema é restrito a áreas com deficiência de cobalto pelo mundo, entretanto a ocorrência de deficiência de cobalto em vacas leiteiras de alta produção em áreas sem deficiência também foram reportadas (RADOSTITIS *et al*, 2006).

### **3.2. Período de transição em bovinos leiteiros**

O período de transição, que compreende de três semanas antes do parto a três semanas após o parto, é criticamente importante para saúde, produção e rentabilidade da vaca leiteira. A maior parte das doenças infecciosas e metabólicas ocorre durante esse período tais como febre do leite, cetose, retenção de placenta, metrite e deslocamento de abomaso (DRACKLEY, 1999).

O primeiro desafio encontrado é um súbito e acentuado aumento nas necessidades nutricionais para produção de leite, em um período em que o consumo de matéria seca e, portanto, fornecimento de nutrientes fica abaixo do necessário. As exigências para energia líquida para lactação e proteína metabolizável para vacas sadias no 4º dia pós-parto excede o

consumo em 26 e 25%, respectivamente. Além disso, a utilização de energia líquida para lactação e proteína metabolizável pela glândula mamária para produção de leite representaram 97 e 83%, respectivamente, de ingestão, deixando pouco para suprir as necessidades de manutenção. O balanço energético extremamente negativo e a perda extensiva de condição corporal durante o período periparturiente também podem afetar o sucesso reprodutivo subsequente (DRACKLEY, 1999).

As mudanças que ocorrem durante o período seco preparam a vaca para o parto e para a produção de leite. A medida que a vaca vai progredindo do final da gestação para o início da lactação a insulina plasmática começa a cair e o hormônio do crescimento começa a aumentar, com os picos agudos na concentração plasmática de ambos os hormônios no momento do parto. A concentração de tiroxina (T4) plasmática aumenta gradualmente durante o final da gestação, diminuindo 50 por cento no parto, e após começa a subir novamente. Similarmente, porém em um nível menos pronunciado, ocorrem alterações com a 3,5,3-triiodotironina (T3). Estrogênio, principalmente estroma de origem placentária, aumenta no plasma durante o final da gestação, mas diminui imediatamente no momento do parto. As concentrações de progesterona durante o período seco são elevadas para manutenção da gestação, mas diminuem rapidamente, aproximadamente dois dias antes do parto. As concentrações de glicocorticoide e prolactina aumentam no dia do parto e retornam às concentrações próximas ao pré-parto no dia seguinte (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 2001). Um pico na concentração plasmática do hormônio do crescimento, prolactina e hormônio semelhante a angiopoietina 4 próximo ao parto e durante as primeiras semanas de lactação aumentam a taxa de lipólise nos adipócitos, reduzindo a sensibilidade à insulina, limitando a captação de AGL e aumentando sua resposta às catecolaminas (CONTRERAS; STRIEDER-BARBOZA; de KOSTER, 2018).

A intensidade da resposta lipolítica durante o período de transição é altamente variável, mesmo entre vacas de alta produção. Existe um forte componente genético no equilíbrio entre lipogênese e lipólise próximo ao parto. Por exemplo, vacas com alto mérito genético apresentam altas taxas de lipogênese durante os primeiros 5 meses após o parto comparada com vacas de baixo mérito genético. Essa diferença é explicada por uma menor taxa de transcrição de genes lipogênicos pós-parto e se reflete em maiores taxas de lipólise em vacas de alto valor genético (CONTRERAS; STRIEDER-BARBOZA; de KOSTER, 2018). Além disso, Zachut *et al* (2013) demonstraram que vacas predispostas a intensa resposta lipolítica durante o período de transição exibiram sinalização de insulina prejudicada no

tecido adiposo que foi positivamente associada à perda de peso corporal. Notavelmente, vacas que exibiram alta taxa de lipólise e tem alta perda de peso corporal no pós-parto apresentaram um padrão repetitivo em várias lactações, sugerindo que essa intensa resposta lipolítica tem uma base genética (ZACHUT; MOALLEM, 2017).

A função prejudicada de fagócitos (isto é, células polimorfonucleares e mononucleares) próxima ao parto é uma das principais razões para o aumento da suscetibilidade de vacas em transição a doenças infecciosas, como a mastite (SANDER *et al.*, 2011). Moyes *et al* (2009) demonstraram que as vacas com altas taxas de lipólise após a restrição de energia e um desafio intramamário com *Streptococcus uberis* tiveram um aumento no número de células polimorfonucleares imaturas em circulação com menor capacidade fagocitária em comparação com os animais controle. Altas taxas de lipólise ao redor do parto também parecem reduzir a capacidade quimiotática polimorfonuclear e prejudicar sua capacidade fagocitária (NONNECKE *et al.*, 2003; HAMMON *et al.*, 2006).

Em estudo retrospectivo realizado por Chebel *et al* (2018), grande perda de condição corporal durante o período seco foi associada à alta incidência de doenças uterinas, indigestão e redução da probabilidade de prenhez após as duas primeiras inseminações pós-parto. Adicionalmente, também se notou maior probabilidade de tratamentos com antimicrobianos, anti-inflamatórios e terapias de suporte. Já em vacas que ganharam condição corporal houve alta produção de leite, gordura, e proteína, e reduzida contagem de células somáticas na lactação subsequente. De particular importância para prevenir a perda de ECC durante o período de seca é assegurar que as vacas sejam secas em ECC  $\leq 3.25$ , o que é possível através da seleção genética adequada, alta produção de leite e eficiente manejo reprodutivo.

### **3.3. Relações entre dieta e incidência da cetose em vacas leiteiras**

O principal motivo de fazer uma dieta para vacas no período seco é para prepará-las para uma nova lactação. Mesmo ocorrendo o crescimento tanto fetal quanto da glândula mamária durante esse período, suas necessidades nutricionais são baixas em comparação com a lactação e podem ser facilmente conseguidas com uma ração de moderada a boa qualidade.

O período peri-parto é quando a vaca tem maior risco de ficar doente. Isso se deve a rápida mudança que o organismo passa após o parto, levando a um grande estresse ao animal. Conseqüentemente, qualquer estratégia de alimentação da vaca no período seco, que prepare o animal para a produção de leite evitando o acometimento de enfermidades metabólicas terá um efeito benéfico (FRIGGENS *et al*, 2004).

Em estudo realizado por Mostert (2017), notou-se que vacas com cetose subclínica produziam mais gases do efeito estufa (metano, dióxido de carbono e óxido nítrico) em comparação a vacas saudáveis, sendo essa produção aumentada em caso de ocorrência concomitante com outras enfermidades como mastite, metrite, deslocamento de abomaso ou problemas de casco. Essas informações demonstram que vacas com cetose têm diminuição no aproveitamento da matéria seca ingerida, perdendo carbonos que poderiam ser utilizados para produção de outros ácidos graxos voláteis como o propionato ao invés do metano (JOHNSON; JOHNSON, 1995).

Várias estratégias foram montadas visando diminuir a incidência de cetose e outros distúrbios metabólicos durante o período logo após o parto. A ideia é discutir algumas estratégias e seus resultados.

### **3.3.1. Alto amido pré-parto**

Foi proposto que o fornecimento de alta energia poderia ser fornecido no final do período seco para neutralizar os efeitos da baixa IMS e diminuir a perda de condição corporal logo após o parto. Este modelo algumas vezes é referenciado como *steaming-up* e consiste em aumentar o teor de carboidratos não fibrosos na alimentação. Um dos benefícios propostos para o oferecimento de alta quantidade de amido no período seco é que ocorreria uma redução na mobilização da gordura corporal, pois com altos níveis de carboidratos não estruturais na dieta esperava-se que ocorreria aumento na produção de propionato no rúmen. Esse aumento de propionato seria absorvido e metabolizado pelo fígado para formação de glicose que desencadearia uma resposta na produção de insulina. Um dos alvos da insulina é o tecido adiposo. O efeito clássico da insulina no metabolismo de gordura é a inibição da liberação de ácidos graxos do tecido adiposo. Porém, durante o período peri-parto, os efeitos clássicos da insulina são de pouca importância. Logo, alto fornecimento de amido no período seco não demonstrou ser útil na redução da mobilização das reservas corporais imediatamente após o parto (FRIGGENS *et al*, 2004).

### **3.3.2. Ácido linoleico no período de transição**

Em estudo realizado por Schäfers *et al*(2017) foram selecionados animais com alta condição corporal, pois estes teriam maior risco de desenvolver cetose, onde tentaram determinar o efeito da adição de ácido linoleico conjugado (ALC), vitamina E e vitamina E + ALC na lipomobilização durante o final da gestação e início da lactação. Von Soest (2011) demonstrou que o ALC leva à uma redução na lipomobilização no tecido adiposo

retroperitoneal. Já Pottier (2016) observou que a vitamina E apresenta uma influência na rota de biohidrogenação dos ácidos graxos no rúmen, onde ela neutralizou o deslocamento de *trans*-11 para *trans*-10. Na literatura também é possível encontrar interações entre o ALC e a vitamina E, onde o ALC aumenta as concentrações de  $\alpha$ -tocoferol no tecido muscular, provavelmente pela prevenção na degradação de vitamina E no fígado. Entretanto, o balanço energético não foi afetado pelos tratamentos. Conseqüentemente, a lipomobilização não foi reduzida e não foi possível reduzir a prevalência de cetose subclínica com o tratamento de ALC (SCHÄFERS *et al*, 2017).

### **3.3.3. Alta gordura pré-parto**

Assumindo que as vacas mobilizam as reservas corporais e que essa taxa de mobilização irá aumentar rapidamente próxima ao parto, uma estratégia baseada nos conhecimentos sobre a fisiologia foi adotado, porém com uma postura diferente da descrita anteriormente na sessão sobre alto amido pré-parto. O objetivo é preparar a vaca para se adaptar melhor com o aumento das concentrações de ácidos graxos no sangue pós-parto, provocando um aumento nos ácidos graxos circulantes no final do período seco. O fornecimento de alta gordura no período seco é uma estratégia que leva a aumentos da circulação de ácidos graxos tentando pré-adaptar o fígado a esse aumento no pós-parto. Grum *et al*(1996) forneceram uma dieta com alta gordura (6,5%) no período seco até sete dias antes da expectativa do parto. Eles também testaram uma dieta com alto amido e um grupo controle. O tratamento com alta gordura levou a um acréscimo nos níveis de ácidos graxos não esterificados (AGNE) no sangue durante o período seco. Imediatamente após o parto o teor lipídico no fígado da dieta contendo alta gordura foi menos da metade do que os outros dois tratamentos. Com isso, parece que alta concentração de AGNE sanguíneo no período seco preparou o fígado para lidar com o aumento da mobilização de gordura no início da lactação. Com base nesses resultados é tentador concluir que o fornecimento de gordura no período seco é uma estratégia desejável. Entretanto, notou-se que a inclusão de gordura na dieta durante o período seco também levou a uma significativa diminuição na IMS e 10% a menos em ingestão de energia em comparação ao grupo controle. Embora a elevada concentração de AGNE no sangue tenha se originado da mobilização do tecido adiposo, não ficou claro no estudo o que levou a esse aumento, se foi à alta gordura fornecida ou a redução na ingestão de energia. Ambos os tratamentos reduziram o consumo (para 80% das necessidades) e a inclusão de gordura na dieta aumentou a concentração de AGNE sanguíneo no pré-parto e levou a baixo conteúdo lipídico no pós-parto. Logo prevenir o excesso de

ingestão de nutrientes no período seco tem efeitos favoráveis na função hepática e acumulação de gordura (FRIGGENS *et al*, 2004).

#### **3.3.4. Niacina durante o período de transição**

A niacina é um precursor da coenzima NAD-NADP, que participa em processos anabólicos e catabólicos. É um poderoso agente anti-lipolítico que leva a diminuição da concentração dos AGNE em condições de BEN. Além disso, a suplementação com niacina pode fornecer efeitos benéficos em vacas expostas a estresse térmico. Entretanto, ela apresenta alta degradação ruminal, e a sua absorção parece ser insignificante. Com os avanços da tecnologia de encapsulamento vitamínico, a NiaShure foi desenvolvida para proteger a niacina da degradação ruminal permitindo uma opção mais eficaz para a suplementação dietética (YUAN *et al*, 2012).

A suplementação com 12g/vaca/dia de niacina protegida inibe a lipólise, reduz a energia do leite, e melhora o balanço energético pós parto, que leva a uma menor concentração de triglicerídeos no fígado entre os dias 1 ao 21 pós-parto. Com isso pode-se concluir que ela pode reduzir o risco de desordens metabólicas de vacas leiteiras em transição (YUAN *et al*, 2012).

#### **3.3.5. Ácido fólico no período de transição**

O ácido fólico, uma vitamina do complexo B, desempenha um papel importante em mamíferos na transferência de uma unidade de carbono (CHOI; MASON, 2000) para atender as exigências na síntese de purinas e pirimidinas, a síntese, reparação e metilação do DNA, a síntese de fosfatidilcolina e a biossíntese de proteínas e nucleotídeos (BAILEY; GREGORY, 1999). Sabe-se que bactérias ruminais podem sintetizar o ácido fólico, entretanto, com o aumento da produtividade das vacas de leite também aumentaram os requerimentos em ácido fólico e que a sua síntese ruminal não é suficiente para atender as suas exigências.

A suplementação com ácido fólico protegido a partir da terceira semana pré-parto até a décima quinta semana pós-parto aumenta linearmente o consumo de matéria seca, energia líquida e a concentração plasmática de folatos, aumentando com isso a produção de leite, o teor e rendimento de proteína no leite, diminui o nível do BEN, e aumentou linearmente a conversão de homocisteína em metionina, reduzindo assim a perda de peso corporal e diminuindo as concentrações plasmáticas de NEFA e BHBA (LI, *et al*, 2016).

### 3.4. Tratamento da cetose bovina

O tratamento da forma clínica é sintomático, tratando de reverter o quadro hipoglicêmico com elevada administração de glicose via endovenosa (5000 mL de solução de glicose a 50%), renovação do fluído ruminal e tranquilizantes em casos de excitação. A glicose via oral deve ser evitada, pois é rapidamente fermentada no rúmen, produzindo precursores cetogênicos, o que agravaria o problema. O tratamento da cetose deve ter como objetivo primário a elevação dos níveis de oxalacetato para, com isso, aumentar a gliconeogênese. Isto pode ser obtido mediante infusão oral de PG ou de glicerol mediante sonda ruminal (GONZÁLEZ; CORRÊA; da SILVA, 2014). Em animais com concentração sanguínea de BHB > 2.4 mm/L foi observado 1.7 vezes mais chance de cura em animais tratados durante 5 dias com PG em comparação a animais tratados durante 3 dias, porém não se notou diferença no tratamento de animais com concentração sanguínea entre 1.2 à 2.4 mmol/L com 3 ou 5 dias de tratamento (GORDON, *et al*, 2017).

No fígado, o metabolismo de PG aumenta o oxalacetato disponível a partir do piruvato e com isso fornece um importante intermediário do ciclo de Krebs muitas vezes ausente em vacas com cetose. Além disso, ele é convertido em glicose a partir do propionato via gliconeogênese no fígado e sua administração aumenta a expressão de mRNA responsáveis por formar enzimas gliconeogênicas no fígado. Um fato importante é que o efeito do PG é mais pronunciado quando é realizado por meio de *drench* em comparação ao fornecido juntamente com a ração totalmente misturada (RTM) ou quando adicionado em cima do concentrado (MANN *et al*, 2017b), pois além de garantir que o animal vá ingerir todo o produto fornecido, ele eleva os picos de glicose e insulina plasmática em até 90 minutos e em maior proporção (NIELSEN; INGVARTSEN, 2004).

Realizando o tratamento com a combinação de glicose e PG ocorre redução dos níveis de BHB por um longo período e em uma concentração menor do que a dos tratamentos sozinhos. Esse efeito pode ser atribuído pelas diferentes rotas no metabolismo periférico e hepático da glicose e PG, a maior diferença nas concentrações de insulina e glucagon observadas com o tratamento combinado, e a maior magnitude correspondente na supressão da lipólise e cetogênese hepática, que também se reflete na maior redução nas concentrações de AGNE. É possível que em vacas com cetose clínica podem se beneficiar pela combinação dos tratamentos devido a sua duração mais prolongada e maior magnitude de efeitos fisiológicos (MANN *et al*, 2017a).



Há preocupação de que o tratamento padrão de 500 mL de glicose é excessivo e pode ter efeitos prejudiciais, incluindo os efeitos de desbalanços nos eletrólitos após uma infusão intravenosa. Em especial, a queda na concentração plasmática de fosfato devido a um deslocamento intracelular dependente de insulina é de interesse, pois a hipofosfatemia clínica pode estar associada à fraqueza muscular e decúbito. Entretanto, também é possível que vacas com cetose demonstrem baixa concentração plasmática de fosfato pela baixa ingestão de alimentos em comparação com vacas saudáveis. Com isso o tratamento com glicose sozinha ou em conjunto com PG não apresenta efeitos negativos no balanço mineral no plasma (MANN *et al*, 2017a).

A dexametasona tem sido sugerida há muito tempo como um tratamento, apesar de evidências de sua eficácia ser contraditória. Em estudo randomizado e controlado foi avaliado o efeito da adição de uma única injeção intramuscular de 20 mg de dexametasona à terapia oral com PG para cetose ( $BHB \geq 1,2$  mmol / L) entre os dias 3 e 16 pós-parto. O tratamento diminuiu as chances de cetose na segunda semana pós-tratamento; no entanto, a probabilidade na primeira semana pós-tratamento diminuiu apenas nos animais que foram tratados com uma concentração sanguínea de BHB entre 1,2 e 1,5 mmol / L. Já as vacas com  $BHB > 3,2$  mmol / L recebendo dexametasona aumentaram as chances de continuarem com cetose na semana seguinte. Entretanto, nas vacas com BHB inicial de 1,2 a 1,5 mmol / L, o tratamento tendeu a reduzir as chances de prenhez na primeira inseminação. Com base nos pequenos e condicionais benefícios e na falta de diferença na produção de leite ou na incidência da doença, não foi recomendado o seu uso para o tratamento de cetose (TATONE *et al*, 2016).

Também há a indicação com administração de insulina (250 UI, repetida a intervalos de 24-48 h), mas sempre acompanhada de glicose intravenosa. Seu uso é indicado por causa dos seus efeitos anabólicos como hormônio, pois leva a queda na concentração de gordura plasmática, aumento na síntese de gordura e aumenta o uso de corpos cetônicos como fonte de energia que diminui o nível e as consequências da cetonemia. Entretanto, há limitadas evidências em apoio a essa terapia como parte de um regime de tratamento de cetose. Esse achado, aliado ao alto custo da maioria das preparações de insulina, impede o uso em larga escala no tratamento da cetose. É possível que haja algum benefício em casos refratários, especialmente aqueles que envolvem lipídose hepática, porém mais pesquisas são necessárias nessa área (GORDON; LEBLANC; DUFFIELD, 2013).

Outra possibilidade seria o fornecimento de fósforo orgânico (ex.: Butafosfan), que aumenta a IMS e diminui os níveis de BHB e de AGL, favorecendo, assim, a reversão do quadro clínico de cetose (GONZÁLEZ; CORRÊA; da SILVA, 2014). Em estudo realizado por Rollin *et al* (2010) verificou-se que fornecer 25 mL de butafosfan e cianocobalamina à 10% injetável no dia e um dia após o parto diminuiu a prevalência de cetose subclínica durante a semana após o parto de vacas a partir da terceira prenhez, não tendo efeito porém em vacas de primeira e segunda cria. Já o tratamento com butafosfan e cianocobalamina mais aplicação de insulina pode ser benéfico em animais tratados para cetose quando a concentração de glicose for  $< 2.2$  mmol/L no momento do diagnóstico (GORDON, *et al*, 2017a) e que o uso com PG ao invés de insulina nesses casos pode levar ao aumento da produção de leite (GORDON, *et al*, 2017b).

### **3.5. Prevenção da cetose bovina**

A detecção precoce de alterações na saúde da vaca leiteira permite que intervenções possam ser tomadas antes que os níveis de produção dos animais, ou até mesmo sua sobrevivência esteja em risco (WENG *et al*, 2015). A prevenção da cetose está relacionada ao manejo do periparto, mais especificamente com a nutrição adequada (DANN *et al*, 2006). O ECC é uma ferramenta importante na avaliação da gordura corporal que o animal possui e é uma medida bastante simples, mas que pode auxiliar muito na prevenção da doença, servindo como monitoramento do programa nutricional. O ECC considerado ótimo é entre 3.0 – 3.25 (na escala que varia de 1-5) no momento do parto, onde animais com escores menores tem tendência a apresentar índices produtivos e reprodutivos diminuídos; e animais com escores  $\geq 3.5$  apresentam maiores riscos de apresentarem doenças metabólicas após o parto, além de reduzir o CMS e a produção de leite (ROCHE *et al*, 2009).

Outra estratégia de reduzir o risco da doença é fornecendo *drenchs* de 1L/d com PG pelo menos 10 dias antes do parto, levando a aumentos na concentração plasmática de glicose e insulina e reduzindo os níveis de AGNE e BHB (BOBE; YOUNG; BEITZ, 2004), podendo ser utilizado conforme alguns parâmetros produtivos dos animais que apresentam maiores chances de ficarem doentes, tais como ordem de parto  $\geq 2$  para cetose subclínica e  $\geq 3$  para cetose clínica, alta produção de colostro na primeira ordenha, vacas com período seco maior que o normal (60 dias), alta produção de leite e porcentagem de gordura e vacas com ECC  $\geq 3.5$  próximas ao parto (VANHOLDER, *et al*, 2015).

Para diminuir os efeitos do BEN no pós-parto pode-se maximizar o consumo de energia, elevando a densidade energética da dieta fornecendo gordura protegida com sais de cálcio sem comprometer a ingestão de fibras (GANJKHANLOU, *et al*, 2009). Além disso, a gordura protegida pode contribuir para a redução da queda abrupta da IMS, estabilizando os níveis de cetonas sanguíneas (CORREA, *et al*, 2015).

Uma medida de controle da cetose no rebanho é através da realização de seleção de animais que apresentem menores chances de apresentarem esse transtorno metabólico. A heritabilidade estimada para BHB no leite em diferentes estágios no início da lactação varia entre 0.14 à 0.29. As correlações genéticas entre o BHB do leite foram maiores entre os intervalos de lactação adjacentes e diminuíram à medida que os intervalos foram mais distantes. Correlações entre valores genéticos para BHB de leite e características avaliadas rotineiramente revelaram que a seleção para menor BHB no início da lactação levaria a uma melhoria de várias características de saúde e fertilidade, incluindo CCS, parição ao primeiro serviço, número de serviços, primeiro serviço até a concepção, e dias em abertos. Além disso, o menor BHB do leite foi associado a uma vida mais longa do rebanho, melhor conformação e melhores pés e pernas (KOECK, *et al*, 2014). Essa menor concentração de BHB no leite está ligada a diminuição dramática na expressão de genes lipogênicos após o parto que é o principal mecanismo para diminuir a lipogênese após o parto e isso esta, pelo menos em certa medida, associado ao genótipo do animal. O controle da lipólise é principalmente através da modificação pós-traducional no início da lactação. É provável que os reguladores da transcrição regulem a expressão de genes nessas vias como forma de controlar o volume total de tecido adiposo, mesmo em estados catabólicos, tais como o período pós-parto precoce (KHAN, *et al*, 2013)

Para modular o BEN, a maioria das pesquisas se concentrou em otimizar a entrada de energia durante o período de transição. No entanto, também é possível melhorar o balanço energético reduzindo a produção de energia. Este último poderia ser alcançado limitando a quantidade de leite ordenhada por alguns dias no início da lactação. Existem mecanismos biológicos que ajustam a secreção de leite à demanda ordenhada. Assim, uma redução na produção de leite pode ser alcançada reduzindo a quantidade de leite colhida (CARBONNEAU, *et al*, 2012). Com a realização de um protocolo de ordenha incompleta para o qual um máximo de 10 a 14 kg de leite / dia foi retirado durante os primeiros 5 dias em lactação, notou-se diminuição das concentrações plasmáticas de BHB, e também dos casos de

cetose clínica e subclínica, demonstrando efetividade na redução do BEN no pós-parto (MORIN, *et al*, 2018).

Não menos importante, o local onde os animais ficam deve ser limpo, bem ventilado, com espaço suficiente para se exercitar, e receberem alimentos frescos e de alta qualidade para prevenir doenças (BOBE; YOUNG; BEITZ, 2004). Em estudo realizado por Skibieli *et al* (2018), foi realizada análise proteômica de biopsias coletadas do fígado de vacas nos pós-parto expostas ou não a estresse térmico durante o período seco, onde encontrou-se que os animais que sofriam de estresse calórico apresentaram função mitocondrial prejudicada e metabolismo alterado de lipídios, carboidratos e aminoácidos no fígado, conforme indicado pelas principais vias canônicas e funções biológicas identificadas pelo Ingenuity Pathway Analysis (IPA). Com base na abundância diferencial de proteínas nessas vias, parece provável que vacas estressadas por calor tenham reduzido a síntese de ATP, maior estresse oxidativo, mudanças no suprimento precursor para a gliconeogênese e acúmulo de lipídios hepáticos em seu fígado que podem contribuir para formar o fígado gorduroso. Assim, essas alterações na função hepática podem estar associadas a doenças relacionadas à transição e ao baixo desempenho da lactação. Logo, vacas que não sofrem de estresse térmico durante o período seco melhoram a função hepática durante o início da lactação e, portanto, fornecem maior suporte metabólico para maiores produções de leite em comparação com as vacas submetidas a estresse térmico quando secas, sendo de extrema importância não só fornecer um ambiente agradável para a vaca durante a lactação como também durante o período seco (SKIBIEL, *et al*, 2018).

#### **4. USO DO PROPILENOGLICOL NO CONTROLE DA CETOSE BOVINA**

O PG é usado na prevenção da cetose clínica e subclínica. Tradicionalmente, ele é administrado na forma de *drench* para vacas no início da lactação com dose variando entre 350 a 1000 mL diariamente, a partir de 10 dias após o parto. Existe um efeito linear entre a dose e a glicose plasmática. Também pode ser utilizado juntamente com a alimentação em produtos específicos para serem misturados com a ração, porém, uma dose em bolus de PG é mais efetiva para aumentar a glicose do que fornecida junto ao alimento. Uma dose de 1 L por dia fornecida via *drench* por 9 dias antes do parto também demonstrou eficácia para prevenir a cetose (RADOSTITS, *et al*, 2006), pois ocorre diminuição do conteúdo de triacilgliceróis

(TG) no fígado em 66 e 58% nos dias 1 e 21 pós-parto, respectivamente (NIELSEN; INGVARTSEN, 2004).

O PG é metabolizado em glicose via carboxilação do piruvato em oxalacetato em vacas de leite. A concentração hepática de oxalacetato é baixa em vacas com cetose e acredita-se ser o metabólito chave para determinar se o acetil-CoA entra no ciclo de Krebs ou na formação de corpos cetônicos. O modo como o PG pode prevenir a cetose é, portanto, em parte, aumentando a oxidação de acetil-CoA no ciclo de Krebs e, em parte, aumentando o fornecimento de glicose para a vaca. Assim, o aumento da produção de glicose estimulará a secreção de insulina do pâncreas, o que diminui a mobilização de ácidos graxos dos tecidos adiposos e, conseqüentemente, o substrato para cetogênese hepática (NIELSEN; INGVARTSEN, 2004).

Porém, o uso de PG no pós-parto de vacas que no momento do parto estavam com alta condição corporal não consegue diminuir o risco de cetose e outras doenças metabólicas, pois o mesmo não consegue atuar sozinho reduzindo a lipomobilização da gordura corporal (BJERRE-HARPOTH, 2015). Também não se notou desenvolvimento folicular fazendo uso somente de PG no pós-parto, pois é sugerido que seu uso não consegue minimizar os efeitos adversos do BEN (MOALLEM, 2007). A realização de tratamentos em conjunto com o PG no pós-parto se mostra a melhor alternativa para as vacas que venham a desenvolver tanto cetose clínica com subclínica. Em estudo realizado por Jeong *et al* (2017) o tratamento de vacas leiteiras com PG mais L-carnitina e metionina melhorou as chances de resolução da cetose e aumento da produção de leite em relação as vacas tratadas somente com PG ou ao grupo controle, pois o tratamento em conjunto, não apenas aumentou a produção hepática de glicose ao estimular o fluxo de metabólitos através da piruvato carboxilase, mas também aumentou a capacidade do fígado de exportar TG na forma de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL).

Já em estudo realizado por Mann *et al* (2017a) verificou-se que o uso em conjunto de PG via *drench* e glicose intravenosa por 3 dias levou a uma maior magnitude e mais prolongada diminuição nas concentrações de BHB em comparação com os tratamentos individuais ou dos casos não tratados de animais com BHB  $\geq 1.2$  mmol/L. Eles observaram também maior redução na concentração de AGNE e glucagon logo após o tratamento e maior aumento nas concentrações de glicose e insulina. Outro fator importante é que a taxa da proteína LC3B II:I, um marcador para autofagia, leva à um processo catabólico celular que é

regulado em condições de deficiência nutricional para degradar macromoléculas e ajudar no equilíbrio de nutrientes. Notou-se que em vacas tratadas com glicose intravenosa e PG comparado com vacas tratadas somente com um dos dois ou não tratadas ocorre diminuição nesta taxa de autofagia, demonstrando que o tratamento em conjunto é capaz de reduzir a taxa de degradação citoplasmática (MANN et al, 2017b).

## **5. CONCLUSÃO**

A cetose tanto clínica como subclínica é uma doença que afeta cada vez mais o rebanho leiteiro no mundo por causa do aumento cada vez maior na produção de leite. Sua causa está ligada principalmente à condição corporal no momento do parto, entretanto apresenta outros fatores que podem aumentar suas causas e/ou seus efeitos que vem desde fatores genéticos, dieta no pré-parto e medidas preventivas não realizadas até causas menos prováveis como estresse térmico durante o período seco. Com isso um dos principais produtos utilizados tanto na sua prevenção como no seu tratamento é o propilenoglicol, porém conforme descrito nesse trabalho seus efeitos dependem de vários fatores como o momento de seu uso, período de utilização, quantidade, forma de fornecimento aos animais e se é utilizado em conjunto ou separado com outros tratamentos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASLAN, V., *et al.* Clinical efficacy of florfenicol in the treatment of calf respiratory tract infections. **Veterinary Quarterly**. v. 24, p. 35-39, 2002.

BAILEY, L. B., GREGORY, J. F. Folate metabolism and requirements. **The Journal of Nutrition**. v. 129, p. 779-782, 1999.

BJERRE-HARPOTH, V., *et al.* Effect of propylene glycol on adipose tissue mobilization in postpartum over-conditioned Holstein cows. **Journal of Dairy Science**. v. 98, p. 1-16, 2015.

BOBE, G.; YOUNG, J. W.; BEITZ, D. C. Invited Review: Pathology, Etiology, Prevention, and Treatment of Fatty Liver in Dairy Cows. **Journal of Dairy Science**. v. 87, p. 3105-3124, 2004.

CARBONNEAU, E., *et al.* The effect of incomplete milking or nursing on milk production, blood metabolites, and immune functions of dairy cows. **Journal of Dairy Science**. v. 95, p. 6503–6512, 2012.

CHEBEL, R. C.; MENDONÇA, L. G. D.; BARUSELLI, P. S. Association between body condition score change during the dry period and postpartum health and performance. **Journal of Dairy Science**. v. 101, p. 1-20, 2018.

CHOI, S. W., MASON, J. B. Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. **The Journal of Nutrition**. v. 130, p. 129-132, 2000.

CORREA, M. N., *et al.* Cetose clínica e subclínica: manejo e diagnóstico e efeitos no leite. **II Simpósio Nacional da Vaca Leiteira**. Anais. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2015. p. 198-218.

CONTRERAS, G. A.; STRIEDER-BARBOZA, C.; de KOSTER, J. Modulating adipose tissue lipolysis and remodeling to improve immune function during the transition period and early lactation of dairy cows. **Journal of Dairy Science**. v. 101, n. 3, p. 2737-2752, 2018.

DANN, H. M., *et al.* Diets during far-off and close-up dry periods affect periparturient metabolism and lactation in multiparous cows. **Journal of Dairy Science**. v. 89, p. 3563-3577, 2006.

DESNOYERS, M. Anemias Associated with Oxidative Injury. *In*: WEISS, D. J.; WARDROP, K. J. **Schalm's veterinary hematology**. Wiley-Blackwell, 2010, chap. 36, p. 239-245.

DORMAN, D. C., HASCHEK, W. M. Fatal propylene glycol toxicosis in a horse. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 198, p. 1643–1644, 1991.

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

DUFFIELD, T. F. Subclinical ketosis in lactating dairy cattle. **Veterinary clinics of North America: food animal practice**. v. 16, n. 2, p. 231-253, 2000.

FARIA, B. N., *et al.* Efeitos da adição de propilenoglicol ou monensina à silagem de milho sobre a cinética de degradação dos carboidratos e produção cumulativa de gases *in vitro*. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v. 60, n. 4, p. 896-903, 2008.

FRIGGENS, N. C., *et al.* Priming the dairy cow for lactation: a review of dry cow feeding strategies. **Animal Research**. v. 53, n. 6, p. 453-473, 2004.

GANJKHANLOU, M.; *et al.* Effects of protected fat supplements on production of early lactation Holstein cows. **Animal Feed Science and Technology**. v. 154, p. 276-283, 2009.

GONZÁLEZ, F. H. D.; CORRÊA, M. N.; SILVA, S. C. Transtornos clínicos em vacas leiteiras no período de transição. *In*:\_\_\_\_\_.**Transtornos metabólicos nos animais domésticos**. 2. ed. Porto Alegre: UFRGS, 2014, cap. 13, p. 315-324.

GORDON, J. L.; LEBLANC, S. J.; DUFFIELD, T. F. Ketosis treatment in lactating dairy cattle. **Veterinary Clinics Food Animal Practice**. v. 29, p. 433-445, 2013.

GORDON, J. L., *et al.* Effects of a combination butaphosphan and cyanocobalamin product and insulin on ketosis resolution and milk production. **Journal of Dairy Science**. v. 100, p. 1-13, 2017a.

GORDON, J. L., *et al.* Randomized clinical field trial on the effects of butaphosphan-cyanocobalamin and propylene glycol on ketosis resolution and milk production. **Journal of Dairy Science**. v. 100, p. 1-10, 2017b.



GRUM, D. E., *et al.* Nutrition during the dry period and hepatic lipidic metabolism of periparturient dairy cows. **Journal of Dairy Science**. v. 79, p. 1850-1864, 1996.

HAMMON, D. S., *et al.* Neutrophil function and energy status in Holstein cows with uterine health disorders. **Veterinary Immunology and Immunopathology**. v. 113, i. 1-2, p. 21-29, 2006.

JEONG J-K, *et al.* Effect of two treatment protocols for ketosis on the resolution, postpartum health, milk yield, and reproductive outcomes of dairy cows. **Theriogenology**. v. 106, p. 53-59, 2018.

JOHNSON, K. A.; JOHNSON, D. E. Methane emissions from cattle. **Journal of Animal Science**. v. 73, p. 2483-2492, 1995.

KHAN, M., J., *et al.* Change in subcutaneous adipose tissue metabolism and gene network expression during the transition period in dairy cows, including differences due to sire genetic merit. **Journal of Dairy Science**. v. 96, p. 2171-2182, 2013.

KAUFMAN, E. I., *et al.* Association of rumination time with subclinical ketosis in transition dairy cows. **Journal of Dairy Science**. v. 99, n. 7, p. 5604-5618, 2016.

KOECK, A., *et al.* Genetic analysis of milk  $\beta$ -hydroxybutyrate and its association with fat-to-protein ratio, body condition score, clinical ketosis, and displacement of abomasum in early first lactation of Canadian Holstein. **Journal of Dairy Science**. v. 97, p. 7286-7292, 2014.

LACERDA, L. de A., HLAVAC, N. R. C. Anemias Regenerativas. *In*: JERICÓ, M. M., NETO, J. P. de A., KOGIKA, M. M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1 ed., Rio de Janeiro : Roca, 2015, cap. 199, p. 5450-5482.

LI, H. Q., *et al.* Effects of dietary supplements of rumen-protected folic acid on lactation performance, energy balance, blood parameters and reproductive performance in dairy cows. **Animal Feed Science and Technology**. v. 213, p. 55–63, 2016.

MANN, S., *et al.* The effect of different treatments for early-lactation hyperketonemia on blood  $\beta$ -hydroxybutyrate, plasma nonesterified fatty acids, glucose, insulin, and glucagon in dairy cattle. **Journal of Dairy Science**. v. 100 , i. 8 , p. 6470 - 6482, 2017a.

MANN, S., *et al.* The effect of different treatments for early-lactation hyperketonemia on liver triglycerides, glycogen, and expression of key metabolic enzymes in dairy cattle. **Journal of Dairy Science.** v. 101 , i. 2 , p. 1626 – 1637, 2017b.

MOALLEM, U., *et al.* Role of peripartum dietary propylene glycol or protected fats on metabolism and early postpartum ovarian follicles. **Journal of Dairy Science.** v. 90, p. 1243–1254, 2007.

MORIELLO, K. A. Dermatologia. *In:* LITTLE, S. E. O Gato | Medicina Interna. 1 ed., Rio de Janeiro : Roca, 2015, cap. 22, p. 538-618.

MORIN, P., A., *et al.* A randomized controlled trial on the effect of incomplete milking during early lactation on ketonemia and body condition loss in Holstein dairy cows. **Journal of Dairy Science.** v. 101, p. 1-14, 2018.

MOSTERT, P. F., *et al.* The impact of subclinical ketosis in dairy cows on greenhouse gas emissions of milk. **Journal of Cleaner Production.** v. 171, p. 773-782, 2018.

MOYES, K. M., *et al.* Dietary-induced negative energy balance has minimal effects on innate immunity during a *Streptococcus uberis* mastitis challenge in dairy cows during mid lactation. **Journal of Dairy Science.** v. 92, p. 4301–4316, 2009.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. Unique aspects of dairy cattle nutrition. *In:* \_\_\_\_\_. **Nutrient requirements of dairy cattle.** 7.ed. Washington, DC: National Academy Press, 2001, cap. 9, p. 184-213.

NIELSEN, N. I., INGVARTSEN, K. L. Propylene glycol for dairy cows: A review of the metabolism of propylene glycol and its effects on physiological parameters, feed intake, milk production and risk of ketosis. **Animal Feed Science and Technology.** v. 115, p. 191-213, 2004.

NONNECKE, B. J., *et al.* Effects of the mammary gland on functional capacities of blood mononuclear leukocyte populations from periparturient cows. **Journal of Dairy Science.** v. 86, p. 2359-2368, 2003.

ORTOLANI, E. Transtornos metabólicos da vaca leiteira no período de transição. **I Simpósio Nacional da Vaca Leiteira.** Anais. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2014. p. 107-126.

POTTIER, J., *et al.* Effect of dietary vitamin E on rumen biohydrogenation pathways and milk fat depression in dairy cows fed high-fat diets. **Journal of Dairy Science**. v. 89, p. 685-692, 2006.

RADOSTITS, O. M. *et al.* Metabolic diseases. *In: \_\_\_\_\_*. **Veterinary Medicine: A textbook of the diseases of cattle, sheep, goats, pigs and horses**. 10.ed. Saunders, 2006, cap. 29, p.1613 -1690.

RIVIERE, J. E. Dermatopharmacology: drugs acting locally on the skin. *In: RIVIERE, J. E, PAPICH, M. G. Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 9th ed. Wiley-Blackwell, 2009, cap. 48, p. 1273-1294.

ROCHE, J. R., *et al.* Invited review: Body condition score and its association with dairy cow productivity, health, and welfare. **Journal of Dairy Science**. v. 92, p. 5769–5801, 2009.

ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., QUINN, M. E. *In: \_\_\_\_\_*. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6 ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009, p. 592-593.

SANDER, A. K., *et al.* Ex vivo phagocytic overall performance of neutrophilic granulocytes and the relation to plasma insulin-like growth factor-I concentrations in dairy cows during the transition period. **Journal of Dairy Science**. v. 94, p. 1762–1771, 2011.

SCHÄFERS, D., *et al.* Influence of conjugated linoleic acid and vitamin E on performance, energy metabolism, and change of fat depot mass in transitional dairy cows. **Journal of Dairy Science**. v. 100, p. 3193-3208, 2017.

SCHILD, A. L. Cetose. *In: RIET-CORREA, F. et al. Doenças de Ruminantes e Equídeos*. 3.ed, v.2. São Paulo: Livraria Varela, 2007. p. 281-286.

SKIBIEL, A. M., *et al.* Liver proteomic analysis of postpartum Holstein cows exposed to heat stress or cooling conditions during the dry period. **Journal of Dairy Science**. v. 101, p. 705-716, 2018.

TATONE, E. H., *et al.* A randomized controlled trial of dexamethasone as an adjunctive therapy to propylene glycol for treatment of hyperketonemia in postpartum dairy cattle. **Journal of Dairy Science**. v. 9, p. 1-10, 2016.

URIBE, H. A. *et al.* Genetic parameters for common health disorders of Holstein cows. **Journal of Dairy Science.** v. 78, p. 421–430, 1995.

VANHOLDER, T., *et al.* Risk factors for subclinical and clinical ketosis and association with production parameters in dairy cows in the Netherlands. **Journal of Dairy Science.** v. 98, n. 2, p. 880-888, 2015.

VON SOOSTEN, D., *et al.* Effect of *trans*-10,*cis*-12 conjugated linoleic acid on performance, adipose depot weights, and liver weight in early- lactation dairy cows. **Journal of Dairy Science.** v. 94, p. 2859–2870, 2011.

WENG, X., *et al.* Development of quantum dots-based biosensor towards on-farm detection of subclinical ketosis. **Biosensors and Bioelectronics.** v. 72, p. 140-147, 2015.

YUAN, K., *et al.* Effect of rumen-protected niacin on lipid metabolism, oxidative stress, and performance of transition dairy cows. **Journal of Dairy Science.** v. 95, p. 2673-2679, 2012.

ZACHUT, M., *et al.* Periparturient dairy cows do not exhibit hepatic insulin resistance, yet adipose-specific insulin resistance occurs in cows prone to high weight loss. **Journal of Dairy Science.** v. 96, p. 5656–5669, 2013.

ZACHUT, M., MOALLEM, U. Consistent magnitude of postpartum body weight loss within cows across lactations and the relation to reproductive performance. **Journal of Dairy Science.** v. 100, p. 3143–3154, 2017.