

RICARDO MONTEIRO PAIS

**EFEITO DO KEXXTONE®
NA CETOSE SUBCLÍNICA**

Orientador: João Cannas da Silva

Co-orientador: João Paisana

**UNIVERSIDADE LUSÓFONA DE HUMANIDADES E TECNOLOGIAS
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

LISBOA

2015

RICARDO MONTEIRO PAIS

**EFEITO DO KEXXTONE®
NA CETOSE SUBCLÍNICA**

Dissertação apresentada para obtenção do grau de Mestre em Medicina Veterinária no curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias.

Orientador: Professor Doutor João Cannas da Silva

Co-orientador: Dr. João Paisana

**UNIVERSIDADE LUSÓFONA DE HUMANIDADES E TECNOLOGIAS
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

LISBOA

2015

Ao meu Pai e à minha Mãe por TUDO

Agradecimentos

Em primeiro lugar aos meus pais por me terem possibilitado todas as condições para que frequentasse e completasse com êxito este sonho, sem nunca perguntarem duas vezes.

À minha irmã por tudo aquilo que é e por todo o apoio que sempre demonstrou.

A toda a minha família sem exceções mas em especial à minha Tia/Madrinha por tudo.

A todos os professores que me marcaram e moldaram ao longo de todo o percurso académico em especial ao Professor João Cannas da Silva mas sem esquecer dos Professores João Paisana, Mauro Bragança e Carlos Silva.

Um enorme agradecimento ao Dr. João Carço em primeiro lugar por ter possibilitado este trabalho pois sem ele nada disto seria possível e, também por toda a disponibilidade e paciência que manteve de uma forma constante ao longo dos largos meses que o acompanhei nos quais procurou transmitir sempre o seu vasto conhecimento na área.

Ao Sr. Manuel dos Santos Miranda e a toda a sua família e equipa mas em especial ao Fernando Miranda que apoiou logo desde o início este trabalho.

À Elanco na pessoa do Dr. Tiago Salvado por todo o apoio.

A todos os produtores que ao longo dos últimos meses me possibilitaram evoluir como pessoa e como profissional.

A todos os amigos que me acompanharam tanto no curso como a nível pessoal particularmente os GFM Guida, JoJo, Luis, Pipo, Turras e Vicente por sermos todos diferentes e no entanto sempre unidos. Sem esquecer dos amigos que têm noção da importância que têm André, Carol, Diogo, Lopes, Marta, Moura, Peixinho, Pipa, Rita e Tiago que de uma forma ou de outra me aturaram incondicionalmente.

A todas as pessoas que não estão aqui mencionadas mas que me acompanharam ao longo de toda a minha caminhada e por isso deixaram a sua marca.

A todos, o meu muito OBRIGADO.

Resumo

A Monensina é uma molécula da família dos antibióticos ionóforos à muito utilizada por todo o mundo na produção animal embora em 2005 tenha sido proibida a sua utilização no espaço da Comunidade Europeia por ser considerado um promotor de crescimento. Porém, em 2013, foi apresentado ao mercado português, uma nova forma farmacêutica da Elanco®, o Kexxtone®, que tinha como base esta mesma molécula e como finalidade o uso profilático contra a cetose.

O presente estudo teve como objetivos avaliar a eficácia do Kexxtone® na prevenção da cetose subclínica, assim como a sua influência na prevalência de patologias no período do pós-parto. Foi ainda avaliado o seu efeito na involução uterina.

O estudo decorreu entre Março de 2014 e Janeiro de 2015 tendo sido incluídos 120 animais e realizadas 1440 observações numa exploração na Estremadura. Para seleccionar os animais de risco com uma condição corporal elevada foi medida a espessura da gordura subcutânea por ultrassonografia. Foi utilizado o Keto-Test® para avaliação da cetose subclínica

Com este estudo foi possível concluir que o Kexxtone® é eficaz na prevenção de cetose subclínica e deslocamentos de abomaso apresentando ainda um efeito positivo na involução uterina.

Palavras-chave: Monensina; Kexxtone®; Cetose subclínica; Patologias metabólicas; Pós-parto.

Abstract

The Monensin is a molecule of the ionophore antibiotics's family often used worldwide in animal production but in 2005 this molecule has been banned for use in the European Community once it has been considered a growth promoter. In 2013, was presented to the Portuguese market, a new pharmaceutical form of Elanco®, the Kexxtone®, which was based on the same molecule and as purpose to prophylactic use against ketosis.

The aim of this study is the evaluation of Kexxtone®'s effectiveness in preventing subclinical ketosis, as well as its influence on the prevalence of post partum's diseases. The effect of this product on uterine involution was evaluated.

The study took place between March 2014 and January 2015 which were included 120 animals and 1440 observations have been made on a single farm in Estremadura. To select risk animals with a high body condition score was measured subcutaneous fat thickness by ultrasound. Keto-Test® was used for evaluation of subclinical ketosis.

With this study it was concluded that the Kexxtone® is effective in the prevention of subclinical ketosis and abomasal displacements and still has a positive effect on uterine involution.

Keyword: Monensin; Kexxtone®; Subclinical ketosis; Metabolic diseases; Postpartum

Abreviaturas e símbolos

AGNE – Ácidos Gordos não Esterificados;

AGV – Ácidos Gordos Voláteis;

BEN – Balanço Energético Negativo;

βHB – Betahidroxibutirato;

DA – Deslocamento de Abomaso;

DAD – Deslocamento de Abomaso à Direita;

DAE – Deslocamento de Abomaso à Esquerda;

DL₅₀ – Dose Letal para matar 50 % da população alvo;

Fig. – Figura

FSH – Hormona Folículo-Estimulante;

MS – Matéria Seca;

RP – Retenção Placentária

TG – Triglicéridos;

VLDL – Lipoproteína de Baixa Densidade;

Índice Geral

1. INTRODUÇÃO	11
1.1. IONÓFOROS/ANTIBIÓTICOS POLIÉTERES	11
1.1.1. <i>Monensina</i>	11
1.1.1.1. Intoxicação por Monensina.....	14
1.1.1.2. Kexxtone®.....	14
1.2. PERÍODO DE TRANSIÇÃO.....	16
1.2.1. <i>Balço Energético Negativo</i>	16
1.2.1.1. Período do Pré-Parto.....	16
1.2.1.2. Período Pós-Parto	17
1.2.2. <i>Imunossupressão Associada ao Período de Transição</i>	20
1.3. PARTOS GEMELARES	21
1.4. CORPOS CETÓNICOS	22
1.5. PATOLOGIAS ASSOCIADAS AO PERÍODO PÓS-PARTO	23
1.5.1. <i>Cetose</i>	23
1.5.2. <i>Esteatose Hepática</i>	26
1.5.3. <i>Hipocalcémia</i>	27
1.5.4. <i>Deslocamento de Abomaso</i>	30
1.5.5. <i>Patologias associadas com Aparelho Reprodutor</i>	34
1.5.5.1. Retenção Placentária.....	34
1.5.5.2. Metrite Puerperal	35
1.6. OBJECTIVOS.....	37
1.6.1. <i>Objectivo geral</i>	37
1.6.2. <i>Objectivos específicos</i>	37
2. MATERIAIS E MÉTODOS	38
2.1. DESENHO DO ESTUDO	39
2.1.1. <i>Grupos</i>	39
2.1.2. <i>Critérios de inclusão</i>	39
2.1.3. <i>Critérios de Risco</i>	39
2.1.4. <i>Critérios de exclusão</i>	39
2.1.5. <i>Critérios de não inclusão</i>	39
2.1.6. <i>Cronologia do Estudo</i>	40
2.2. RECOLHA DE DADOS	40
2.2.1. <i>Parâmetros</i>	40
2.2.1.1. Ultrassonografia para Medição da Gordura Subcutânea	40
2.2.1.2. Avaliação do grau de Cetose Subclínica (KetoTest®).....	42
2.2.1.3. Presença de patologias	42
2.2.2. <i>Análise estatística</i>	43
3. RESULTADOS	44

3.1. AVALIAÇÃO DE VARIÁVEIS ATÉ AO PARTO	44
3.1.1. Critério de risco	44
3.1.2. Período de secagem	44
3.1.3. Medição de gordura subcutânea.....	45
3.1.4. Número de lactações.....	46
3.1.5. Parto gemelar e Parto distócico	47
3.2. CARACTERIZAÇÃO PÓS-PARTO.....	48
3.2.1. Comparação dos dias de recolha dos níveis de β HB.....	48
3.2.2. Resultados da 1ª Recolha dos níveis de β HB	48
3.2.3. Resultados da 2ª Recolha dos níveis de β HB	50
3.2.4. Resultados gerais de cetose subclínica	51
3.3. OUTRAS PATOLOGIAS E ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS.....	53
3.3.1. Deslocamento de Abomaso	53
3.3.2. Outras patologias e alterações fisiológicas	54
3.4. ANIMAIS ELIMINADOS AO LONGO DO ESTUDO.....	56
4. DISCUSSÃO	58
4.1. AVALIAÇÃO DE VARIÁVEIS ATÉ AO PARTO	58
4.1.1. Critério de risco	58
4.1.2. Período de secagem	58
4.1.3. Medição de gordura subcutânea.....	59
4.1.4. Número de lactações.....	59
4.1.5. Parto gemelar e Parto distócico	59
4.2. CARACTERIZAÇÃO PÓS-PARTO.....	60
4.2.1. Comparação dos dias de recolha dos níveis de β HB.....	60
4.2.2. Resultados de cetose subclínica (β HB no leite)	60
4.3. OUTRAS PATOLOGIAS E ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS.....	62
4.3.1. Deslocamento de Abomaso	62
4.3.2. Outras patologias e alterações fisiológicas	62
4.4. ANIMAIS EXCLUÍDOS AO LONGO DO ESTUDO	64
5. CONCLUSÃO.....	65
6. BIBLIOGRAFIA	66

Índice de Tabelas

TABELA 1 – VARIAÇÃO DE NÍVEIS DE AGNE - ADAPTADO DE ANDREWS ET AL., 2004	18
TABELA 2 – EFEITO CETOSE SUBCLÍNICA NA INCIDÊNCIA DE OUTRAS PATOLOGIAS - ADAPTADO DE SMITH ET AL., 2007.....	24
TABELA 3 – EFEITO DA HIPOCALCÉMIA NA INCIDÊNCIA DE PATOLOGIAS - ADAPTADO DE ANDERSON & RINGS, 2009	29
TABELA 4 – CONSEQUÊNCIAS DA RP - ADAPTADO DE SMITH ET AL., 2007	34
TABELA 5 – ESCALA PARA COMPARAÇÃO DE CONDIÇÃO CORPORAL E MEDIÇÃO DE GORDURA SUBCUTÂNEA – ADAPTADO DE SCHRÖDER & STAUFENBIEL, 2006.....	41
TABELA 6- CARACTERIZAÇÃO DO NUMERO DE DIAS ENTRE SECAGEM E DATA DE PARTO EM CADA GRUPO	44
TABELA 7- MEDIÇÃO DE GORDURA SUBCUTÂNEA	45
TABELA 8- TABELA DE CONTINÊNCIA DO NÚMERO DE LACTAÇÕES EM CADA GRUPO	46
TABELA 9- CARACTERIZAÇÃO DOS DIAS DE RECOLHA DOS NÍVEIS DE BHB.....	48
TABELA 10-DISTRIBUIÇÃO DOS RESULTADOS DA 1ª MEDIÇÃO DOS NÍVEIS DE BHB	48
TABELA 11- DISTRIBUIÇÃO DOS NÍVEIS DE BHB (µMOL/L) NOS GRUPOS NA 1ª RECOLHA COM % CUMULATIVA.....	49
TABELA 12- DISTRIBUIÇÃO DA CETOSE SUBCLÍNICA NA 1ª RECOLHA.....	49
TABELA 13- DISTRIBUIÇÃO DOS RESULTADOS DA 2ª MEDIÇÃO DOS NÍVEIS DE BHB	50
TABELA 14-DISTRIBUIÇÃO DOS NÍVEIS DE BHB (µMOL/L) NOS GRUPOS NA 2ª RECOLHA COM % CUMULATIVA.....	50
TABELA 15- DISTRIBUIÇÃO DA CETOSE SUBCLÍNICA NA 2ª RECOLHA.....	50
TABELA 16- DISTRIBUIÇÃO DA CETOSE SUBCLÍNICA NO ESTUDO	51
TABELA 17- DISTRIBUIÇÃO DA CETOSE SUBCLÍNICA CORRELACIONADA COM A ESPESSURA DA GORDURA SUBCUTÂNEA.....	51
TABELA 18- PERCENTAGEM DOS CASOS POSITIVOS E NEGATIVOS DE CETOSE SUBCLÍNICA.....	52
TABELA 19- DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE DA.....	53
TABELA 20- DISTRIBUIÇÃO DOS DESLOCAMENTOS DE ABOMASO NOS GRUPOS DE RISCO	53
TABELA 21- DISTRIBUIÇÃO E CORRELAÇÃO DAS DIFERENTES PATOLOGIAS E ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS OBSERVADAS NOS DIFERENTES GRUPOS	54
TABELA 22- MÉDIA E MEDIANA DOS DIAS PARA TOTAL INVOLUÇÃO UTERINA.....	55
TABELA 23- RAZÃO DA EXCLUSÃO DOS ANIMAIS DO ESTUDO.....	56
TABELA 24- CAUSAS DE MORTE	56
TABELA 25- JUSTIFICAÇÃO DE VENDA.....	56
TABELA 26- RAZÃO DA ELIMINAÇÃO DOS ANIMAIS DO ESTUDO ANTES DE COMPLETA ANÁLISE DOS NÍVEIS DE BHB	57
TABELA 27- CAUSAS DE MORTE ANTES DE COMPLETA A ANÁLISE DE BHB NO LEITE.....	57

Índice de Figuras

FIGURA 1- MOLÉCULA DE MONENSINA - DAY ET AL., 1973.....	11
FIGURA 2 – ESQUEMA KEXXTONE® - NORTH AMERICAN COMPENDIUMS, 2014.....	15
FIGURA 3 - KEXXTONE® E APLICADOR.....	15
FIGURA 4 – CORPOS CETÓNICOS - BAGGOTT, 1997.....	22
FIGURA 5 – ESQUEMA DE RESPOSTA DA PTH - SMITH, 2009.....	28
FIGURA 6 – FACTORES DE RISCO PARA DESLOCAMENTOS DE ABOMASO - ADAPTADO DE CANNAS DA SILVA ET AL., 2002; ANDERSON & RINGS, 2009.....	31
FIGURA 7 – REGIÃO DE AUSCULTAÇÃO DE DAE E DAD.....	32
FIGURA 8 - VACA APÓS RESOLUÇÃO CIRÚRGICA DE DAE.....	33
FIGURA 9 - SCORE VAGINAL GRAU 0 (A), 1 (B), 2 (C), 3 (D) E 4 (E).....	36
FIGURA 10 – ESQUEMA DE REGIÃO DE ULTRASSONOGRÁFIA - SCHRÖDER & STAUFENBIEL, 2006.....	41
FIGURA 11 – MEDIÇÃO DE GORDURA SUBCUTÂNEA A) 16,4 MM B) 26,3 MM C) 38,8 MM.....	41
FIGURA 12 – RESULTADOS KETO TEST® A) E B) NEGATIVO C) SUSPEITO D), E) E F) POSITIVO.....	42
FIGURA 13 – DIAGRAMAS DE CAIXA E BIGODES COM CARACTERIZAÇÃO ENTRE MEDIÇÃO DE GORDURA SUBCUTÂNEA EM CADA GRUPO.....	45
FIGURA 14 – CARACTERIZAÇÃO DO NÚMERO DE LACTAÇÕES EM CADA GRUPO.....	46
FIGURA 15 - DIAGRAMA DE CAIXA E BIGODES COM A DISTRIBUIÇÃO DOS DIAS PARA TOTAL INVOLUÇÃO UTERINA EM CADA GRUPO.....	55

1. INTRODUÇÃO

Na área da exploração leiteira em bovinos existe uma incidência de casos de cetose muito elevada, que associada a inúmeras consequências, representam perdas económicas consideráveis para os produtores. Na procura de uma solução para este problema, foi desenvolvida uma nova forma farmacêutica, com base num princípio activo já existente, a monensina, tendo sido apresentada ao mercado português em 2013. De momento não existe qualquer informação relativa à real eficácia deste produto, realizada de uma forma independente, havendo apenas a informação disponível pela empresa responsável pelo seu desenvolvimento. Assim se verifica a pertinência deste mesmo estudo já que visa responder a algumas dúvidas sobre a eficácia desta forma farmacêutica em condições reais de campo, no enquadramento de uma exploração portuguesa de produção de leite.

1.1. Ionóforos/Antibióticos Poliéteres

Os ionóforos são moléculas, “produzidas por microrganismos do género *Streptomyces* e *Actinomadura*, classificadas em duas categorias: Neutros e Carboxílicos” (Ferreira et al., 2006). Os carboxílicos, categoria utilizada na produção animal desde 1956 (principalmente em aves), têm uma forte acção como coccidiostáticos, identificando como exemplo a Lasalocida, a Narasina, a Salinomicina, a Maduramicina, a Senduramicina e a Monensina (fig.1), sendo esta ultima o propósito deste estudo (Pond et al., 2005; Riviere & Papich, 2009).

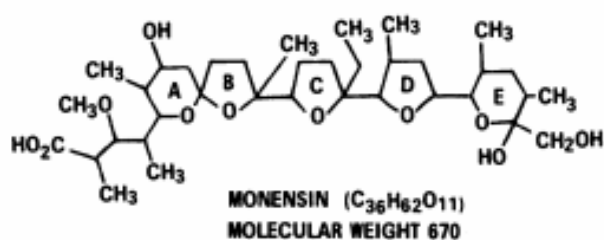


Figura 1- Molécula de Monensina - Day et al., 1973

1.1.1. Monensina

Tal como acima referido, trata-se de um antibiótico da família dos ionóforos, sendo o produto final proveniente da fermentação que ocorre por um microrganismo denominado por *Streptomyces cinnamonensis* (Haney & Hoehn, 1967). É utilizado em ruminantes por todo o mundo desde 1976, como um antimicrobiano promotor de crescimento, exceto na UE pois foi excluído da mesma a 31 de Dezembro de 2005 por ser considerado um promotor de

crescimento (Potter et al., 1984; Radostits, 2001; Phillips, 2003; Cheeke, 2005; Garnsworthy & Wiseman, 2006). A monensina, além da capacidade coccidiostática, aquando aplicada em doses aproximadas de 300 mg/dia no rúmen, estimula o crescimento de flora microbiana produtora de ácido propiónico (bactérias gram negativas) ao mesmo tempo que inibe a flora responsável pela produção de acetato e butirato (bactérias gram positivas), o que permite definir a monensina como uma molécula estabilizadora do rúmen (Russel & Strobel, 1989; Radostits, 2001; Phillips, 2003; McDonald et al., 2002; Cheeke, 2005; Rangel et al., 2008; Duffield et al., 2008^a; Anderson & Rings, 2009). A monensina tem este efeito de inibição apenas nas bactérias gram positivas devido às diferenças na estrutura e complexidade da parede celular destas (Russel & Strobel, 1989; Duffield et al., 2008a). Estas características implicam um aumento de permeabilidade a moléculas de antibióticos como a monensina, quando em comparação com as bactérias gram negativas (Duffield et al., 2008a).

A monensina, tal como todos os ionóforos, são compostos lipossolúveis que interagem de 2 formas distintas com as bactérias (Ferreira et al., 2006). A primeira baseia-se na capacidade de formar canais ou poros que, por sua vez, possibilitam a troca de iões (Ferreira et al., 2006). A segunda é a própria capacidade de transporte de iões atendendo a que a monensina é um ionóforo catiónico monocarboxílico e, como tal, liga-se a iões monovalentes (como é o caso de sódio e do potássio) alterando por sua vez o equilíbrio hidroelectrolítico das células (Cheeke, 2005; Pond et al., 2005). A morte bacteriana acaba por ocorrer derivado ao mecanismo de defesa das próprias bactérias que tentam recuperar esse mesmo equilíbrio, o que provoca um incremento de entrada de moléculas de água nas células por osmose e conduz a um grau de turgidez elevado e conseqüente lise celular (Duffield et al., 2008a; Ferreira et al., 2006).

No caso do tratamento de coccidiose (principal utilização dos antibióticos ionóforos em medicina veterinária) o mecanismo de acção é outro, pois para além dos anteriormente descritos, os antibióticos ionóforos impossibilitam a produção de adenosina trifosfato por parte das mitocôndrias sendo este um terceiro mecanismo (Ferreira et al., 2006). Contudo, estudos indicam que apesar de a monensina ser o tratamento mais utilizado em situações de coccidiose é, no caso dos bovinos, mais eficaz na prevenção com uma aplicação de 1 mg/kg/dia durante 33 dias seguidos ou entre 100 a 360 mg por animal por dia (Phillips, 2003; Ferreira et al., 2006; Riviere & Papich, 2009).

No rúmen, a absorção dos ácidos gordos voláteis (AGV), dependem de vários fatores nomeadamente do pH ruminal, do tipo de alimento e do próprio volume do rúmen. Ou seja,

como se sabe o ácido acético (60 a 70%) é dos três o que se encontra normalmente em maiores concentrações, seguido, por sua vez, do ácido propiónico (18 a 22%) e por último do ácido butírico (13 a 16%), mas se porventura ocorrer uma alteração da dieta ou da flora ruminal (fatores chave para alterar a produção dos AGV) iremos observar alterações ao nível da concentração e conseqüentemente ao nível da absorção dos mesmos (Soest, 1994; Radostits et al., 2007; Goularte et al., 2011). A monensina, quando administrada no rúmen, tem essa mesma capacidade observando-se o aumento de produção de ácido propiónico em relação aos restantes AGV o que, por sua vez, implica o aumento da absorção do mesmo, culminando com o incremento da gluconeogénese (Cheeke, 2005). Este aumento do metabolismo ao nível do fígado permite um balanço energético mais equilibrado quando considerando o arranque de uma lactação, sendo então espectável uma menor incidência de patologias de origem metabólica como a esteatose hepática ou a cetose que por sua vez representam um efeito direto na prevalência de outras complicações no período pós-parto (Fronk et al., 1980; Gröhn et al., 1983; Higgins & Anderson, 1983; Reid et al., 1983; Curtis et al., 1984; Potter et al., 1984). Esta molécula limita, ainda, a população de *Streptococcus bovis* presente na flora ruminal resultando numa menor produção de ácido láctico, o que leva ao aumento do pH ruminal e conseqüente diminuição da incidência de acidose ruminal sub-aguda, que por sua vez, de uma forma indirecta, leva a um menor número de casos de timpanismo, ruminites, laminites e abscessos hepáticos (Bergen & Bates, 1984; Lowe et al., 1991). Alguns estudos apontam para o aumento do nível de produção de leite, salientando-se uma maior quantidade de leite produzido mas com alterações nos sólidos produzidos, nomeadamente uma diminuição ao nível da percentagem de gordura (Soest, 1994; Forbes, 1995; Hayes et al., 1996; Radostits, 2001; Duffield et al., 2008b; Andreu, 2013)

Estudos indicam ainda, que a disponibilidade desta molécula na alimentação durante o período seco, tem efeitos diretos na saúde dos bovinos, nomeadamente, Duffield et al em 2008, afirma através de uma meta-análise a 16 trabalhos científicos, que patologias como a cetose, o deslocamento de abomaso e a mastite sofrem uma diminuição na incidência das mesmas ao mesmo tempo que valores de hipocalcémia ou laminite mantêm-se inalteráveis (Sauer et al., 1989; Heuer et al., 2001; Duffield et al., 2002; Duffield et al., 2008c). Nesse mesmo artigo, o autor, afirma que em alguns casos o risco de distócia, retenção placentária e de metrite chegou mesmo a aumentar, variando consoante o tempo de tratamento com monensina a que o animal estava sujeito no período do pré-parto (Duffield et al., 2008c).

1.1.1.1. Intoxicação por Monensina

Com uma utilização presente nos bovinos desde os anos 70 do século passado é óbvio que a intoxicação por Monensina não foi um caso único, estando inclusive descritos diversos casos na bibliografia (Potter et al., 1984; Nebbia et al., 2001; McDonald et al., 2002; Gonzalez et al., 2005; Litwak et al., 2005; Rozza et al., 2007; Nogueira et al., 2009; Silva et al., 2009). Sabe-se que as doses toleradas mais elevadas sem qualquer sintomatologia ou consequências negativas nos bovinos rondam entre 1 e 2 mg/kg de peso vivo sendo que os valores da DL₅₀ variam entre os 26,4 mg/Kg e os 80mg/Kg, e a sintomatologia descrita é por norma caracterizada por uma diminuição repentina do apetite até quase inexistente nas primeiras 24 a 36 horas, estando também relatados casos de diarreia, apatia, picacismo, fraqueza e perda de equilíbrio, dispneia, edema generalizado (associado a uma sintomatologia cardíaca estando descritos casos de edema submandibular, ascite e intolerância ao exercício) e, em casos mais graves morte que pode ocorrer entre 3 a 14 dias pós ingestão da molécula (Potter et al., 1984; Nebbia et al., 2001; Gonzalez et al., 2005; Andreu, 2013). Na necropsia as lesões essencialmente observadas são degeneração, necrose e mineralização do músculo esquelético e cardíaco o que, por sua vez, também justifica o edema generalizado assim como a ascite, edema pulmonar, hemorragias e congestões normalmente observadas nas necropsias (Potter et al., 1984; Gonzalez et al., 2005).

Não existe nada descrito na bibliografia relativamente ao tratamento eficaz para esta intoxicação, sendo que devemos retirar de imediato a causa de intoxicação e tentar minimizar ao máximo os efeitos secundários quanto antes.

Na prática, para a maioria destes estudos, os valores consumidos por cada indivíduo baseiam-se em apenas estimativas, pois a monensina sódica encontra-se misturada no alimento (unifeed); contudo, neste mesmo estudo, derivado às características do produto testado (Kexxtone®) permitirem uma absorção lenta e controlada da molécula, foi possível aferir com um maior grau de certeza a quantidade de molécula em concreto a que cada indivíduo tem, na realidade, acesso, o que nos possibilita recolher e comparar de uma forma mais fiável os resultados dessa mesma administração (Andreu, 2013).

1.1.1.2. Kexxtone®

Esta forma farmacêutica da Elanco® (fig.2 e 3), descrita como um meio profilático para reduzir a incidência de cetose em bovinos de aptidão leiteira, é composta por 12 subunidades de 2,7g de monensina cada (Andreu, 2013). Este produto é um dispositivo intraruminal de libertação lenta e é constituído por um cilindro estanque com apenas um

pequeno orifício, duas abas de polipropileno e uma mola de aço que, em conjunto, permitem uma absorção limitada e constante próxima de 335 mg de monensina diário, tornando-se assim eficaz durante um período aproximado de 95 dias (Andreu, 2013). A aplicação deste produto deve ser efetuada 3 a 4 semanas antes do parto previsto de modo a que, no período de transição, o balanço energético seja o menos negativo possível, para que o indivíduo não sofra de cetose clínica ou subclínica, assim como das suas variadas consequências (Andreu, 2013).

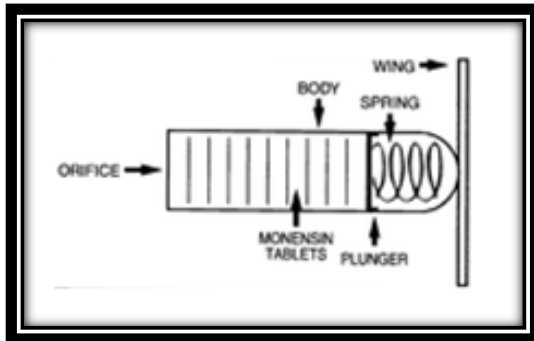


Figura 2 – Esquema Kexxtone® - North American Compendiums, 2014



Figura 3 - Kexxtone® e aplicador

1.2. Período de Transição

Ao longo da história, verificou-se que à medida que a produção de leite por vaca foi aumentando, assim como o tamanho dos efetivos nas explorações leiteiras, os riscos de ocorrerem desequilíbrios e conseqüentemente patologias metabólicas também sofreram um aumento significativo (30 a 50% das vacas padecem de problemas de saúde durante o período de transição) (Jordan, & Fourdraine, 1993; Duffield et al., 2002; Drackley et al., 2005; Radostits et al., 2007; LeBlanc, 2012; Moreira et al., 2013). Nas explorações de leite, o aumento do risco de *stress* metabólico inicia-se por volta das duas a três semanas antes do parto e apenas estabiliza em valores aceitáveis após o pico da lactação (cerca de quatro a seis semanas pós-parto) coincidindo, quase na totalidade, com o período de transição, que, por sua vez, se inicia entre três a quatro semanas antes do parto e termina três a quatro semanas pós-parto (Radostits et al., 2007; Rabelo & Campos, 2009; Moreira et al., 2013). O interesse no estudo deste período vem desde os anos cinquenta do século passado, quando se começou a correlacionar o incremento de incidência de patologias no período do pós-parto como a cetose, com a condição corporal elevada nas vacas secas (Radostits et al., 2007). Atualmente, sabe-se que este período assume uma importância fulcral na vida produtiva dos bovinos leiteiros, atendendo que a ocorrência de algum desequilíbrio no organismo que, por sua vez, possibilite a evolução de um quadro patológico, que irá originar não só perdas na produção de leite momentânea mas também influenciará diretamente a restante curva de lactação (Radostits et al., 2007).

1.2.1. Balanço Energético Negativo

1.2.1.1. Período do Pré-Parto

O aumento da susceptibilidade de desequilíbrio da balança energética do organismo inicia-se antes do parto e está, aparentemente, correlacionada com elevadas variações ao nível das necessidades energéticas características do fim da gestação, nomeadamente ao nível de um aumento do crescimento fetal e do início da lactação (Bell, 1995; Spain & Scheer, 2002; Ingvarsten, 2006; Anderson & Rings, 2009; Rabelo & Campos, 2009).

O início da lactogénese implica uma enorme variação ao nível de trocas de fluidos e iões, tais como o sódio, o cálcio ou o magnésio, e um aumento no suprimento de nutrientes e glucose necessários para o correto funcionamento da glândula mamária (Bell, 1995; Anderson & Rings, 2009; Block, 2010).

Quanto ao aumento das necessidades energéticas do feto este é uma consequência característica das últimas 8 semanas da gestação em que está descrito um incremento que pode atingir os 5Mcal NE por dia, ou seja, cerca de 40 % da glucose disponível no organismo da vaca (Ingvarlsen, 2006; Block, 2010). Além das necessidades energéticas já descritas, o aumento do próprio tamanho do feto e conseqüentemente do espaço ocupado na cavidade abdominal pelo útero pode levar a uma diminuição em cerca de 20 % do espaço disponível para o rumen que implica assim uma diminuição no consumo de matéria seca (MS) (Spain & Scheer, 2002).

Com o aproximar do parto, o crescimento fetal representa uma maior responsabilidade no desequilíbrio da balança energética devido ao aumento dos níveis de cortisol por ele (feto) excretado que por sua vez origina uma resposta por parte do organismo, que implica um aumento dos níveis séricos de estrogênio, o que influencia de uma forma negativa a ingestão de MS e conseqüente diminuição na digestão e absorção (Bell, 1995; Spain & Scheer, 2002).

1.2.1.2. Período Pós-Parto

Após o parto, o consumo de MS pode continuar diminuído até às 10 semanas após o parto e representa um enorme *handicap* para o balanço energético do animal (Ingvarlsen, 2006; Radostits et al., 2007). Esta contínua presença de baixos níveis de ingestão origina, necessariamente, uma alteração exacerbada na energia disponível no organismo, sendo que é este mesmo fator o que se pensa ter um maior grau de responsabilidade na instabilidade na já referida balança energética do organismo. (Bell, 1995; Overton, 2004; Radostits et al., 2007; Anderson & Rings, 2009; Rabelo & Campos, 2009).

Esta alteração na digestão é resumidamente, uma diminuição do consumo de MS por parte das vacas até níveis que, em alguns casos, podem chegar mesmo a ser nulos (Hayirli et al., 2002). Com o decorrer dos estudos, foi possível compreender que a base dos riscos do período de transição passa pela demanda energética do organismo, nomeadamente devido aos baixos níveis de glucose disponíveis e as conseqüências que isso implica para o organismo (Spain & Scheer, 2002). Por sua vez, esta diminuição abrupta no consumo de MS é responsável por limitar a quantidade de ácido propiónico presente no rumen (Ingvarlsen, 2006). Os baixos níveis observados impossibilitam o organismo de suprimir todas as necessidades energéticas apenas com base na gluconeogénese a partir do propionato que é a principal fonte de glucose do organismo (Ingvarlsen, 2006; Block, 2010). Assim, está criado um *gap* entre a energia necessária e a disponível originando um balanço energético negativo

(BEN), ao qual o organismo responde utilizando nutrientes das reservas corporais, essencialmente com o aumento da mobilização de ácidos gordos de cadeias longas das reservas de gordura, sendo por isso mais graves em vacas com uma condição corporal demasiado elevada (Harrison et al., 1990; Bell, 1995; Rukkamsuk et al., 1999; Anderson & Rings, 2009). Esta alteração traduz-se num incremento da concentração de ácidos gordos não esterificados (AGNE) (tabela 1) e do glicerol na circulação sanguínea, que após atingirem o fígado, sofrem diversos processos de metabolização (Smith, 2009). No período que antecede e precede o parto, os AGNE são a principal fonte de energia por parte do organismo sendo a variação dos seus níveis um “espelho” do estado do BEN (Drackley, 1998).

Período de Produção da Vaca	Níveis de AGNE (Sangue)
Vaca em Lactação	0,7 mmol/L
Vaca Seca/fim de Gestação	0,4 mmol/L
Vaca com Cetose	1,5 mmol/L

Tabela 1 – Variação de níveis de AGNE - Adaptado de Andrews et al., 2004

Os AGNE podem sofrer β -oxidação originando acetil coenzima A que, pode por sua vez, seguir duas vias diferentes. Se existir oxaloacetato (produto da glicólise) disponível então irá participar no ciclo do ácido tricarboxílico ou ciclo de Krebs para produção de energia, caso contrário, irá ser convertido em corpos cetónicos (Holtenius, 1989; Venhuizen et al., 1991; Smith, 2009). Além da β -oxidação, se os AGNE estiverem presentes em excesso, podem ser recombinados com o glicerol que não tiver sido aproveitado na produção de glucose, e formar triglicéridos (TG) que se depositam no fígado, músculos e outros tecidos (Smith, 2009). Quando os níveis de TG presentes nos hepatócitos atingem níveis excessivos, estes são libertados para a corrente sanguínea sob a forma de lipoproteína de baixa densidade (VLDL) (Smith, 2009). No entanto, os ruminantes apresentam uma baixa capacidade de síntese/secreção das VLDL e, conseqüentemente, os TG permanecem no fígado originando uma patologia à qual se dá o nome de esteatose hepática, síndrome da vaca gorda ou, simplesmente, fígado gordo (Kleppe et al., 1988; Pullen et al., 1989; Anderson & Rings, 2009; Smith, 2009). Esta patologia dificulta o papel do fígado na resposta a outras patologias aumentando assim, a susceptibilidade do organismo (Butler et al., 1981; Stevenson et al., 1983; Gerloff et al., 1986; Markusfeld et al., 1988; Holter et al., 1990; Spicer et al., 1990; Miettinen, 1991; Wentink et al., 1997). Todo este processo possibilitou correlacionar as

elevadas concentrações de AGNE, observadas ao longo da última semana antes do parto e uma condição corporal elevada (acima de 3,5 numa escala de 1 a 5), com o aumento de incidência de patologias como a hipocalcemia, cetose, retenções de membranas fetais e deslocamentos de abomaso (Morrow , 1976; McCormack, 1978; Anderson & Rings, 2009).

Para tentar diminuir os riscos e consequências deste período, está comprovado que é fundamental criar dois grupos de alimentação para as vacas no período seco, sendo que o primeiro grupo é direcionado às vacas secas à pouco tempo tendo em consideração que a condição corporal não deve variar nesta altura, e o segundo grupo, para as vacas que se encontram entre três a quatro semanas antes do parto, de modo a tentar evitar o balanço energético negativo já descrito compensando a diminuição de consumo de MS e, ao mesmo tempo, aproximar ao tipo de alimento que irão consumir durante a lactação para uma melhor adaptação da flora ruminal (Silva-del-Rio et al., 2010; Fortunato, 2011). Assim sendo, além de calcular os quilogramas de MS que cada vaca consome a cada momento, é necessário ter em consideração a qualidade da mesma, com o intuito de se retirarem conclusões mais fidedignas sobre a saúde e balanço do organismo (Fortunato, 2011). Atendendo a todos os fatores anteriormente descritos, um manejo nutricional adequado a cada fase da vida produtiva da vaca de forma a garantir uma condição corporal adequada, torna-se fundamental no combate ao desequilíbrio energético e, conseqüentemente, possibilitar um bom arranque de lactação (Fronk et al., 1980; Gröhn et al., 1983; Higgins & Anderson, 1983; Reid et al., 1983; Curtis et al., 1984; Markusfeld, 1985; Correa et al., 1990; Gearhart et al., 1990; Andrews et al., 1991; Lean et al., 1994; Anderson & Rings, 2009; Rabelo & Campos, 2009; Fortunato, 2011).

A reprodução também é afetada por este período de carência energética, pois as alterações metabólicas ao nível endócrino e bioquímico que ocorrem durante o BEN podem influenciar indiretamente a qualidade e maturação dos folículos, o que pode originar uma ovulação de um oócito imaturo condenando ao insucesso reprodutivo ou simplesmente um atraso ao nível da primeira ovulação (Butler & Smith, 1989; Staples et al., 1990; Vila-Godoy et al., 1990; Britt, 1992; Nebel & McGiliard, 1993; Ljokjel et al., 1995; Senatore et al., 1996; Leroy et al., 2008; Knop & Cernescu, 2009)

1.2.2. Imunossupressão Associada ao Período de Transição

A ocorrência de BEN no período de transição pode ter consequências na saúde dos bovinos, sendo não só um fator de risco em patologias como a Retenção de Placenta (RP) a Cetose ou Deslocamentos de Abomaso (DA) mas como também representa um impacto direto no equilíbrio imunológico do organismo aumentando a incidência de mastites ou metrites (Dohoo & Martin, 1984; Kehrlí et al., 1989ab; Duffield et al., 2002; Rabelo & Campos, 2009). A diminuição da capacidade de resposta do sistema imunitário relativamente ao nível dos neutrófilos e dos linfócitos está descrita por diversos autores, no entanto, ainda não existe uma justificação unânime para estes défices de resposta imunitária sendo que, alguns autores defendem que a base do problema se encontra nos baixos níveis de vitaminas do tipo A e do tipo E derivados da diminuição do consumo de MS (Drackley et al., 2005). Por outro lado, outros autores defendem que o problema está no aumento observado da concentração de estrogénios e glucocorticoides na altura do parto e em situações de maior *stress*, enquanto outros admitem a hipótese de o défice de minerais como o cobre, o selénio ou o zinco serem os responsáveis por este aumento de susceptibilidade do organismo (Drackley et al., 2005; Hammon et al., 2006; Mota et al., 2006; Smith et al., 2007; LeBlanc, 2012).

1.3. Partos Gemelares

Os partos gemelares são considerados como um grande potenciador de risco no que à incidência de patologias metabólicas no período do pós-parto diz respeito. A incidência destes casos varia entre 2,2% e 6,9% e segundo alguns autores têm vindo a apresentar uma tendência para aumentar cada vez mais (Kinsel et al., 1998; Silva-del-Río et al., 2007). Uma das razões que podem justificar este aumento de incidência é a seleção genética para vacas altas produtoras, ou seja, no caso das vacas de alta produção o fluxo sanguíneo implicado é maior e automaticamente o metabolismo do fígado também (Gnemmi, 2014). Com isto, apesar do ocorrer um pico de estrogénio este não é suficiente para promover uma diminuição eficaz dos níveis da hormona folículo-estimulante (FSH) após a ovulação, o que origina um amadurecimento de mais do que um folículo promovendo um episódio de codominância folicular e conseqüente múltipla ovulação (Gnemmi, 2014). Esta tendência é preocupante pois, para além de aumentar o número de partos distócicos, está comprovado que a ocorrência de gestações gemelares implicam um consumo e conseqüente aporte energético para o crescimento fetal entre 50 a 70% superior quando comparado com gestações simples, o que influencia diretamente a incidência de patologias no período de pós-parto como é o caso da cetose ou da esteatose hepática (Koong et al., 1982; Markusfeld, 1987; Nielen et al., 1989; Eddy et al., 1991; Grummer, 1993; Grummer, 1995; Nishida et al., 1997).

1.4. Corpos Cetônicos

Os corpos cetônicos são um produto derivado da metabolização da acetil coenzima A que, por sua vez, é o resultado da β -oxidação dos AGNE anteriormente descrita (Bruss, 1993; Andrews et al., 2004; Smith, 2009). Os mais relevantes no gado bovino são o acetoacetato, o β -hidroxibutirato (β HB) e a acetona (fig.4) que se encontram presentes no sangue e excretados tanto na urina como no leite (Bruss, 1993; Baggott, 1997; Smith, 2009).

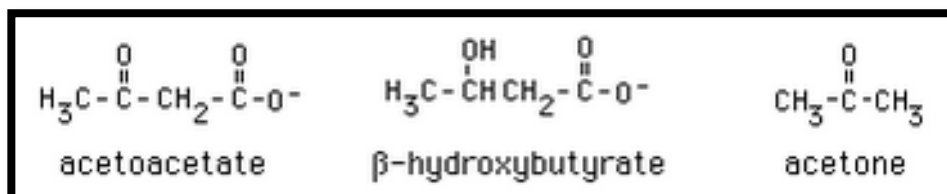


Figura 4 – Corpos Cetônicos - Baggott, 1997

Assim, é fácil compreender que após o parto, e derivado do consequente início de lactação, é comum observar-se um aumento sérico dos corpos cetônicos, maioritariamente ao nível das vacas com melhores índices de produção, até que a ingestão de MS normalize e consiga responder às necessidades energéticas do organismo (Smith, 2009).

1.5. Patologias associadas ao período pós-parto

1.5.1. Cetose

Esta patologia, também conhecida por acetonemia, caracteriza-se, tal como o nome indica, por apresentar valores de concentração de corpos cetônicos anormalmente elevados no organismo, sendo que a “barreira” se situa entre os 1000 mol/l e os 1400mol/l no sangue (Andrews et al., 2004; Divers & Peek, 2008; Smith, 2009). É uma patologia deveras preocupante, pelos custos que acarreta, sendo mais frequente ocorrer nas primeiras duas semanas pós-parto (Radostits et al., 2007).

A classificação da cetose pode ser realizada por três critérios distintos, ou seja, pela etiologia, pela altura da vida produtiva em que ocorre ou pelas características que apresenta (Smith, 2009).

No que se refere à etiologia, a origem desta patologia pode variar entre primária ou secundária, sendo que no primeiro caso, a etiologia se baseia na incapacidade do organismo suprimir as necessidades de glucose para a lactogénese apenas a partir da energia proveniente da alimentação, o que origina o BEN e conseqüente incremento dos níveis de corpos cetônicos no sangue (Radostits et al., 2007). No caso da cetose secundária, esta é originada como consequência de uma outra patologia primária, como é o caso de deslocamento de abomaso à esquerda ou à direita que diminuí a capacidade de ingestão de MS, que por sua vez origina um estado de BEN e conseqüente evolução para um quadro de cetose (Radostits et al., 2007).

Outra forma de classificar as cetoses, consoante a época da vida produtiva em que esta ocorre (Smith, 2009). Isto é, considera-se como cetose do tipo I se ocorrer em vacas de alta produção entre a terceira e sexta semana pós-parto e que tenha como etiologia um inadequado consumo de energia na dieta (Smith, 2009). Já a cetose do tipo II ocorrem duas semanas antes do parto e pensa-se que tenha origem numa resistência à insulina derivada a um quadro de esteatose hepática desenvolvido no período final da gestação (Smith, 2009).

A terceira forma de caracterizar a cetose é a partir da existência ou não de sintomatologia observada que por sua vez pode ser comparada e confirmada através da quantificação dos níveis de corpos cetônicos presentes no sangue, urina ou leite (Smith, 2009). Assim sendo, considera-se cetose clínica casos que apresentem sintomas sendo que normalmente apresentam valores de β HB superiores a 2500 μ mol/l ou 3000 μ mol/l de sangue (consoante diversos autores) e cetose subclínica tal como o nome indica não apresenta

qualquer sintomatologia aparente estando associada a valores superiores a 1000 $\mu\text{mol/l}$ no sangue ou a 100 $\mu\text{mol/l}$ no leite (Radostits et al., 2007; Andreu, 2013)

A grande questão, quando se fala em cetose, é que se trata de uma patologia pouco diagnosticada, uma vez que no caso da cetose clínica a ocorrência é de apenas 1 a 4% a nível Europeu e de 6.6% em Portugal (Andreu, 2013; Suthar et al., 2013). Contudo, estudos recentemente realizados na Europa indicam que se trata apenas da “ponta do iceberg”, pois, no caso da cetose subclínica, a prevalência ronda os 39% e que pelo menos 75% dos efetivos estudados apresentam mais de 25% de prevalência de cetose (Ian et al., 2012; Elanco, 2014). Em Portugal, a prevalência de cetose subclínica ronda os 29.5%, no entanto, estudos indicam ainda que o facto da cetose subclínica ser subdiagnosticada eleva os custos da exploração, que podem atingir valores entre os 86 € e os 600 € por animal doente (Andreu, 2013; Suthar et al., 2013; Mcart et al., 2014). Estes custos são alcançados pela diminuição da produção de leite e da menor fertilidade consequente ao período de carência energética, e ainda pelo aumento da probabilidade de originar diversas consequências, conforme demonstrado na seguinte tabela (Smith et al., 2007; Leroy et al., 2008).

Consequência	Efeito
Distócia	1,7 Vezes mais provável
Hipocalcémia	1,8 Vezes mais provável
Retenção placentária	2 Vezes mais provável
Mastites	2,3 Vezes mais provável
Deslocamentos de Abomaso	2,7 Vezes mais provável
Metrite	3 Vezes mais provável
Distúrbios digestivos	4,5 Vezes mais provável
Cetose clínica	11,5 Vezes mais provável

Tabela 2 – Efeito Cetose Subclínica na incidência de outras patologias - Adaptado de Smith et al., 2007

No que diz respeito à sintomatologia, os primeiros sinais começam com uma diminuição progressiva na produção de leite, assim como da condição corporal das vacas afetadas sem que, no entanto, sinais vitais como a temperatura ou frequência respiratória e cardíaca estejam alterados (Anderson & Rings, 2009; Smith, 2009). Após progressão da doença o animal começa a apresentar sintomas de anorexia, e ainda alterações da motilidade ruminal, e consequentes alterações ao nível das fezes que se podem tornar tanto secas e

escuras como mucosas e amarelas (Smith et al., 2007). Com o agravamento do quadro clínico os sintomas vão ficando mais severos, sendo característico notar o odor adocicado do ar expirado pela vaca assim como, do próprio leite produzido (Smith et al., 2007; Smith, 2009).

Nos casos mais severos estão descritas alterações nervosas como *head pressing*, cegueira aparente, *circling*, *grooming* exagerado assim como hipersialia ou picacismo (Smith, 2009). Em caso extremos as vacas podem apresentar episódios de comportamento agressivo e momentos de hiperestesia e tremores dos membros (Anderson & Rings, 2009; Smith, 2009). Apesar de existirem diversos estudos, ainda não existe um consenso na comunidade científica para justificar toda esta sintomatologia nervosa, no entanto existem duas teorias que tentam justificar este quadro clínico (Divers & Peek, 2008). A primeira, indica que a evolução dos sintomas se deve ao aumento dos níveis do acetoacetato que por sua vez é tóxico para o cérebro, a outra teoria indica que por consequência dos danos hepáticos ocorre uma encefalopatia hepática (Divers & Peek, 2008).

O diagnóstico é realizado a partir da anamnese e histórico clínico de cada indivíduo tendo em consideração todos os fatores descritos anteriormente (Smith, 2009). Existem também diversos métodos auxiliares de diagnóstico que podem ser úteis para evidenciar casos de cetose sendo que o meio de diagnóstico considerado *gold-standart* é a quantificação de β HB no soro ou plasma, no entanto derivado aos custos econômicos e à especificidade de material necessário na coleta este não é o meio mais utilizado sendo mais prático a utilização de outras metodologias, como é o caso de medidores portáteis de medicina humana (Precision Xceed® através do sangue) ou *kits* rápidos para detecção da presença de corpos cetônicos como o acetato, o acetoacetato e o β -hidroxibutirato na urina (Ketostix®) ou no leite (KetoTest®) (Duffield, 2000; Herdt, 2000; Enjalbert et al., 2001; Carrier et al., 2004; Anderson & Rings, 2009; Smith, 2009; Samiei et al., 2010; Oetzel, 2010; Voyvoda & Erdogan, 2010).

1.5.2. Esteatose Hepática

Esta patologia, também conhecida como lipidose hepática, síndrome da vaca gorda ou até simplesmente por fígado gordo, tem um papel fulcral na saúde das vacas recém paridas e pode chegar a exceder os 25 % de prevalência (Radostits et al., 2007; Smith, 2009). Tal como já foi descrito anteriormente, a base da etiologia desta afeção está numa excessiva mobilização de lípidos, devido a uma diminuição dos níveis de glucose disponíveis derivado a uma diminuição na ingestão de MS (Andrews et al., 2004; Radostits et al., 2007; Smith et al., 2007; Anderson & Rings, 2009). Após alguns estudos, considerou-se provado que se trata de uma patologia muito comum em vacas que apresentem uma condição corporal superior a 3,25 numa escala de 5 valores, nas semanas que antecedem o parto (Rukkwamsuk et al., 1999; Garnsworthy & Wiseman, 2006; Roche et al., 2009).

Os sintomas apresentados num caso típico de Esteatose Hepática podem surgir até mesmo antes do parto e implicam sinais de apatia, anorexia parcial ou mesmo total, atonia ruminal, fezes ictéricas, letargia e enfraquecimento (Anderson & Rings, 2009).

Além da influência que esta patologia representa na predisposição a outras doenças do pós-parto, como cetose subclínica ou clínica, hipocalcémia, retenção de placenta, acidose ruminal, metrites, deslocamento de abomaso, ou mastites, o contrário também ocorre (Wada et al., 1995; Kaneene et al., 1997; Strang et al., 1998; Andrews et al., 2004; Bobe et al., 2004; Smith et al., 2007; Divers & Peek, 2008). Ou seja, todas estas patologias também representam por si mesmas, fatores de risco a ter em consideração nos casos de esteatose hepática (Radostits et al., 2007; Anderson & Rings, 2009).

1.5.3. Hipocalcémia

Também conhecida como febre do leite, esta patologia ocorre com alguma frequência (prevalência entre os 4 e 20% a nível mundial e de 9.5% a nível nacional) no período do pré e pós-parto, tendo uma relação direta com o início da lactação sendo mais comum ocorrer nas primeiras 24 a 72 horas após o parto (Allen & Davies, 1981; Rukkwamsuk et al., 1999; Radostits et al., 2007; Smith et al., 2007; Anderson & Rings, 2009; Suthar et al., 2013). De um ponto de vista epidemiológico, autores afirmam que esta patologia ocorre com mais frequência em animais que apresentem uma faixa etária entre os 5 e 10 anos ou seja entre a terceira e sétima lactação (Rukkwamsuk et al., 1999; Andrews et al., 2004; Radostits et al., 2007). Estudos indicam ainda que existe uma variação individual que implica um certo grau de heritabilidade (6 a 12% consoante as raças) que, por sua vez, parece estar correlacionado com animais com alta produção (Andrews et al., 2004; Radostits et al., 2007).

Ao longo das últimas semanas de gestação, no chamado período seco, a necessidade de cálcio por parte do organismo é mínimo (10 a 12 g por dia) quando comparado com os valores necessários ao longo da lactação (30 g por dia) (Radostits et al., 2007; Anderson & Rings, 2009). Com isto e associado ao manejo alimentar, a absorção de cálcio ao nível intestinal e a reabsorção óssea de cálcio encontram-se com uma atividade próxima do zero ao longo deste período (Braak et al., 1986a; Braak et al., 1986b). Com o aproximar do parto e consequente início da lactogénese, ocorre um súbito aumento das necessidades de cálcio por parte do organismo, pois para produzir cerca de 10 kg de colostro, as glândulas mamárias irão exigir ao organismo cerca de 23 g de cálcio, o que equivale a 8 vezes mais o valor do *pool* de cálcio plasmático disponível em todo o organismo (Reinhardt et al., 1988; Radostits et al., 2007; Divers & Peek, 2008). Estas alterações na demanda de cálcio originam uma resposta por parte da paratiroide (fig.5), através do aumento sérico da hormona paratiroide (PTH), e consequentemente da vitamina do tipo D₃ que, no entanto, demoram na maioria das vacas, cerca de 24 e 48 horas respetivamente, a adaptarem-se e, assim, responder às novas necessidades de cálcio do organismo (Andrews et al., 2004; Radostits et al., 2007; Divers & Peek, 2008). Esta demora na disponibilidade de cálcio, provoca um quadro de situação subclínica de hipocalcémia (valores de cálcio inferiores a 1,9 mmol/l de sangue) em quase todos os bovinos no início da lactação (Andrews et al., 2004; Radostits et al., 2007). Contudo, se o indivíduo não tiver capacidade de resposta e o manejo alimentar ou o tratamento não for o adequado, esta situação pode evoluir para um quadro de hipocalcémia clínica (valores de cálcio inferiores as 1,4 mmol/l de sangue) (Radostits et al., 2007).

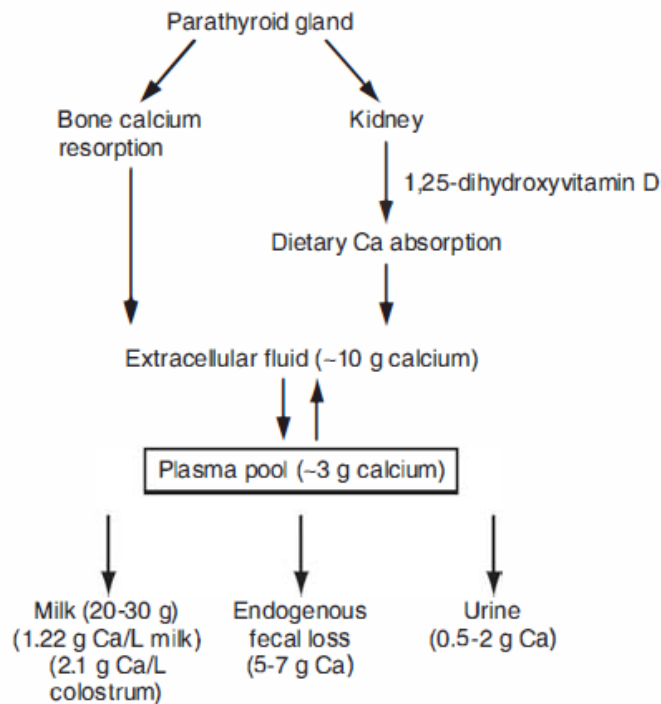


Figura 5 – Esquema de resposta da PTH - Smith, 2009

Autores classificam o quadro clínico desta doença em três fases distintas, sendo que na primeira o animal ainda se consegue deslocar; na fase II já se encontra em decúbito e sem forças enquanto que na última fase apresenta um estado comatoso e não responsivo a estímulos (Divers & Peek, 2008; Anderson & Rings, 2009).

Assim, a fase inicial da doença é caracterizada por momentos de maior agitação e excitabilidade estando também descrito um certo grau de anorexia (Andrews et al., 2004; Divers & Peek, 2008). Com o evoluir do estado clínico a vaca começa a perder, de uma forma gradual, a capacidade de termorregulação, o que implica uma variação da temperatura corporal consoante a temperatura ambiental, ao mesmo tempo que, a circulação sanguínea ao nível cutâneo diminui (vasodilatação periférica), provocando assim extremidades frias (Andrews et al., 2004; Divers & Peek, 2008; Anderson & Rings, 2009; Smith, 2009).

O quadro clínico piora à medida que o tempo passa (Divers & Peek, 2008). A motilidade ruminal diminui, podendo mesmo chegar a ser nula, enquanto que o indivíduo deixa de conseguir caminhar ou sequer levantar-se, originando por conseguinte, lesões por decúbito prolongado nomeadamente ao nível muscular e nervoso (Andrews et al., 2004; Radostits et al., 2007; Divers & Peek, 2008; Smith, 2009). Estas alterações implicam uma diminuição na ingestão de MS o que, por sua vez, piora ainda mais a condição patológica do animal (Anderson & Rings, 2009). Quanto ao nível cardíaco, apesar de os batimentos cardíacos aumentarem com o evoluir da doença, o *output* cardíaco diminui relacionado com a

diminuição do retorno venoso em associação com o enfraquecimento do músculo cardíaco (Andrews et al., 2004; Divers & Peek, 2008; Anderson & Rings, 2009; Smith, 2009). Nestes casos, a morte pode surgir passadas 12 horas devido ao colapso cardíaco ou até mesmo por asfixia provocada pela presença excessiva de edema (Andrews et al., 2004; Divers & Peek, 2008).

No caso de apenas existir uma situação de hipocalcemia subclínica, a produção de leite irá sofrer uma diminuição significativa e, susceptibilizar o animal a outras patologias conforme está identificado na tabela seguinte (Massey et al., 1993; Goff & Horst, 1997; Andrews et al., 2004; Radostits et al., 2007; Anderson & Rings, 2009; Smith, 2009).

Patologia	Probabilidade	P-value
Distócia	2,8	<0,0001
Retenção Placentária (RP)	6,5	<0,0001
Deslocamento de Abomaso à Esquerda	3,4	0,06
Cetose	8,9	<0,0001
Mastite	8,1	<0,0001

Tabela 3 – Efeito da hipocalcemia subclínica na incidência de outras patologias no pós-parto - Adaptado de Anderson & Rings, 2009

1.5.4. Deslocamento de Abomaso

Descrito pela primeira vez no final do século XIX, foi apenas na década de quarenta do século passado que se tornou mais comum, sendo atualmente uma das patologias que mais custos diretos representam numa exploração e a principal razão para cirurgias abdominais (Begg, 1950; Ford, 1950; Mather & Dedrick, 1966; Svendsen, 1969; Divers & Peek, 2008; Anderson & Rings, 2009). Com o aumento da produção, já anteriormente descrito, e com os riscos que lhe estão diretamente associados, é cada vez mais fundamental atuar na prevenção desta patologia que, além de diminuir a produção de leite (entre 30 a 50 %) implica, também, um aumento significativo nas taxas de refugo (Divers & Peek, 2008; Anderson & Rings, 2009). Atualmente, a prevalência de Deslocamentos de Abomaso (DA) ao nível da Europa é de apenas 2.7%, mas em Portugal a prevalência atinge quase o dobro chegando aos 4,6%, um valor muito mais preocupante tendo em consideração os riscos/custos implicados (Suthar et al., 2013).

Incrementado por diversos distúrbios metabólicos, associado a fatores de manejo e ambiente inadequados, esta patologia tem como base de patogénese uma hipomotilidade do próprio abomaso associado com o aumento da produção de gás dentro do órgão e conseqüente distensão e deslocamento do mesmo para o quadrante esquerdo ou direito do abdómen, sendo que está descrito que o episódio de deslocamento de abomaso à direita (DAD) é menos comum (10% dos casos) do que à esquerda (DAE) (90% dos casos) e ocorre, no caso do DAE, maioritariamente nas primeiras semanas pós-parto (Muyle et al., 1990; Wada et al., 1995; Smith et al., 2007; Anderson & Rings, 2009; Smith, 2009).

A correlação desta patologia com o BEN foi desde logo comprovada e, automaticamente, a relação com outras patologias foi estudada. Com isto, foi possível concluir que casos de hipocalcémia, cetose, retenção placentária, metrite, mastite ou simples indigestões ocorridas nos primeiros dias do pós-parto apresentam uma influência positiva (fig.6) na prevalência de situações de DA através de estase gastrointestinal provocada por diminuição do apetite e da capacidade de ingestão de MS (Anderson & Rings, 2009).



Figura 6 – Factores de risco para Deslocamentos de Abomaso - Adaptado de Cannas da Silva et al., 2002; Anderson & Rings, 2009

Atualmente, o manejo do período de transição, nomeadamente ao nível nutricional, representa um dos maiores fatores de risco desta patologia. Em situações cujo alimento apresenta uma concentração de AGV exagerada, ou em que a dieta seja rica em concentrados ou pobre em fibra ou até, simplesmente, se ocorrer uma alteração brusca ao nível do tipo de alimentação pode provocar alterações significativas ao nível da motilidade do abomaso (Smith et al., 2007).

Está ainda descrito que o próprio parto pode predispor alguns animais a esta patologia, facto justificado pela súbita alteração no posicionamento das vísceras associado ao inevitável aumento do espaço disponível no interior do abdómen, assim como todas as alterações do índice de ingestão de MS ao qual o animal se submeteu no período que antecedeu o próprio parto (Anderson & Rings, 2009). O facto de este poder ser gemelar também tem importância, sendo que nestes casos, as necessidades energéticas no período do pré-parto são maiores assim como as consequências do *deficit* energético no período adjacente.

Em última análise, pensa-se que a seleção genética que os animais têm sofrido nos últimos anos também tenha importância na etiologia desta patologia, pois nas explorações leiteiras modernas cada vez mais é procurado características como o aumento do diâmetro do abdómen (peito profundo) com o intuito de aumentar a capacidade de ingestão, que no entanto disponibiliza também mais espaço livre para o abomaso se deslocar (Divers & Peek, 2008; Smith, 2009).

O quadro clínico desta patologia pode ser bastante diverso consoante o lado para o qual o abomaso se desloca (Smith, 2009). No caso do DAE a sintomatologia inicia-se com alterações subtis no comportamento do animal, como perda de apetite com uma progressão para anorexia total acompanhada por uma diminuição da produção de leite que pode variar entre os 30 e os 50 %, acompanhada por perda da condição corporal (Cannas da Silva et al., 2002; Andrews et al., 2004; Smith, 2009). Derivado da estase gastrointestinal anteriormente descrita, ocorre uma diminuição do volume das fezes, sinais de desidratação assim como uma diminuição dos movimentos reticulo-ruminais, sendo possível observar que a fossa paralombar esquerda se encontra muito mais profunda do que é normal, situação derivada à diminuição do volume do rumen (Andrews et al., 2004; Smith, 2009). Ao nível do DAD os sintomas normalmente são idênticos mas de um grau de severidade muito superior e caso se acompanhe por uma torção abomasal o quadro clínico é ainda mais grave (Andrews et al., 2004; Smith, 2009). Nestes casos a sintomatologia apresentada é muito diferente iniciando-se com uma diminuição e alteração das contrações ruminais originando fezes diarreicas e fétidas que podem conter sangue oculto, estando descrito a ocorrência de hipotermia associada a alterações cardíacas e um consequente quadro de apatia (Andrews et al., 2004; Smith, 2009).



Figura 7 – Região de auscultação/precursor de DAE e DAD

Ao nível da auscultação associada à precursão na região indicada (9° ao 13° espaço intercostal demonstrada na fig. 7) pode-se ouvir uma ressonância timpânica metálica (“ping”) característico, enquanto, se optar por percutir uma região mais ventral será audível, a existência de fluidos no interior do órgão (Cannas da Silva et al., 2002; Andrews et al., 2004; Divers & Peek, 2008; Anderson & Rings, 2009; Smith, 2009). A localização do abomaso numa zona mais dorsal pode muitas vezes ser observada através de palpação como uma estrutura em forma de “balão” na região da fossa paralombar esquerda, o que implica uma maior quantidade de gás no órgão e consequente dilatação, fator importante para a decisão sobre qual a solução/tratamento (fig.8) mais apropriado para cada caso (Cannas da Silva et al., 2002; Andrews et al.,2004; Radostits et al., 2007).



Figura 8 - Vaca após resolução cirúrgica de DAE

1.5.5. Patologias associadas com Aparelho Reprodutor

1.5.5.1. Retenção Placentária

Considerada como uma patologia comum, é diagnosticada 12 a 24 horas após o parto através da observação da presença das membranas fetais, tendo estudos evidenciado uma prevalência que varia entre os 5 e os 10 %, sendo que no caso de Portugal a taxa de incidência desta patologia é de 8,3% (Parkinson, 2001; Andrews et al., 2004; Smith et al., 2007; Smith, 2009; Suthar et al., 2013).

Ao nível sintomatológico, os sinais são normalmente ligeiros como pequenas perdas de apetite e aumento da temperatura corporal (Andrews et al., 2004). Se a saúde da vaca não for comprometido por outros fatores, então, não existirão consequências de grande relevância (Andrews et al., 2004). Porém, se o equilíbrio do organismo for, de alguma forma, colocado em causa, o quadro clínico poderá evoluir e permitir casos de metrite puerperal aguda e o aparecimento de sinais mais graves como toxémia ou *sepsis*, que por sua vez, se não existir uma resposta ou tratamento adequado, poderá ser mesmo fatal (Andrews et al., 2004).

Esta patologia, apesar da sintomatologia mais descrita ser de carácter ligeiro, pode, na realidade, representar elevados custos económicos ao produtor, pois está demonstrado o efeito que a retenção placentária provoca conforme exemplificado na tabela seguinte (Smith et al., 2007).

Consequências da RP
Diminuição no consumo de MS
Diminuição na produção de leite
Perda na produção de leite por uso de antibióticos
Aumento na prevalência de metrites, endometrites e piometras
Aumento do tempo de espera de involução uterina
Menor taxas reprodutivas
Aumento do intervalo entre partos
Aumento na prevalência de DA e laminite
Morte

Tabela 4 – Possíveis consequências da RP - Adaptado de Smith et al., 2007

Existem 2 teorias para justificar a etiologia deste fenómeno, contudo ainda não foram totalmente comprovadas (Andrews et al., 2004; Smith, 2009). A primeira indica como causa da retenção, uma possível interferência na libertação das membranas, sendo consequência de

fatores como partos gemelares ou prematuros (que originam a não maturação do colagénio presente nas carúnculas que permitem a dita libertação), gestação prolongada (crescimento exacerbado das carúnculas) e parto distócico ou traumático (edema das carúnculas ou necrose das vilosidades); enquanto a segunda teoria correlaciona uma possível reação inflamatória local (ao nível dos placentomas) que impede a libertação das membranas fetais (Laven & Peters, 1996; Andrews et al., 2004). Sabe-se ainda que a atonia uterina não é por si só um fator de risco para estes casos tal como a esteatose hepática, ao contrário de outros fatores como o BEN, baixos valores de vitamina do tipo A e D, selénio, e hipocalcémia que influenciam diretamente a prevalência desta patologia (Goff, 1999; Andrews et al., 2004; Smith et al., 2007; Smith, 2009).

1.5.5.2. Metrite Puerperal

Após o parto, o lúmen do útero fica exposto à agressão de inúmeros agentes patogénicos, principalmente nos primeiros 10 dias pós-parto, o que associado ao *défice* na resposta do sistema imune característico do período de transição, torna comum a ocorrência desta patologia (Mallard et al., 1998; Rukkwamsuk et al., 1999; Andrews et al., 2004; Smith, 2009). Contudo, a maioria dos animais conseguem combater com eficácia essas mesmas agressões, o que torna esta patologia menos diagnosticada do que seria previsível (prevalência de 7,2% em Portugal e 9.6% ao nível da Europa) (Andrews et al., 2004; Smith, 2009; Suthar et al., 2013). Nos animais afetados é, portanto, possível observar alterações inflamatórias agudas ao nível da camada endometrial, miometrial e peritoneal do útero (não sendo no entanto possível distinguir qual das camadas uterinas realmente afectadas apenas com um exame físico) associadas a uma ação por parte dos neutrófilos insuficiente para combater a infeção. (Cai et al., 1994; Andrews et al., 2004).

Os principais agentes responsáveis por esta patologia incluem o *Arcanobacterium pyogenes*, o *Fusobacterium necrophorum*, a *Prevotella melaminogenicus* e os *Clostridium spp.*, sendo que este último é mais raro mas fatal (Andrews et al., 2004; Smith, 2009). A presença destes agentes é potenciada por diversos fatores, nomeadamente no caso de distocias com algum traumatismo do útero, uso de materiais contaminados no auxílio do parto, parto de vitelos enfisematosos, prolapso uterino e conseqüente tentativa de resolução inadequada, RP ou até mesmo inércia uterina (derivado da hipocalcémia) que além de facilitarem uma “porta de entrada”, dificultam, também, a resposta do organismo (Andrews et al., 2004; Smith et al., 2007).

Os sintomas apresentados pelo indivíduo afetado incluem febre, taquicardia, anorexia, estase ruminal e desidratação; apresentando uma descarga uterina após massagem rectal apropriada cujo *score* vaginal é de nível 4 numa escala de 0 a 4 (conforme demonstrado na fig. 9) (Smith, 2009). O score de grau 0 é caracterizado como sendo um muco límpido e transparente, o de grau 1 apresenta pequenos flocos de pus esbranquiçado de pequena escala, o grau seguinte (grau 2) apresenta uma descarga vaginal com pus que no entanto não ultrapassa os 50 % do total do fluido, enquanto que o terceiro grau já apresenta mais de 50 % de pus, quanto ao último grau (o grau 4) este apresenta uma tonalidade avermelhada de aspecto hemorrágico e com um odor fétido característico (Williams et al., 2005; Sheldon et al., 2006).

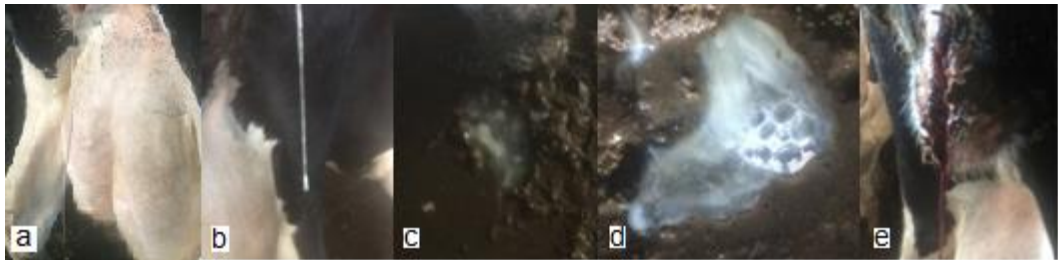


Figura 9 - Score Vaginal grau 0 (a), 1 (b), 2 (c), 3 (d) e 4 (e)

O prognóstico nestes casos é muito variável e depende da capacidade de resposta de cada indivíduo. O que significa que podem existir vários cenários desde a morte à total recuperação (espectável num prazo inferior a 45 dias após o parto) passando pela incapacidade reprodutiva como consequência da existência de aderências no útero (Andrews et al., 2004; Smith, 2009).

1.6. Objectivos

1.6.1. Objectivo geral

- Avaliar a eficácia do bolo ruminal de libertação lenta de monensina (Kexxtone®) na prevenção de cetose subclínica.

1.6.2. Objectivos específicos

- Caracterizar até ao parto os determinantes intrínsecos como o número de lactações, a espessura da gordura subcutânea e aspetos associados ao parto.

- Avaliar, comparando os três grupos, patologias concomitantes e alterações do estado fisiológico.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado num período de onze meses compreendidos entre Março de 2014 e Janeiro de 2015, após término do estágio curricular realizado no âmbito do sexto ano do mestrado integrado em Medicina Veterinária. Este Estudo realizou-se numa Exploração agropecuária com aptidão leiteira, em regime intensivo, na região da Moita do Ribatejo.

A exploração em questão tem no total 950 animais de raça Holstein Frísia, no qual uma média aproximada de 400 esteve em lactação na data do presente estudo. A exploração leiteira possui nove parques divididos de acordo com a idade dos animais e produção de leite. Três parques de alta produção (dos quais um é de vacas de primeira lactação); um parque de baixa produção; um parque para animais doentes; outro parque para animais de pós-parto; um parque para a maternidade; um parque para as recém-paridas e outro parque para as vacas secas. A tipologia de estabulação dos parques de alta produção assim como do parque de pós-parto é de cubículos enquanto que os restantes são de estabulação livre. A média de produção aos 305 dias por vaca em lactação, nesta exploração, variou entre 9401 e 10078 Kg durante o período do estudo.

O alimento é distribuído por um unifeed duas vezes ao dia sendo que as quantidades e constituintes mudam consoante os parques em questão. Os constituintes que incorporam a fórmula utilizada na alimentação do efetivo são:

- Silagem de Milho;
- Azevém;
- Palha de Trigo;
- Feno de Trigo;
- Dreches húmidas de Cerveja;
- Núcleo de vitaminas e minerais (ração);
- Bagaço de Soja;
- Farinha de Milho;
- Radículas de Malte;
- Adsorvente de micotoxinas.

Ao longo deste estudo foram realizadas, em média, 12 observações por cada animal num total de 120 animais, ou seja, cerca de 1440 observações ao longo de 10 meses.

2.1. Desenho do estudo

2.1.1. Grupos

Para avaliação do efeito do Kexxtone® foram avaliados 3 grupos compostos por 40 vacas cada:

Grupo 1 → Indivíduo com pelo menos um dos critérios de risco ao qual é administrado o Kexxtone®;

Grupo 2 → Indivíduo com pelo menos um dos critérios de risco ao qual não é administrado o Kexxtone®;

Grupo 3 → Indivíduo que não apresente nenhum dos critérios de risco ao qual não é administrado o Kexxtone®.

2.1.2. Critérios de inclusão:

1. Todas as vacas, que já tenham parido no mínimo uma vez, existentes na exploração e que se encontrem no intervalo de 28 a 21 dias da data prevista de parto.

2.1.3. Critérios de Risco:

1. Período de Secagem superior a 65 dias;
2. Medição por ecografia da Gordura Subcutânea superior a 25mm (Equivalente a Condição corporal superior a 3,5 numa escala de 1 a 5).

2.1.4. Critérios de exclusão:

1. Morte do animal;
2. Venda do animal.

2.1.5. Critérios de não inclusão:

1. Vacas que por uma questão de gestão não irão permanecer na exploração;
2. Vacas que nunca tenham parido;
3. Vacas doentes.

2.1.6. Cronologia do Estudo:

Dia -28 a -21 → Avaliação e seleção dos indivíduos, início do estudo e aplicação oral do Kexxtone® aos animais do grupo 1;

Dia 0 → Parto;

Dia 5 a 12 → 1ª Avaliação do grau de Cetose Subclínica (KetoTest®);

Dia 13 a 20 → 2ª Avaliação do grau de Cetose Subclínica (KetoTest®);

Dia 0 a 70 → Acompanhamento e avaliação de doenças metabólicas dos indivíduos.

Os grupos 1 e 2 apresentam, essencialmente, animais na segunda lactação (42,5%), enquanto que o grupo 3 apresenta animais, maioritariamente, na primeira lactação (52,5%). Os animais selecionados para o grupo 1 e 2 apresentam proporções de riscos iguais, isto é, 57,5% com medição de gordura corporal superior a 25mm e 42,5% com período de secagem superior a 65 dias.

2.2. Recolha de Dados

2.2.1. Parâmetros

2.2.1.1. Ultrassonografia para Medição da Gordura Subcutânea

Tal como descrito anteriormente, vários autores concordam que o risco de BEN e consequente aumento da incidência de patologias metabólicas relacionadas com o período de transição, aumenta exponencialmente com a presença de uma condição corporal elevada (acima de 3,5 ao parto) (Bernabucci et al., 2005; Garnsworthy & Wiseman, 2006; Radostits et al., 2007; Roche et al., 2009; Silva-del-Rio et al., 2010; Fortunato, 2011; Roche et al., 2013).

Assim, para selecionar os animais com uma condição corporal elevada optou-se pela utilização do método por ultrassonografia descrito em 2006 por Schröder e Staufenbiel, com o intuito de avaliar a gordura subcutânea com uma única leitura (conforme demonstrado no esquema da fig.10 e 11), o que por sua vez possibilitou uma análise de valores mais fidedignos e mensuráveis independentemente dos fatores limitantes que envolvem a análise da condição corporal (Schröder & Staufenbiel 2006; Roche et al., 2013; Sanderson, 2013).

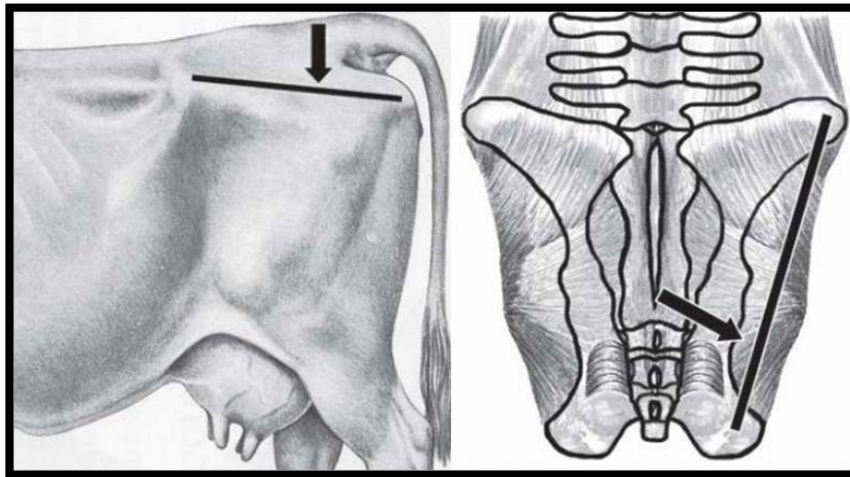


Figura 10 – Esquema de região de Ultrassonografia - Schröder & Staufenbiel, 2006

As características desta técnica tornaram-se numa mais-valia para este estudo, tendo sido utilizada a escala abaixo demonstrada (Tabela 5).

Descrição	Score Condição Corporal	Medição da Gordura Subcutânea (mm)
Emaciada	1	<5
Muito magra	1.5	5
Magra	2	10
Moderada	2.5	15
Boa	3	20
Muito Boa	3.5	25
Gorda	4	30
Muito gorda	4.5	35
Obesa	5	40

Tabela 5 – Escala para comparação de Condição corporal e medição de Gordura subcutânea – adaptado de Schröder & Staufenbiel, 2006

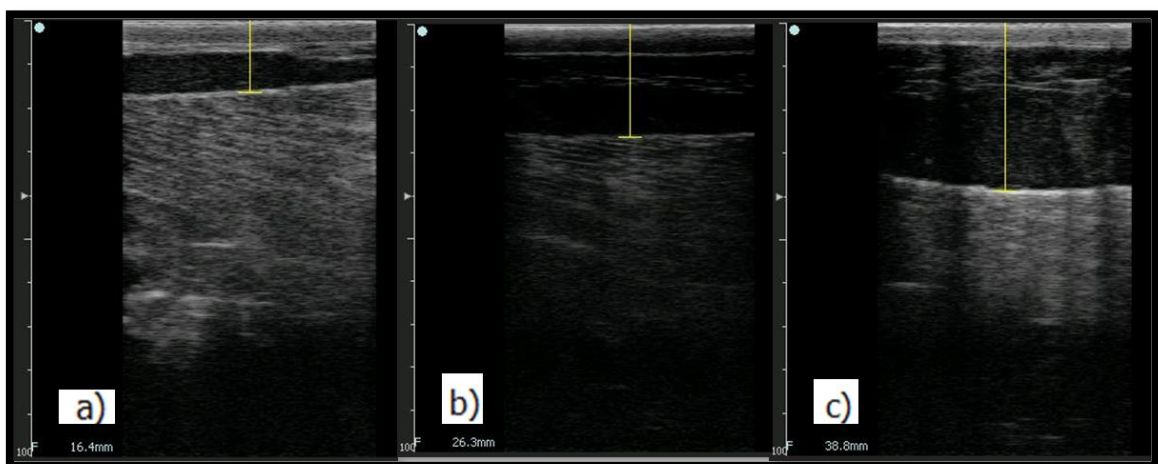


Figura 11 – Medição de gordura subcutânea a) 16,4 mm b) 26,3 mm c) 38,8 mm

2.2.1.2. Avaliação do grau de Cetose Subclínica (KetoTest®)

Conforme descrito anteriormente, foram realizadas 2 recolhas de leite por animal, para diagnóstico de cetose subclínica, em 2 intervalos distintos. Para avaliação dos níveis de corpos cetônicos optou-se pela utilização do KetoTest® (Sensibilidade entre 73 e os 95% e uma especificidade entre 68 e os 96%), que avalia os níveis de β HB no leite, devido à facilidade na recolha da amostra associado ao elevado grau de confiança deste método auxiliar de diagnóstico (Geishauser et al., 2000; Osborne et al., 2002; Belanger et al., 2003; Carrier et al., 2004; Oetzel, 2004; Samiei et al., 2010; Shire et al., 2013). Foi considerado cetose subclínica valores iguais ou superiores a 200 μ mol/l de leite, sendo os resultados possíveis os demonstrados na fig. 12.

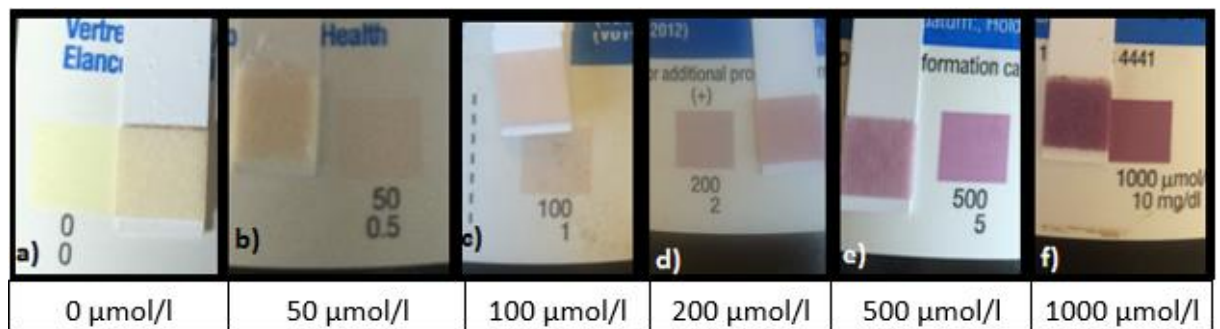


Figura 12 – Resultados KetoTest® associado aos valores de β HB no leite a) e b) Negativo c) suspeito d), e) e f) Positivo

2.2.1.3. Presença de patologias

A presença de patologias como esteatose hepática, hipocalcémia, retenção placentária, metrite puerperal ou deslocamento de abomaso foi determinada tendo em conta o diagnóstico realizado pelo Médico Veterinário responsável pela exploração sempre acompanhado pelo autor. No caso da esteatose hepática não foi realizada biopsia sendo o diagnóstico baseado na sintomatologia e experiência do Médico Veterinário, assim como no caso da hipocalcémia em que não foram realizadas análises clínicas tendo sido em consideração apenas os casos de hipocalcémia clínica. A retenção placentária foi diagnosticada 24 horas após o parto e a involução uterina por palpação retal uma vez por semana até aos 45 dias após o parto.

2.2.2. Análise estatística

Para avaliação estatística utilizou-se o *software* SPSS versão 21 (IBM). Para efeitos de estatística descritiva de variáveis categóricas e a sua distribuição nos três grupos de estudo, efetuaram-se tabelas de contingência com as frequências relativas e devidas percentagens. Para variáveis numéricas calculou-se uma medida de tendência central – a média e uma medida de dispersão – o desvio padrão.

Para efeitos de estatística inferencial recorreu-se à ANOVA para comparação de variáveis contínuas entre os três grupos ou a sua alternativa não paramétrica – o teste de Kruskal-Wallis - quando verificada a falha do requisito de normalidade. Foram ainda efetuadas comparações adicionais entre o grupo 1 e 2 (descritos na secção de materiais) para avaliar a diferenças entre os grupos de risco com e sem intervenção. Nestas comparações recorreu-se, adicionalmente, aos testes t ou, alternativamente, caso verificada a falha da normalidade, ao teste de Mann-Whitney. A avaliação dos níveis de β HB ou de Cetose subclínica e a sua relação com as diversas variáveis em estudo, foi efetuada com recurso ao teste de Qui-quadrado e o Teste Exacto de Fisher. O último teste foi efectuado em detrimento do Qui-quadrado quando as tabelas de contingência assumem uma configuração dois por dois (duas categorias *versus* duas categorias). Estes testes também foram utilizados para avaliar as variáveis categóricas e a sua relação com os três grupos quando verificadas frequências esperadas superiores a cinco em 80% das tabelas de contingência.

Todos os testes inferenciais utilizaram um nível de significância de 5%, assumindo consequentemente a rejeição da hipótese nula quando os valores de p sejam menores que 0,05 (5%).

3. RESULTADOS

3.1. Avaliação de variáveis até ao Parto

3.1.1. Critério de risco

A distribuição dos critérios de risco é igual nos grupos de risco com e sem Kexxtone® com 57,5% (n=23) de animais com medições elevadas de gordura subcutânea e com 42,5% (n=17) de período de seca superior a 65 dias. O grupo 3 apresenta 40 animais (100%) que não apresentam critérios de risco.

3.1.2. Período de secagem

Para o efeito desta avaliação foi calculado a diferença em dias entre as datas de parto previstas e secagem. A tabela que se segue é expressa em número de dias:

Número de dias	Média	Desvio padrão	Intervalo de confiança	
Grp. Kexxtone (c\ risco)	88,80	52,514	72,01	105,59
Grp. SEM Kexxtone (c\ risco)	81,15	43,047	67,38	94,92
Grp. SEM Kexxtone (s\ risco)	53,93	13,323	49,66	58,19

Tabela 6- Caracterização do número de dias entre secagem e data de parto em cada grupo

O grupo 1 apresenta o maior período, entre a secagem e o parto, com cerca de 89 dias ($88,80 \pm 52,514$) e o grupo 2 com cerca de menos uma semana em média ($81,15 \pm 43,047$). O grupo 3 apresenta valores mais baixos ($53,93 \pm 13,323$). O teste de Kruskal-Wallis sugere que existem diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos e número de dias entre a secagem e o parto (valor de $p = 0,001$), contudo não existem diferenças estatisticamente significativas entre o grupo 1 e 2 (valor de $p = 0,836$ Mann-Whitney).

3.1.3. Medição de gordura subcutânea

	Média	Desvio padrão	Intervalo de confiança	
Grp. Kexxtone (c\ risco)	32,38	5,25	30,70	34,06
Grp. SEM Kexxtone (c\ risco)	28,45	6,34	26,42	30,47
Grp. SEM Kexxtone (s\ risco)	18,18	4,41	16,77	19,59

Tabela 7- Medição de espessura da gordura subcutânea

Os diagramas de caixa e bigodes (fig. 13), relativos à medição ecográfica de gordura, demonstram que o grupo 1 ($32,38 \pm 5,25$) e o grupo 2 ($28,45 \pm 6,34$) apresentam valores mais elevados que o grupo 3 ($18,18 \pm 4,41$).

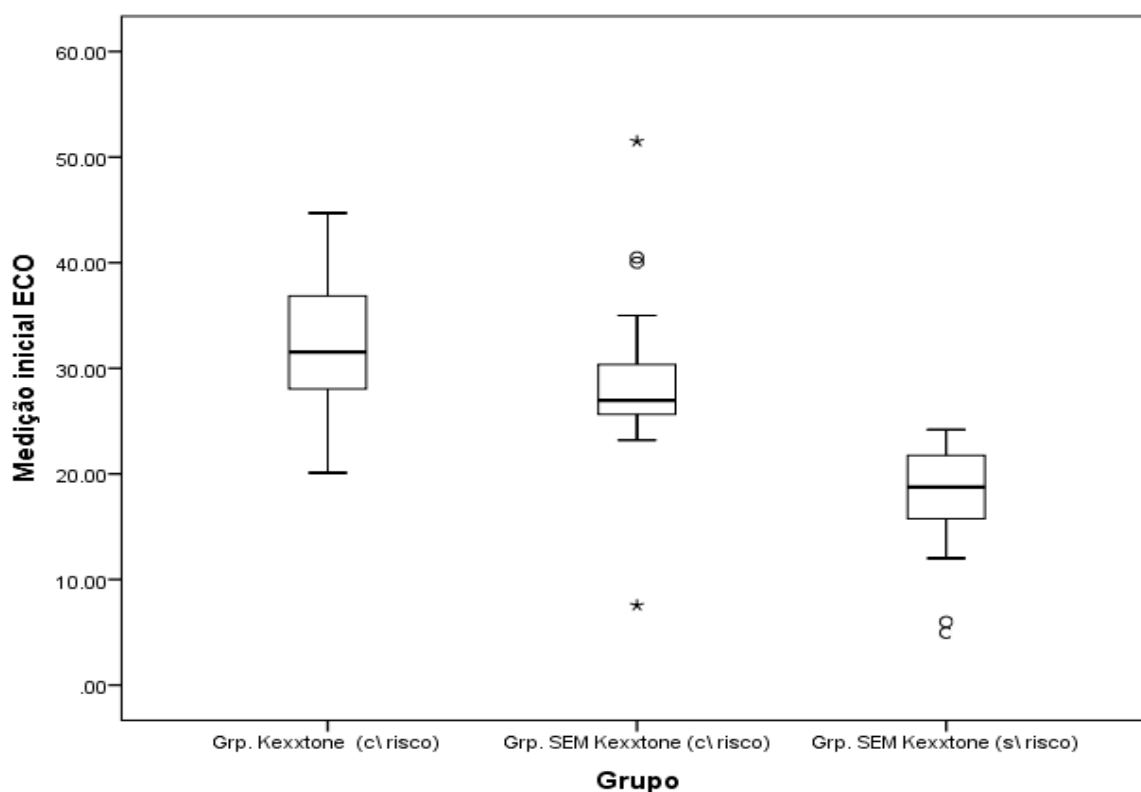


Figura 13 – Diagramas de caixa e bigodes com caracterização da espessura de gordura subcutânea em cada grupo

Conforme esperado, o teste de Kruskal-Wallis, sugere que estas diferenças são estatisticamente significativas entre os três grupos (valor de $p < 0,001$). Comparou-se adicionalmente o grupo 1 com o grupo 2 através do teste de Mann-Whitney que sugere que estas diferenças são também estatisticamente significativas (valor de $p < 0,001$).

3.1.4. Número de lactações

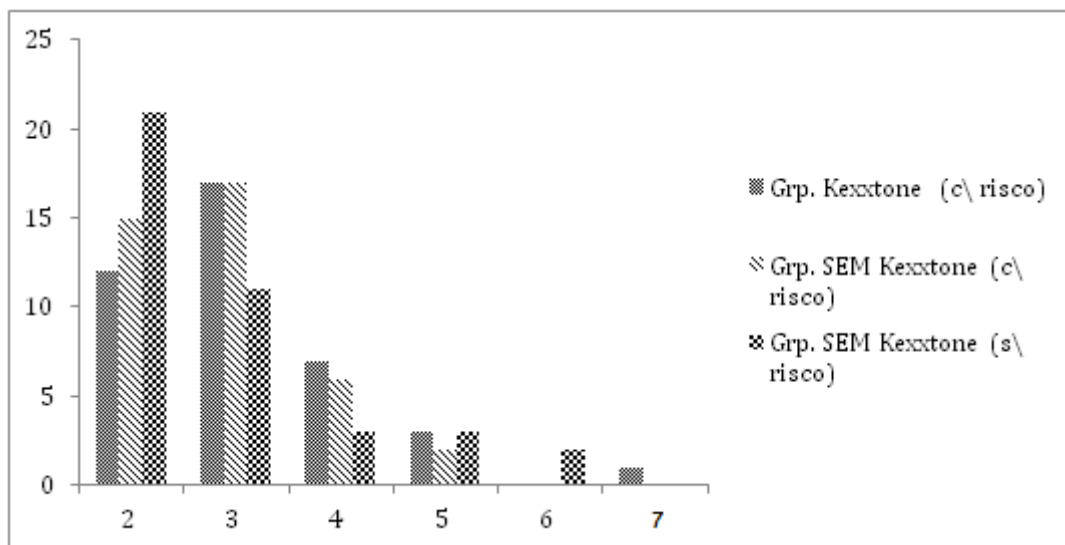


Figura 14 – Caracterização do número de lactações em cada grupo

Os grupos 1 e 2 apresentam maioritariamente animais na sua terceira lactação (42,5%), enquanto que o grupo 3 apresenta animais maioritariamente na segunda lactação (52,5%) (demonstrado na fig. 14). A tabela que se segue ilustra as frequências e respetivas percentagens do número de animais enquadradas nas devidas lactações.

Número da lactação		Grp. Kexxtone (c\ risco)	Grp. SEM Kexxtone (c\ risco)	Grp. SEM Kexxtone (s\ risco)
2	n	12	15	21
	%	30,0%	37,5%	52,5%
3	n	17	17	11
	%	42,5%	42,5%	27,5%
4	n	7	6	3
	%	17,5%	15,0%	7,5%
5	n	3	2	3
	%	7,5%	5,0%	7,5%
6	n	0	0	2
	%	0,0%	0,0%	5,0%
7	n	1	0	0
	%	2,5%	0,0%	0,0%
Total	N	40	40	40
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabela 8- Tabela de continência do número de lactações em cada grupo

As frequências esperadas são inferiores a 5 em mais de 20% da tabela de continência acima apresentada. Assim não foi possível proceder com a estatística inferencial. Conseqüentemente reagrupou-se os animais em 4 conjuntos: 2, 3, 4 e 5 ou mais lactações. O teste de qui-quadrado sugere que não existem diferenças estatisticamente significativas entre o número de lactações e os grupos (valor de $p = 0,310$).

3.1.5. Parto gemelar e Parto distócico

Verificaram-se 3 partos gemelares nos grupos 1 e 2 (7,5%) e cinco no grupo 3 (12,5%). Em relação à distocia o grupo 1 apresenta 12,5% de partos distócicos ($n=5$) enquanto que o grupo 2 e 3 apresentam 15% ($n=6$) cada.

O teste de Qui-quadrado sugere que não existe uma associação entre o parto ser distócico (valor de $p = 0,934$), ou gemelar (valor de $p = 0,670$) e os diferentes grupos.

As comparações entre o grupo 1 e o grupo 2 sugerem que não existe relação com o parto distócico (valor de $p = 0,745$) ou com o parto ser gemelar (valor de $p = 0,662$).

3.2. Caracterização pós-parto

3.2.1. Comparação dos dias de recolha dos níveis de β HB

Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entres os três grupos para os dias após o parto da primeira medição ($p=0,074$). Igualmente, a segunda medição não apresentava diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos ($p=0,622$). A tabela que segue ilustra estes achados:

	1ª Medição Pós-parto		2ª Medição Pós-parto	
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
Grp. Kexxtone (c\ risco)	7,47	1,70	14,69	1,97
Grp. SEM Kexxtone (c\ risco)	7,28	2,24	14,92	1,89
Grp. SEM Kexxtone (s\ risco)	8,31	2,28	14,95	1,85
Diferença entre grupos na mesma medição (Kruskal-Wallis)	p = 0,074		p = 0,622	

Tabela 9- Caracterização dos dias de recolha dos níveis de β HB

3.2.2. Resultados da 1ª Recolha dos níveis de β HB

Após a verificação da homogeneidade dos dias de recolha, apresentam-se as tabelas dos valores semi-qualitativos da primeira e segunda leitura dos níveis de β HB:

Cetose Subclinica	1ª leitura BHB			Total
	Negativo	Positivo	Não Medido	
Grupos				
Grupo 1	23	15	2	40
Grupo 2	17	22	1	40
Grupo 3	26	13	1	40
Total	66	50	4	120

Tabela 10-Distribuição dos resultados da 1ª Medição dos níveis de β HB

1ª Medição						
BHB	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
	n	% cumulativa	n	% cumulativa	n	% cumulativa
0	5	13,25	3	7,75	5	12,75
50	6	29	2	12,75	3	20,5
100	12	60,5	12	43,5	18	66,75
200	8	81,5	11	71,75	8	87,25
500	3	89,5	5	84,5	4	97,5
1000	4	100	6	100	1	100

Tabela 11- Distribuição dos níveis de β HB ($\mu\text{mol/l}$) nos grupos na 1ª Recolha com % cumulativa

Cetose Subclínica		Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Total
1ª Medição BHB	Negativo	23	17	26	66
	n	60,50%	43,60%	66,70%	56,90%
	Positivo	15	22	13	50
	n	39,50%	56,40%	33,30%	43,10%
Total	n	38	39	39	116
	% no grupo	100%	100%	100%	100%

Tabela 12- Distribuição da cetose subclínica na 1ª recolha

Na primeira medição observam-se para o grupo 1: 15 animais (39,5 %) com índice superior a 100 ou seja, positivo a cetose subclínica; grupo 2: 22 animais (56,4 %) e grupo 3: 13 animais (33,3 %).

Na comparação entre os grupos de intervenção que foram considerados de risco (grupo 1 e 2) verificou-se que apesar de existirem diferenças não são contudo estatisticamente significativas (valor de $p=0,173$).

3.2.3. Resultados da 2ª Recolha dos níveis de β HB

Cetose Subclínica	2ª leitura BHB			Total
	Negativo	Positivo	Não Medido	
Grupos				
Grupo 1	29	7	4	40
Grupo 2	22	15	3	40
Grupo 3	31	8	1	40
Total	82	30	8	120

Tabela 13- Distribuição dos resultados da 2ª Medição dos níveis de β HB

2ª Medição						
BHB	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
	n	% cumulativa	n	% cumulativa	n	% cumulativa
0	10	27,75	2	5,5	8	20,5
50	1	30,5	5	19	13	53,75
100	18	80,5	15	59,5	10	79,5
200	6	97,5	9	83,75	4	89,75
500	0	97,25	6	100	2	94,75
1000	1	100	0	100	2	100

Tabela 14-Distribuição dos níveis de β HB (μ mol/l) nos grupos na 2ª Recolha com % cumulativa

Cetose Subclínica		Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Total	
2ª Medição BHB	Negativo	n	29	22	31	82
		% no grupo	80,60%	59,50%	79,50%	73,20%
	Positivo	n	7	15	8	30
		% no grupo	19,40%	40,50%	20,50%	26,80%
Total	n	36	37	39	112	
	% no grupo	100%	100%	100%	100%	

Tabela 15- Distribuição da cetose subclínica na 2ª recolha

Quanto à segunda medição (tabelas 13, 14 e 15) observou-se que para o grupo 1: 7 animais (19,4%) com índice superior a 100 ou seja, positivo a cetose subclínica; grupo 2: 15 animais (40,5%) e grupo 3: 8 animais (20,5%).

Na comparação dos dados dos grupos 1 e 2 (considerados grupos de risco) verificou-se através do teste Exato de Fisher unilateral, que existem diferenças estatisticamente significativas (valor de $p=0,043$) entre a utilização de Kexxtone® (grupo 1) e os níveis de β HB observados. A opção pela utilização deste teste foi tomada tendo em consideração que já seria espectável uma relação entre a utilização do produto e dos níveis de β HB.

3.2.4. Resultados gerais de cetose subclínica

Para facilitar a interpretação dos dados optou-se por também analisar no geral os dados disponíveis como é possível observar nas seguintes tabelas:

Cetose Subclinica	GERAL			Total
	Negativo	Positivo	Não Medido	
Grupos				
Grupo 1	21	17	2	40
Grupo 2	12	27	1	40
Grupo 3	23	16	1	40
Total	56	60	4	120

Tabela 16- Distribuição da cetose subclínica no estudo

		Negativos	Positivos	não medido	total	% positivos
grupo 1	25 a 30	12*	4	1	16	25,00
	30,1 a 35	5	3	1	8	37,50
	>35	4	10	0	14	71,43
	total	21	17	2	38	44,74
		* 1 negativo mas menor que 25				
grupo 2	25 a 30	10*	19	1	29	65,52
	30,1 a 35	2	5	0	7	71,43
	>35	0	3	0	3	100,00
	total	12	27	1	39	69,23
		* 2 negativos mas menor que 25				
grupo 3	20,1 a 24,9	9	6	1	15	40,00
	15,1 a 20	9	9	0	18	50,00
	<15	5	1	0	6	16,67
	total	23	16	1	39	41,03

Tabela 17- distribuição da cetose subclínica correlacionada com a espessura da gordura subcutânea

Cetose Subclínica		Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Total	
1ª Medição BHB	Negativo	n	21	12	23	56
		% no grupo	55,30%	30,70%	59,00%	48,30%
	Positivo	n	17	27	16	60
		% no grupo	44,70%	69,30%	41,00%	51,70%
Total		n	38	39	39	116
		% no grupo	100%	100%	100%	100%

Tabela 18- Percentagem dos casos positivos e negativos de cetose subclínica

O teste Exato de Fisher sugere que existe uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos e a prevalência de cetose subclínica (valor de $p=0,026$).

3.3. Outras Patologias e Alterações fisiológicas

3.3.1. Deslocamento de Abomaso

Deslocamento de Abomaso		Negativo	Positivo	Não Medido	Total
Grupos	Grupo 1	35	0	5	40
	Grupo 2	30	7	3	40
	Grupo 3	27	2	1	40
Total		92	9	9	120

Tabela 19- Distribuição dos casos de DA

Para avaliação do efeito do Kexxtone® (tabela 19) entre o Grupo 1 e 2 efectuou-se o teste Exato de Fisher. Este teste sugere que existem diferenças estatisticamente significativas (valor de $p = 0,012$). A análise de resíduos sugere que existem menos deslocamentos de abomaso do que o esperado no grupo 1 e mais no grupo 2, o que se manifesta em concordância com uma das ações esperadas do Kexxtone®.

			Grp. Kexxtone (c\risco)	Grp. SEM Kexxtone (c\risco)	Total
Deslocamento de abomaso	não	n	35	30	65
		%	100%	81,1%	90,3%
	sim	n	0	7	7
		%	0%	18,9%	9,7%
Total		N	35	37	72

Tabela 20- Distribuição dos Deslocamentos de Abomaso nos grupos de risco

Para o efeito desta avaliação contabilizou-se apenas os animais cuja avaliação sobre o deslocamento de abomaso foi registada, ou seja, não foram incluídos os animais que por morte ou venda tenham sido retirados do estudo. Adicionalmente excluiu-se o grupo sem risco e sem intervenção de Kexxtone® (tabela 20).

3.3.2. Outras patologias e alterações fisiológicas

Adicionalmente avaliaram-se algumas alterações fisiológicas e patológicas e a sua relação com os grupos de estudo (tabela 21). Genericamente não foram encontradas associações estatisticamente significativas, porém no que concerne à involução uterina, verificou-se, na comparação do grupo 1 e 2, que existem diferenças estatisticamente significativas (valor de $p=0,045$).

	Grupo							valor de p
	Grp. Kexxtone (c\ risco)		Grp. SEM Kexxtone (c\ risco)		Grp. SEM Kexxtone (s\ risco)			
	n	%	n	%	n	%		
Esteatose Hepática	não	35	87,5%	34	85%	39	97,5%	0,5
	sim	5	12,5%	6	15%	1	2,5%	
Hipocalcémia	não	38	95%	38	95%	38	95%	0,81
	sim	2	5%	2	5%	2	5%	
Retenção Placentária	não	36	90%	33	82,5%	39	97,5%	0,357
	sim	4	10%	7	17,5%	1	2,5%	
Metrite	não	24	66,7%	23	62,2%	25	64,1%	0,922
	sim	12	33,3%	14	37,8%	14	35,9%	
Incorrecta involução uterina	não	26	86,7%	20	64,5%	30	81,1%	0,094*
	sim	4	13,3%	11	35,5%	7	18,9%	

* na comparação entre o Grupo 1 e o Grupo 2 verificam-se diferenças estatisticamente significativas ($p = 0,045$)

Tabela 21- Distribuição e correlação das diferentes patologias e alterações fisiológicas observadas nos diferentes grupos

Os dias até a involução uterina foram avaliados (tabela 22). Para representar servem os diagramas de caixa e bigodes (figura 15) com os dias até à involução uterina. Não se verificou diferenças estatisticamente significativas pelo teste de Kruskal-Wallis (valor de $p=0,375$).

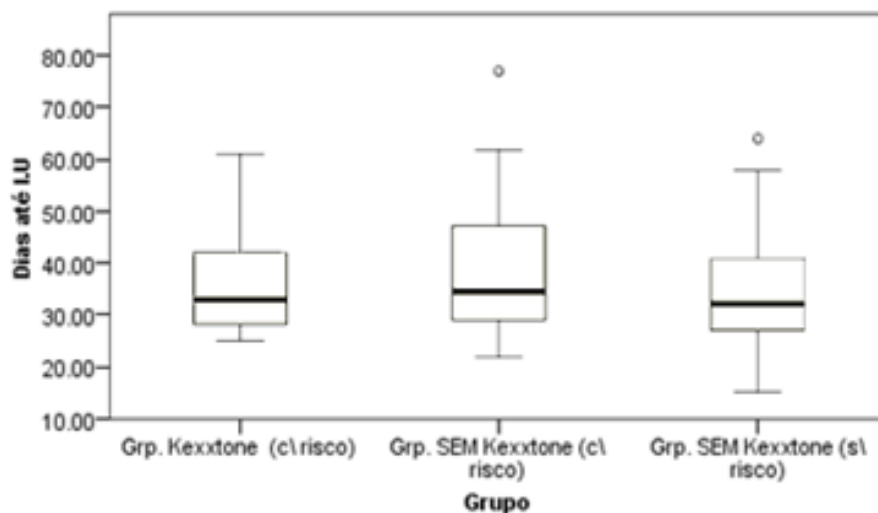


Figura 15 - Diagrama de Caixa e Bigodes com a distribuição dos dias para total involução uterina em cada grupo

Dias para total involução uterina		Média	Mediana	n
Grupos	Grupo 1	34,965	33	29
	Grupo 2	38,178	34,5	28
	Grupo 3	34,257	32	35
Total		35,674	33	92

Tabela 22- Média e Mediana dos dias para total involução uterina

3.4. Animais eliminados ao longo do estudo

Ao longo do período no qual decorreu o estudo existiram algumas variáveis que impediram a conclusão do mesmo por parte de alguns animais. Essas variáveis estão divididas entre venda e morte do animal conforme se pode observar nas tabelas 23, 24, 25, 26 e 27.

Animais Eliminados		Vendas	Mortes	Total
Grupos	Grupo 1	5	5	10
	Grupo 2	6	4	10
	Grupo 3	3	0	3
Total		14	9	23

Tabela 23- Razão da exclusão dos animais do estudo

Causas de Morte		Esteatose Hepática	Alterações de Locomoção	Desconhecida	Peritonite	Total
Grupos	Grupo 1	3	1	1	0	5
	Grupo 2	2	0	1	1	4
	Grupo 3	0	0	0	0	0
Total		5	1	2	1	9

Tabela 24- Causas de morte

Justificação de Venda		Esteatose Hepática	Alterações de Locomoção	Pneumonia	Gestão	Total
Grupos	Grupo 1	2	1	1	1	5
	Grupo 2	4	1	0	1	6
	Grupo 3	1	0	0	2	3
Total		7	2	1	4	14

Tabela 25- Justificação de venda

Animais Eliminados antes de completa a análise BHB		Vendas	Mortes	Total
Grupos	Grupo 1	1	3	4
	Grupo 2	1	2	3
	Grupo 3	1	0	1
Total		3	5	8

Tabela 26- Razão da eliminação dos animais do estudo antes de completa análise dos níveis de β HB

Causas de Morte antes de completa a análise BHB		Esteatose Hepática	Alterações de Locomoção	Desconhecida	Total
Grupos	Grupo 1	2	1	0	3
	Grupo 2	1	0	1	2
	Grupo 3	0	0	0	0
Total		3	1	1	5

Tabela 27- Causas de morte antes de completa a análise de β HB no leite

4. DISCUSSÃO

O uso da monensina, após diversas décadas de utilização na produção animal, foi proibido em 2005 no espaço da comunidade europeia, tendo sido, contudo, aprovado anos mais tarde, o uso desta molécula como forma farmacêutica da Elanco® para prevenir/diminuir os casos de cetose clínica e subclínica em bovinos leiteiros (Potter et al., 1984; Radostits, 2001; Phillips, 2003; Cheeke, 2005; Garnsworthy & Wiseman, 2006; Andreu, 2013). Em 2013 foi apresentado ao mercado português essa mesma forma farmacêutica, o Kexxtone®, servindo o presente estudo para avaliar a eficácia e as possíveis alterações correlacionadas com o uso deste produto farmacêutico nas vacarias portuguesas (Andreu, 2013). A comparação destes resultados é por enquanto impossível pois trata-se de um trabalho pioneiro e como tal não existem trabalhos científicos publicados que possibilitem essa mesma comparação.

4.1. Avaliação de variáveis até ao Parto

4.1.1. Critério de risco

Para tal foi necessário implementar uma seleção dos animais aptos para o estudo tendo sido estipulado que animais com uma gordura subcutânea elevada (superior a 25 mm) ou com um período de secagem elevado (superior a 65 dias) eram considerados animais de risco elevado de cetose e, como tal, aptos à utilização do Kexxtone® (Andreu, 2013). Na caracterização dos animais no pré-parto, verificou-se que a distribuição entre o grupo 1 (com risco elevado de cetose e com Kexxtone®) e o grupo 2 (com risco elevado de cetose e sem Kexxtone®) no que ao critério de risco diz respeito, é equilibrado tendo atingido em ambos os grupos 57,5% dos animais com gordura subcutânea elevada e 42,5% com um período de secagem superior a 65 dias.

4.1.2. Período de secagem

No que diz respeito ao período de secagem, as diferenças estatisticamente significativas observadas (valor de $p = 0,001$), entre os 3 grupos (grupo 1 apresenta uma média de $88,80 \pm 52,514$; grupo 2 apresenta uma média de $81,15 \pm 43,047$ e grupo 3 apresenta uma média de $53,93 \pm 13,323$) eram esperadas visto o grupo 3 não poder apresentar valores acima dos 65 dias. Assim, realizou-se outra análise para verificar se existiam

diferenças estatisticamente significativas (valor de $p = 0,836$) entre o grupo 1 e 2 o que possibilitou verificar que não existiam, permitindo uma comparação mais fiável dos resultados do estudo entre os dois grupos.

4.1.3. Medição de gordura subcutânea

No caso da medição da gordura subcutânea, houve, uma vez mais diferenças estatisticamente significativas (valor de $p < 0,001$) entre os três grupos (o grupo 1 com uma média de $32,38 \pm 5,25$; grupo 2 com uma média de $28,45 \pm 6,34$ e o grupo 3 com uma média de $18,18 \pm 4,41$) como seria de esperar, contudo, quando se comparou apenas os grupos de risco (grupo 1 e 2) verificaram-se diferenças estatisticamente significativas (valor de $p < 0,001$) o que pode originar um maior risco de cetose e conseqüentemente de outras patologias para o grupo 1.

4.1.4. Número de lactações

Quanto à caracterização dos animais referente às lactações já completas pelos mesmos não houve diferenças estatisticamente significativas (valor de $p = 0,310$), o que não influenciará os resultados, pois conforme afirmado anteriormente a bibliografia indica que quanto maior o número de lactações completas maior o risco de determinadas doenças como a hipocalcémia (Rukkwamsuk et al., 1999; Andrews et al., 2004; Radostits et al., 2007).

4.1.5. Parto gemelar e Parto distócico

No que diz respeito ao parto, após análise dos dados, o facto de este ser distócico ou gemelar não teve qualquer relação com os três grupos (valor de $p = 0,934$ e valor de $p = 0,670$, respetivamente) assim como não apresentou qualquer relação quando apenas considerados os grupos de risco (valor de $p = 0,745$ e valor de $p = 0,662$, respetivamente). Esta ausência de relação demonstra que o uso de Kexxtone® não influencia o tipo de parto, tal como já era previsto.

4.2. Caracterização pós-parto

4.2.1. Comparação dos dias de recolha dos níveis de β HB

Após o parto foram realizadas recolhas de amostras de leite para avaliação dos níveis de β HB com o intuito de avaliar a existência de casos de cetose subclínica. Esta avaliação foi realizada em dois períodos distintos tendo sido o primeiro entre o quinto e o décimo segundo dia pós-parto, enquanto o segundo período de recolha da amostra realizou-se entre o décimo terceiro e o vigésimo dia pós-parto. A opção por duas monitorizações dos níveis de β HB foi tomada por forma a abranger uma maior janela de leitura do estado do BEN da vaca na altura mais crítica para viabilizar conclusões mais credíveis (LeBlanc, 2010). A análise estatística dos dados possibilitou-nos observar que não existiram diferenças estatisticamente relevantes (valor de $p=0,074$ na 1ª recolha e valor de $p=0,622$ na 2ª) nas datas de recolha da amostra do leite para avaliação dos níveis de β HB nos diferentes grupos o que origina um maior nível de fiabilidade quando comparamos os resultados de grupo para grupo.

4.2.2. Resultados de cetose subclínica (β HB no leite)

Ao avaliar os níveis de β HB na primeira recolha, foi possível observar que houve menos animais a apresentarem cetose subclínica (β HB ≥ 200 $\mu\text{mol/l}$) no grupo 1 (15 animais correspondendo a 39,5% do grupo) do que no grupo 2 (56,4% do grupo o que representa 22 animais), contudo, apesar desta diferença substancial, a análise de dados indicou que as diferenças não são estatisticamente significativas (valor de $p=0,173$).

Os dados recolhidos na segunda observação são substancialmente diferentes, indicando uma diferença estatisticamente significativa (valor de $p= 0,043$) entre os casos de cetose subclínica (β HB ≥ 200 $\mu\text{mol/l}$) no grupo 1 (7 animais que representam 19,4% do grupo) e no grupo 2 (40,5% do grupo correspondendo a 15 animais). Para além desta diferença, os próprios casos de cetose subclínica apresentaram valores de concentração de β HB no leite na maioria das vezes superiores no grupo 2 quando em comparação com o grupo 1, evidenciando uma BEN superior neste animais.

Neste sentido, foram observados, ao longo do estudo, 60 animais (50%) com cetose subclínica dos quais 17 eram do grupo 1 (com uma prevalência de 44,7%), 27 do grupo 2 (equivale a uma prevalência de 69,3%) e 16 (prevalência a rondar os 41%) do grupo sem risco (grupo 3). Estes resultados sugerem a existência de uma relação direta entre a utilização do Kexxtone® em animais considerados de risco (com gordura subcutânea superior a 25 mm ou período de secagem prolongado) e a diminuição dos casos de cetose subclínica. No entanto, é

importante afirmar que existiu, ao nível do fator de risco da espessura de gordura subcutânea, uma discrepância e diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos considerados de risco (1 e 2), o que pode ter influenciado de uma forma negativa o aumento dos níveis de β HB originando mais casos de cetose subclínica no grupo 1. Ou seja, tudo indica que se os grupos apresentassem fatores de risco idênticos a percentagem de animais afetados com cetose subclínica no grupo 1 seria ainda menor.

Estes resultados, coincidem assim com os que seriam espectáveis tendo em consideração a natureza dos efeitos descritos da monensina no rúmen e consequentemente no BEN do organismo, sem, no entanto, existirem trabalhos publicados com valores concretos para uma melhor comparação.

4.3. Outras Patologias e Alterações fisiológicas

4.3.1. Deslocamento de Abomaso

No que diz respeito à incidência desta patologia, conforme referido anteriormente, o valor em Portugal ronda os 4,6%, valor esse longe do observado neste estudo. Contudo, é de referir que a pré-seleção realizada no início do estudo justifica esta discrepância ao colocar 2 terços dos animais com um risco elevado de desenvolverem esta patologia. Além disso, esta exploração com o tamanho e efetivo que apresenta (900 animais), assim como o manejo realizado, difere da maioria das explorações presentes no território nacional o que pode justificar, também, os valores observados.

Quanto à relação entre o uso do Kexxtone® e a incidência de DA foi possível observar que em 35 animais não ocorreu qualquer caso, apresentando, por isso, uma incidência de 0% ao contrário do grupo 2 (com risco elevado mas sem Kexxtone®) que apresentou 7 casos num total de 37 animais (incidência de 18,9%). Este resultado vem em concordância com o facto de existir uma relação direta entre os casos de DA, BEN e cetose subclínica conforme foi explicado anteriormente (Anderson & Rings, 2009).

4.3.2. Outras patologias e alterações fisiológicas

Ao analisarmos a prevalência de outras patologias como a esteatose hepática ou a hipocalcémia observou-se que os dados sugerem que a utilização do Kexxtone® não representa benefícios nem prejuízos aos indivíduos nesta matéria (valor de $p=0,5$ e valor de $p=0,81$ respetivamente).

Nos casos de esteatose hepática não é difícil compreender estes resultados pois no momento da aplicação do produto (21 a 28 dias pré-parto) provavelmente já existiria um quadro patológico ao nível do fígado associado ao facto da flora ruminal demorar uns dias a adaptar-se ao efeito da monensina (Anderson & rings, 2009).

Quanto à hipocalcémia apenas foi observada uma prevalência de 5% nos três grupos, o que está abaixo do descrito na bibliografia mas mais uma vez, a pré-seleção dos animais para o estudo pode ter influenciado este resultado visto que, os animais apresentavam na sua maioria um número de lactações abaixo das 3, enquanto que está descrito na bibliografia que se trata de uma patologia, mais comum em animais entre a terceira e a sétima lactação (Rukkwamsuk et al., 1999; Andrews et al., 2004; Radostits et al., 2007).

Também ao nível das patologias do foro reprodutivo, como é o caso da retenção placentária e da metrite puerperal aguda, voltou a não existir qualquer relação estatisticamente

comprovada entre a prevalência das mesmas e o uso do Kexxtone® (valor de $p=0,357$ e valor de $p=0,922$ respetivamente).

No entanto, é necessário observar que em todos os casos (tanto ao nível da esteatose hepática ou hipocalcémia como ao nível da retenção placentária e metrite puerperal aguda) a prevalência foi sempre superior no grupo 2 em relação ao grupo 1, o que sugere uma maior fragilidade do sistema imune do grupo 2 possivelmente derivado a um maior BEN (Mallard et al., 1998; Rukkwamsuk et al., 1999).

Quanto à involução uterina detetaram-se diferenças estatisticamente significativas entre o grupo 1 e o grupo 2 (valor de $p=0,045$) com uma prevalência de 13,3% e 35,5% respetivamente. Estas diferenças sugerem que a utilização do Kexxtone® apresenta um efeito benéfico numa melhor recuperação da “saúde uterina” o que poderá ser positivo para o futuro reprodutivo do animal. Esta diferença é compreensível pois se no caso dos animais do grupo 1 o BEN é menor, então este, não irá limitar de uma forma tão agressiva a resposta do sistema imunitário a novas infeções (Mallard et al., 1998; Rukkwamsuk et al., 1999).

No entanto, é de salientar que não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os 3 grupos no número de dias necessários para a total involução uterina, apesar da mediana e da média no grupo 1 serem inferiores às do grupo 2.

O facto de constantemente serem observadas prevalências inferiores ao nível do grupo 3 é normal visto serem vacas com um baixo risco de cetose ou seja, com um risco menor de entrarem num BEN muito elevado o que condiciona de uma forma direta a prevalência das patologias aqui estudadas (Anderson & rings, 2009; Andreu, 2013).

4.4. Animais excluídos ao longo do estudo

Ao longo do estudo diversas circunstâncias impediram a conclusão do mesmo por parte de alguns animais, tendo sido agrupadas em duas categorias: Venda e Morte. (tabela 22).

No caso das causas de morte (tabela 23) é possível observar que a esteatose hepática foi a principal causa com 5 animais (3 do grupo 1 e 2 do grupo 2), seguido de morte súbita com um caso no grupo 1 e outro no grupo 2 enquanto que apenas houve um caso de peritonite que provocou a morte a um animal do grupo 2. É de salientar que não ocorreu nenhuma morte no grupo 3. É também necessário afirmar que as alterações locomotoras foram uma consequência de um parto distócico.

Quanto à justificação de venda dos animais (tabela 24), estas são muito idênticas às causas de morte, tendo ocorrido no total 7 vendas de animais por esteatose hepática (2 no grupo 1, 4 no grupo 2 e 1 no grupo 3), 2 por alterações de locomoção (1 no grupo 1 e outra no grupo 2), 1 por pneumonia crónica (grupo 1) e 4 (1 no grupo 1, outra no grupo 2 e 2 no grupo 3) por decisão do produtor (gestão da exploração).

Assim, no total, não completaram o estudo 23 animais ou seja, 19,2%, tendo existido uma taxa de mortalidade de 7,5%. No grupo 1 ocorreu uma taxa de mortalidade de 12,5% enquanto que no grupo 2 a taxa foi de 10%. Em ambos os casos não se observou nenhum caso de cetose, deslocamento de abomaso, hipocalcémia, retenção placentária ou metrite puerperal aguda como causa de morte.

No entanto, é importante referenciar que para efeitos estatísticos da análise geral dos dados de cetose subclínica, consideraram-se elegíveis para análise, todos os animais em relação aos quais foi possível concluir pelo menos uma leitura apesar de, nas duas recolhas, terem existido animais para os quais não foi possível avaliar os níveis de β HB no leite, pois ou foram vendidos ou morreram antes do período de recolha, conforme está demonstrado na tabela 25.

5. CONCLUSÃO

Graças a este estudo foi possível concluir que a eficácia do produto no que diz respeito à prevenção da cetose subclínica é real, tendo resultado numa diminuição dos casos em cerca de 35,5% em animais considerados de risco elevado.

Foi ainda possível demonstrar que este produto apresenta uma eficácia muito elevada na prevenção de deslocamentos de abomaso.

Nas restantes patologias analisadas (esteatose hepática, hipocalcémia, retenção placentária e metrite puerperal aguda) não ficou comprovado estatisticamente a influência do Kexxtone® na incidência das mesmas, apesar de no grupo 1 (com elevado risco de cetose e com Kexxtone®) terem sido ligeiramente inferiores à do grupo 2 (com elevado risco de cetose e sem Kexxtone®).

Foi também possível provar que o uso deste produto influencia de uma forma positiva a involução uterina, não tendo no entanto um efeito semelhante no tempo necessário para essa mesma involução ocorrer.

No futuro, será interessante observar o efeito e mudanças que este produto poderá originar nas explorações de leite portuguesas, no que diz respeito à reprodução e produção de leite.

6. BIBLIOGRAFIA

- ➔ Allen, W. & Davies, D. (1981). Milk fever, hypomagnesaemia and the “downer cow” syndrome. *Br. Vet. J.*, 137 (4), 435-441.
- ➔ Anderson, D. & Rings, D. (2009). *Food Animal Practice* (5ª Edição, pp. 35-43, pp. 130-134, pp. 141-143, pp. 146-149, pp. 150-152, pp. 153-162). St. Louis: Saunders Elsevier.
- ➔ Andreu, C. (2013). *Cetose, un problema caro. Kexxtone, a solução inovadora*. Comunicação apresentada nas XV Jornadas da APB, Ilhavo, Portugal.
- ➔ Andrews, A., Laven, R. & Maisey, I. (1991). Treatment and control of an outbreak of fat cow syndrome in a large dairy herd. *Vet. Rec.*, 129 (10), 216-219
- ➔ Andrews, A., Blowey, R., Boyd, H. & Eddy, R. (2004). *Bovine Medicine – Diseases and Husbandry of Cattle* (2ª edição, pp. 448-466, pp. 688-708, pp.709-721). Oxford: Blackwell Publishing Ltd.
- ➔ Baggott, J. (1997). The Ketone Bodies. Acedido a 5 de Dezembro de 2014 em http://library.med.utah.edu/NetBiochem/FattyAcids/10_1.html.
- ➔ Belanger, A., DesCoteaux, L., Couture, Y., Baril, J. & Bagg, R. (2003). *Evaluation of a milk strip test for detection of subclinical ketosis at cow level*. Comunicação apresentada no 36ª congresso anual AABP.
- ➔ Bell, A. (1995). Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation. *J. Anim. Sci.* 73 (9), 2804-2819.
- ➔ Bergen, W. & Bates, D. (1984). Ionophores: Their effect on production efficiency and mode of action. *J. Anim. Sci.* 58 (6), 1465-1483.
- ➔ Bernabucci, U. Ronchi, B., Lacetera, N. & Nardone, A. (2005). Influence of body condition score on relationships between metabolic status and oxidative stress in periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 88 (6), 2017-2026.
- ➔ Block, E. (2010). *Transition Cow Research – What Makes Sense Today?*. Comunicação apresentada no High Plains Dairy Conference, Amarillo, Texas, EUA.
- ➔ Bobe, G., Young, J. & Beitz, D. (2004). Pathology, etiology, prevention, and treatment of fatty liver in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 87 (10), 3105-3124.
- ➔ Braak, A., Kloster, A., Malestein, A & Faber, J. (1986a). Effects of low and high calcium intake prepartum on calcium mobilization rate around parturition in dairy cows. *Vet. Quart.*, 8 (1), 12-23

- ➔ Braak, A., Kloster, A. & Malestein, A. (1986b). Influence of prepartum calcium intake on calcium mobilization rate around parturition in dairy cows fed at a high prepartum feeding level. *Vet. Quart.*, 8 (1), 24-37
- ➔ Britt, J. (1992). *Impacts of early postpartum metabolism on follicular development and fertility*. Comunicação apresentada no congresso The Bovine Practitioner Proceedings nº 24, EUA.
- ➔ Bruss, M. (1993). Metabolic fatty liver of ruminants. *Adv. Vet. Sci. Comp. Med.*, 37, 417-449.
- ➔ Butler, W., Everett, R. & Coppock, C. (1981). The relationships between energy balance, milk production, and ovulation in postpartum Holstein cows. *J. Anim Sci.*, 53 (3), 742-748.
- ➔ Butler, W. & Smith, R. (1989). Interrelationships between energy balance and postpartum reproductive function in dairy cattle. *J. dairy Sci.*, 72 (3), 767-783.
- ➔ Cai, T., Weston, P., Lund, L., Brodie, B., McKenna, D. & Wagner, W. (1994). Association between neutrophil functions and periparturient disorders in cows. *Am. J. Vet. Res.*, 55 (7), 934-943.
- ➔ Cannas da Silva, J.; Serrão, S. & Oliveira, R. (2002). *Deslocação de abomaso novos conceitos*. Comunicação apresentada no congresso de Ciências Veterinárias, Oeiras, Portugal.
- ➔ Carrier, J., Stewart, S., Godden, S., Fetrow, J. & Rapnicki, P. (2004). Evaluation and use of three cow-side tests for detection of subclinical ketosis in early postpartum cows. *J. Dairy Sci.*, 87 (11), 3725-3735.
- ➔ Cheeke, P. (2005). Feed Additives in: Cheeke, P. (Ed.), *Applied Animal Nutrition Feeds and Feeding* (3ª Edição, pp. 238-268). New Jersey: Pearson Education Limited.
- ➔ Correa, M., Curtis, C., Erb, H., Scarlett, J., & Smith, R. (1990). An ecological analysis of risk factors for postpartum disorders of Holstein Friesian cows from thirty-two New York farms. *J. Dairy Sci.*, 73 (6), 1515-1524.
- ➔ Curtis, C., Erb, H., Sniffen, C., & Smith, R. (1984). Epidemiology of parturient paresis: Predisposing factors with emphasis on dry cow feeding and management. *J. Dairy Sci.*, 67 (4), 817-825.
- ➔ Davis, J. & Gookin, J. (2009). Antiprotozoan Drugs in: Riviere, J. & Papich, M. (Eds), *Veterinary Pharmacology & Therapeutics* (9ª Edição, pp. 1145-1179). Ames: Wiley-Blackwell.

- ➔ Day, L., Chamberlin, J., Gordee, E., Chen, S., Gorman, M., Hamill, R., Ness, T. et al (1973). Biosynthesis of Monensin. *American Society for Microbiology*, 4 (4), 410-414.
- ➔ Divers, T. & Peek, S. (2008). *Rebhun's Diseases of Dairy Cattle* (2ª edição, pp. 395-446, pp. 590-603, pp. 604-605). St. Louis: Saunders Elsevier.
- ➔ Dohoo, I. & Martin, S. (1984). Subclinical ketosis: prevalence and associations with production and disease. *Can. J. Comp. Med.* 48 (1), 1-5.
- ➔ Drackley, J. (1998). *Nutritional management of dairy cows during the transition period*. Comunicação apresentada em Florida Ruminant Nutrition Symposium, Gainesville, EUA.
- ➔ Drackley, J., Dann, H., Douglas, G., Guretzky, N., Litherland, N., Underwood, J. & Loor, J. (2005). Physiological and pathological adaptations in dairy cows that may increase susceptibility to periparturient diseases and disorders. *Ital. J. Anim. Sci.*, 4 (4), 323-344.
- ➔ Duffield, T. (2000). Subclinical ketosis in lactating dairy cattle. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*, 16 (2), 231-253.
- ➔ Duffield, T., Bagg, R., Descoteaux, L., Bouchard, E., Brodeur, M., Dutremblay, D., Keefe, G. et al (2002). Prepartum monensin for the reduction of energy associated disease in postpartum dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 85 (2), 397-405.
- ➔ Duffield, T., Rabiee, A. & Lean, I. (2008a). A Meta-Analysis of the Impact of Monensin in Lactating Dairy Cattle. Part 1. Metabolic Effects. *J. Dairy Sci.* 91 (4), 1334-1346.
- ➔ Duffield, T., Rabiee, A. & Lean, I. (2008b). A Meta-Analysis of the Impact of Monensin in Lactating Dairy Cattle. Part 2. Production Effects. *J. Dairy Sci.* 91 (4), 1347-1360.
- ➔ Duffield, T., Rabiee, A. & Lean, I. (2008c). A Meta-Analysis of the Impact of Monensin in Lactating Dairy Cattle. Part 3. Health and Reproduction. *J. Dairy Sci.* 91 (6), 2328-2341.
- ➔ Eddy, R., Davies, O. & David, C. (1991). An economic assessment of twin births in British dairy herds. *Vet. Rec.*, 129 (24), 526-529.
- ➔ Elanco (2014). Un problema pericoloso: in che percentuale la chetosi si nasconde all'interno della tua mandria? Acedido a 20 de Junho de 2014 em http://www.elanco.it/pdfs/it13a_2_redazionale-ketotest_new.pdf.

- ➔ Enjalbert, F., Nicot, M., Bayourthe, C. & Moncoulon, R. (2001). Ketone bodies in milk and blood of dairy cows: relationship between concentrations and utilization for detection of subclinical ketosis. *J. Dairy Sci.*, 84 (3), 583-9.
- ➔ Esslemont, D. (2012). *The Cost of Ketosis in Dairy Cows*. Poster apresentado no XXVII World Buiatrics Congress, Lisboa, Portugal.
- ➔ Ferreira, A., Pizarro, L. & Dell'Porto, A. (2006). Agentes Protozoários in: Spinose, H., Górnica, S. & Bernardi, M. (Eds), *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária* (4ª Edição, pp. 551-566). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- ➔ Forbes, J. (1995). Diet Digestibility and Concentration of Available Energy in: Forbes, J. (Ed.), *Voluntary Food Intake and Diet Selection in Farm Animals* (1ª Edição, pp. 204-225). Eastbourne: Antony Rowe, Ltd.
- ➔ Fortunato, R. (2011). *Importância do manejo alimentar no período de transição*. Comunicação apresentada no II Encontro de Formação OMV, Lisboa, Portugal.
- ➔ Fronk, T., Schultz, L. & Hardie, A. (1980). Effect of dry period over conditioning on subsequent metabolic disorders and performance of dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 63, 1080-1090.
- ➔ Garnsworthy, P. & Wiseman, J. (2006). Recent Advances in Animal Nutrition 2004 (1º Edição, pp. 67-71, pp. 73-88). Thrumpton: Nottingham University Press.
- ➔ Gearhart, M., Curtis, C., Erb, H., Smith, R., Sniffen, C., Chase, L. & Cooper M. (1990). Relationship of changes in condition score to cow health in Holsteins. *J. Dairy Sci.*, 73 (11), 3132-3140.
- ➔ Geishauser, T., Leslie, T., Tenhag, J. and Bashirie, A. (2000). Evaluation of eight cow-side ketone tests in milk for detection of subclinical ketosis in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 83(2), 296-299.
- ➔ Gerloff, B., Herdt, T. & Emery, R. (1986). Relationship of hepatic lipidosis to health and performance in dairy cattle. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 188 (8), 845-850.
- ➔ Gnemmi, G. (2014). *Dinâmica Folicular*. Comunicação apresentada no V Formação Gratuita OMV, Lisboa, Portugal.
- ➔ Goff, J. & Horst, R. (1997). Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders. *J. Dairy Sci.* 80 (7), 1260-1268.
- ➔ GOFF, J.P. (1999). Mastitis and retained placenta – relationship to bovine immunology and nutrition. *Adv. Dairy Technol.* 11, 185-192.

- ➔ Gonzalez, M., Barkema, H. & Keefe, G. (2005). Monensin toxicosis in a dairy herd. *Can. Vet. J.*, 46 (10), 910-912.
- ➔ Goularte, S., Ítavo, L., Santos, G., Ítavo, C., Oliveira, L., Favaro, S., Dias, A. et al (2011). Volatile fatty acids in rumen of cows fed diferente concentrate level diets. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 63 (6), 1479-1486
- ➔ Gröhn, Y., Lindberg, L., Bruss, M. & Farver T. (1983). Fatty infiltration of liver in spontaneously ketotic dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 66 (11) 2320-2328
- ➔ Grummer, R. (1993). Etiology of lipid-related metabolic disorders in periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 76 (12), 3882–3896.
- ➔ Grummer, R. (1995). Impact of changes in organic nutrient metabolism on feeding the transition dairy cow. *J. Anim. Sci.*, 73, 2820–2833.
- ➔ Haney, M. & Hoehn, M. (1967). Monensin, a new biologically active compound I: Discovery and isolation. *Antimicrob. Agents Chemother*, 7, 349-352.
- ➔ Hammon, D., Evjen, I., Dhiman, T., Golf, J. & Walters, J. (2006). Neutrophil function and energy status in holstein cows with uterine health disorders. *Vet Immunol Immunopathol*, 113 (1-2), 21-29.
- ➔ Harrison, R., Ford, S., Young, J., Conley, A. & Freman, A. (1990). Increased milk production versus reproductive and energy status of high producing dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 73 (10), 2749-2758.
- ➔ Hayes, D., Pfeiffer, D. & Williamson, N. (1996). Effect of intraruminal monensina capsules on reproductive performance and milk production of dairy cows fed pasture. *J. Dairy Sci.* 79 (6), 1000-1008.
- ➔ Hayirli, A., Grummer, R., Nordheim, E. & Crump, P. (2002). Animal and dietary factors affecting feed intake during the prefresh transition period in Holsteins. *Journal of Dairy Science* 85 (12), 3430-3443.
- ➔ Herdt, T. H. (2000). Ruminant adaptation to negative energy balance. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*, 16 (2), 215-230.
- ➔ Heuer, C., Schukken, Y., Jonker, L., Wilkinson, J. & Noordhuizen, J. (2001). Effect of Monensin on Blood Ketone Bodies, Incidence and recurrence of disease and fertility in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 84 (5), 1085-1097
- ➔ Higgins, R. & Anderson W. (1983). Fat cow syndrome in a British dairy herd. *Vet. Rec.*, 113 (20), 461-463.

- ➔ Holtenius, P. (1989). Plasma lipids in normal cows around partus and in cows with metabolic disorders with or without fatty liver. *Acta. Vet. Scand.*, 30(4), 441-445.
- ➔ Holter, J., Slotnick, M., Hayes, H., Bozak, C., Urban, W. & McGiliard, M. (1990). Effect of prepartum dietary energy on condition score, postpartum energy, nitrogen partitions, and lactation production responses. *J. Dairy Sci.*, 73 (12), 3502-3511.
- ➔ Ian, A., Burrough, E. & Forrest, J. (2012). *Prevalence of clinical and subclinical ketosis in UK dairy herds: 2006-2011*. Comunicação apresentada no XXVII World Buiatrics Congress, Lisboa, Portugal.
- ➔ Ingvarstsen, K. (2006). Feeding and management related diseases in the transition cow. *Animal Feed Science and technology*. 126 (3-4), 175-213.
- ➔ Jordan, E. & Fourdraine, R. (1993). Management for herds to produce 30,000 pounds of milk: characterization of the management practices of the top milk producing herds in the country. *J. Dairy Sci.*, 76 (10), 3247-3258.
- ➔ Kaneene, J., Miler, R., Herdt, T. & Gardiner, J. (1997). The association of serum nonesterified fatty acids and cholesterol, management and feeding practices with peripartum disease in dairy cows. *Prev. Vet. Med.*, 31 (1-2), 59-72.
- ➔ Kehrli, M., Nonnecke, B. & Roth, J. (1989a). Alterations in bovine lymphocyte function during the periparturient period. *Am. J. Vet. Res.* 50 (2), 215-220.
- ➔ Kehrli, M., Nonnecke, B. & Roth, J. (1989b). Alterations in bovine neutrophil function during the periparturient period. *Am. J. Vet. Res.* 50 (2), 207-214.
- ➔ Kinsel, M., Marsh, W., Ruegg, P. & Etherington, W. (1998). Risk factors for twinning in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 81 (4), 989-993.
- ➔ Kleppe, B., AIELLO, R., Grummer, R. & Armentano, L. (1988). Triglyceride accumulation and very low-density lipoprotein secretion by rat and goat hepatocytes in vitro. *J. Dairy Sci.* 71 (7), 1813-1822.
- ➔ Knop, R. & Cernescu, H. (2009). Effects of negative energy balance on reproduction in dairy cows. *Lucrări Stiintifice Medicină Veterinară*, 42 (2), 198-205.
- ➔ Koong, L., Anderson, G. & Garrett, W. (1982). Maternal energy status of beef cattle during single and twin pregnancy. *J. Anim. Sci.*, 54 (3), 480-484.
- ➔ Laven, R. & Peters, A. (1996). Bovine retained placenta: aetiology, pathogenesis and economic loss. *Veterinary Record*, 139 (19), 465-471.

- ➔ Lean, I., Bruss, M., Troutt, H., Galland, J., Farver, T., Rostami, J., Holmberg, C. et al., (1994). Bovine ketosis and somatotrophin: risk factors for ketosis and effects of ketosis on health and production. *Res. Vet. Sci.*, 57 (2), 200-209.
- ➔ LeBlanc, S. (2010). Monitoring metabolic health of dairy cattle in the transition period. *J. Reprod. Dev.*, 56, 29-35.
- ➔ LeBlanc, S. (2012). *Integrating metabolic and reproductive health in dairy cows*. Comunicação apresentada no XXVII World Buiatrics Congress, Lisboa, Portugal.
- ➔ Leroy, J.; Van Soom, A.; Opsomer, G.; Goovaerts, I. & Bols, P. (2008). Reduced fertility in high-yielding dairy cows: are the oocyte and embryo in danger? Part I. The importance of negative energy balance and altered corpus luteum function to the reduction of oocyte and embryo quality in high-yielding dairy cows. *Reproduction of Domestic Animals*, 43 (5), 612-622.
- ➔ Litwak, K., McMahan, A., Lott, K., Lott, L. & Koenig, S. (2005). Monensin Toxicosis in the Domestic Bovine Calf: a Large Animal Model of Cardiac Dysfunction. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.*, 44 (3), 45-49.
- ➔ Ljokjel, K., Klemetsdal, G., Prestloken, E. & Ropstad, E. (1995). The effect of energy balance on ovarian activity in a herd of Norwegian cattle. *Acta. Vet. Scand.*, 36 (4), 53-42
- ➔ Lowe, L., Ball, G., Carruthers, V., Dobos, R., Lynch, G., Moate, P., Poole, P. et al (1991). Monensin controlled-release intraruminal capsule for control of bloat in pasture dairy cows. *Aust. Vet. J.* 68 (1), 17-20.
- ➔ Mallard, B., Dekkers, J., Ireland, M., Leslie, K., Sharif, S., Vankampen, C., Wagter, L. et al. (1998). Alteration in immune responsiveness during the peripartum period and its ramification on dairy cow and calf health. *J. Dairy Sci.* 81 (2), 585-595.
- ➔ Markusfeld, O. (1985). Relationship between overfeeding, metritis, and ketosis in high yielding dairy cows. *Vet. Rec.*, 116 (18), 489-491
- ➔ Markusfeld, O. (1987). Periparturient traits in seven high dairy herds. Incidence rates, association with parity, and interrelationships among traits. *J. Dairy Sci.*, 70 (1), 158–166.
- ➔ Markusfeld, O., Nahari, N. & Adler, H. (1988). Traits associated with the “fat cow syndrome” in dairy cattle. A combined clinical, epidemiological and biochemical study of a multifactorial disease syndrome. *Isr. J. Vet. Med.*, 4, 176-182.

- ➔ Massey, C., Wang, C., Donovan, G. & Bede, D. (1993). Hypocalcemia at parturition as a risk factor for left displacement of the abomasum in dairy cows. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 203 (6), 852-853.
- ➔ Mcart, J., Nydam, D. & Overton, M. (2014). Hyperketonemia in early lactation dairy cattle: Component and total cost per case. *J. Animal Sci.*, 92 (2).
- ➔ McCormack, J. (1978). Fat-cow syndrome and its complications. *Vet. Med. Small Animal Clinic*, 73 (8), 1057-1060
- ➔ McDonald, P., Edwards, R., Greenhalgh, J. & Morgan, C. (2002). *Animal Nutrition* (6ª Edição, pp. 193-195, p. 617, pp. 627-629). Harlow: Pearson Education Limited.
- ➔ Miettinen, P. (1991). Correlation between energy balance and fertility in finish dairy cows. *Acta. Vet. Scand.*, 32 (2), 189-96.
- ➔ Morrow, D. (1976). Fat cow syndrome. *J. Dairy Sci.*, 59 (9), 1625-1629.
- ➔ Mota, M., Pinto-Neto, A., Santos, G., Fonseca, J. & Ciffoni, E. (2006). Período de transição na vaca leiteira. *Arq. ciên. vet. Zool*, 9 (1), 77-81.
- ➔ Muyle, E., Hende, C., Sustronck, B. & Deprez, P. (1990). Biochemical profiles in cows with abomasal displacement estimated by blood and liver parameters. *J. Vet. Med. A.*, 37 (4), 259-263.
- ➔ Nebel, R. & McGiliard, M. (1993). Interactions of high milk yield and reproductive performance in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 76 (10), 3257-3268.
- ➔ Nielen, M., Schukken, Y., Scholl, D., Wilbrink, H. & Brand, A. (1989). Twinning in dairy cattle: A study of risk factors and effects. *Theriogenology*, 32 (5), 845-862.
- ➔ Nishida, T., Kurihara, M., Terada, F. & Shibata, M. (1997). Energy requirements of pregnant Holstein dairy cows carrying single or twin Japanese black fetuses in late pregnancy. *Anim. Sci. Technol.*, 68 (6), 572-578.
- ➔ Nogueira, V., França, T. & Peixoto, P. (2009). Intoxicação por antibióticos ionóforos em animais. *Pesq. Vet. Bras.*, 29 (3), 191-197.
- ➔ North American Compendium (2014). Rumensin CRC. Acedida a 5 de Dezembro de 2014 em <http://www.drugs.com/vet/rumensin-crc-can.html>.
- ➔ Oetzel, G. (2004). Monitoring and testing dairy herds for metabolic disease. *Vet. Clin. North Amer: Food Animal Practice*. 20(3), 651-674
- ➔ Oetzel, G. (2010). *Evaluation of hand-held Precision Xtra system for diagnosing ketosis in early lactation dairy cows*. Comunicação apresentada em 2010 Joint Annual ASAS/ADSA Meeting, Denver, E.U.A.

- ➔ Osborne, T., Leslie, K., Duffield, T., Peterson, C., Hag, J. & Okada, Y. (2002). *Evaluation of keto-test in urine and milk for the detection of subclinical ketosis in periparturient Holstein dairy cattle*. Comunicação apresentada no 35º congresso anual AABP.
- ➔ Overton, T. (2004). *Optimizing the Transition Cow Management System on Commercial Dairy Farms*. Comunicação apresentada no congress Ruminant Nutrition Symposium, Florida, Estados Unidos da América.
- ➔ Parkinson, T. (2001). Infertility in the cow: structural and functional abnormalities, management deficiencies and non-specific infections. In: Noakes, T., Parkinson, T. & England, G. (Eds.), *Arthur's Veterinary Reproduction and Obstetrics* (8ª edição, pp. 383-472). London: Saunders.
- ➔ Phillips, C. (2003). Crecimiento del Ganado Vacunoy sistemas de cría in: Phillips, C. (Ed.), *Principios de Producción Bovina* (1ª Edição, pp. 263-293). Zaragoza: Editorial ACRIBIA S.A.
- ➔ Pond, W., Church, D., Pond, K. & Schoknecht, P. (2005). Feedstuffs in: Pond, W., Church, D., Pond, K. & Schoknecht, P. (Eds), *Basic Animal Nutrition and Feeding* (5ª Edição, pp.321-367). E.U.A.: Wiley International Edition.
- ➔ Potter, E., VanDuyn, R. & Cooley, C. (1984). Monensin Toxicity in Cattle. *J. Animal Sci.*, 58 (6), 1499-1511.
- ➔ Pullen, D., Palmquist, D. & Emery, R. (1989). Effect of days of lactation and methionine hydroxy analog on incorporation of plasma fatty acids into plasma triglycerides. *J. Dairy Sci.* 72 (1), 49-58.
- ➔ Rabelo, E & Campos, B. (2009). Fisiologia do período de transição. Acedido a 27 de Agosto de 2014 em <http://www.revistas.ufg.br/index.php/vet/article/viewFile/7921/5782>.
- ➔ Radostits, O., Gay, C., Hinchcliff, K. & Constable, P. (2007). Metabolic Diseases in: Radostits, O., Gay, C., Hinchcliff, K. & Constable, P. (Eds), *Veterinary Medicine* (10ª Edição, pp. 1613-1690). Londres: Elsevier.
- ➔ Rangel, A., Leonel, F., Simplício, A. & Junior, A. (2008). Utilização de ionoforos na produção de ruminantes. *Revista de biologia e ciências da terra.* 8 (2),173-182.
- ➔ Reid, I., Dew, S., & Colins, R. (1983). The relationship between fatty liver and fertility in dairy cows: a farm investigation. *J. Agri. Sci.*, 101 (2), 499-502.

- ➔ Reinhardt, T., Horst, R. & Golf, J. (1988). Calcium, phosphorus and magnesium homeostasis in ruminants. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*, 4 (2), 31-50.
- ➔ Roche, J.; Friggens, N.; Kay, J.; Fisher, M.; Stafford, K. & Berry, D. (2009). Body Condition Score and its Association With Dairy Cow Productivity, Health and Welfare. *J. Dairy Sci.*, 92 (12), 5769-5801.
- ➔ Roche, J., Macdonald, K., Schutz, K., Matthews, L., Verkeek, G., Meier, S. Looor, J. et al (2013). Calving body condition score affects indicators of health in grazing dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 96 (9), 5811-5825.
- ➔ Rozza, D., Corrêa, A., Leal, J., Bandarra, P., Guagnini, F., Raymundo, D. & Driemeier, D. (2007). Intoxicação experimental por monensina em búfalos e bovinos. *Pesq. Vet. Bras.*, 27 (4), 172-178.
- ➔ Rukkwamsuk, T., Kruij, T. & Wensing, T. (1999). Relationship between overfeeding and overconditioning in the dry period and the problems of high producing dairy cows during the postparturient period. *Veterinary Quarterly*, 21 (3), 71-77.
- ➔ Russel, J. & Strobel, H. (1989). Effect of ionophores on ruminal fermentation. *Appl. Environ. Microbiol.* 55 (1), 1-6.
- ➔ Samiei, A., Liang, J., Ghorbani, G., Hirooka, H., Yaakub, H. & Tabatabaei, M. (2010). An evaluation of beta-hydroxybutyrate in milk and blood for prediction of subclinical ketosis in dairy cows. *Pol. J. Vet. Sci.*, 13 (2), 349-56
- ➔ Sanderson, S. (2013). Overview of nutrition. Acedido a 5 de Dezembro de 2014 em http://www.merckmanuals.com/vet/management_and_nutrition/nutrition_small_animals/overview_of_nutrition_small_animals.html?qt=bc&alt=sh
- ➔ Sauer, F., Kramer, J. & Cantwell, W. (1989). Antiketogenic effects of monensina in early lactation. *J. Dairy Sci.*, 72 (2), 436-442.
- ➔ Schröder, U. & Staufenbiel, R. (2006). Invited Review: Methods to Determine Body Fat Reserves in Dairy Cow with Special Regard to Ultrasonographic Measurement of Backfat Thickness. *J. Dairy Sci.*, 89 (1), 1-14
- ➔ Senatore, E., Butler, W. & Oltanacu, P. (1996). Relationships between energy balance and postpartum ovarian activity and fertility in first lactation dairy cows. *Anim. Sci.* , 62 (1), 17-23
- ➔ Sheldon, I., Lewis, G., LeBlanc, S. & Gilbert, R. (2006). Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology*, 65 (8), 1526-1530.

- ➔ Silva, T., Assis, A., Oliveira, D., Medeiros, J., Medeiros J., Dantas, A. & Simões, S. (2009). *Surto de intoxicação por antibióticos ionóforos em bovinos na Paraíba*. Comunicação apresentada no VIII Congresso Brasileiro de Buiatria, Brasil.
- ➔ Silva-del-Río, N., Stewart, S., Rapnicki, P., Chang, Y., & Fricke, P. (2007). An observational analysis of twin births, calf sex ratio, and calf mortality in Holstein dairy cattle. *J. Dairy Sci.*, 90 (3), 1255–1264.
- ➔ Silva-del-Río, N., Fricke, P. & Grummer, R. (2010). Effects of twin pregnancy and dry period feeding strategy on milk production, energy balance, and metabolic profiles in dairy cows. *J. Animal Sci.*, 88 (3), 1048-1060.
- ➔ Smith, D., Kononoff, P. & Keown, J. (2007). Dairy Cow Health and Metabolic Disease Relative to Nutritional Factors. Acedido a 10 de Outubro de 2014 em <http://www.ianrpubs.unl.edu/pages/publicationD.jsp?publicationId=836>.
- ➔ Smith, B. (2009). Large Animal Internal Medicine (4ª edição, pp. 857-861, pp. 912-917, pp. 1364-1380). Missouri: Mosby Elsevier.
- ➔ Soest, P. (1994). Microbes in the gut in: Soest, P. (Ed.), *Nutritional Ecology of the Ruminant* (2ª Edição, pp. 253-280). Ithaca: Cornell University Press.
- ➔ Spain, J. & Scheer, W. (2002). The 100-Day Contract with the Dairy Cow: 30 Dayys Prepartum to 70 Days Postpartum. *Advances in Dairy Technology*, 14, 19-42.
- ➔ Spicer, L., Tucker, W. & Adams, G. (1990). Insulin-like growth factor-I in dairy cows: Relationships among energy balance, body condition, ovarian activity, estrous behavior. *J. Dairy Sci.*, 73 (4), 929-937.
- ➔ Staples, C., Thatcher, W. & Clark, J. (1990). Relationship between ovarian activity and energy status during the early postpartum period of high producing dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 73 (4), 938-947.
- ➔ Stevenson, J., Schmidt, M. & Cal, E. (1983). Factors affecting reproductive performance of dairy cows first inseminated after five weeks postpartum. *J. Dairy Sci.*, 66 (5), 1148-1154.
- ➔ Strang, B., Bertics, S., Grummer, R., & Armentano, L. (1998). Effect of long-chain fatty acids on triglyceride accumulation, gluconeogenesis and ureagenesis in bovine hepatocytes. *J. Dairy Sci.*, 81 (3), 728-739
- ➔ Suthar, V., Canelas-Raposo, J., Deniz, A. & Heuwieser W. (2013). Prevalence of subclinical ketosis and relationships with postpartum diseases in Europe dairy cows. *J. Dairy Sci.* 96 (5), 2925-2938.

- ➔ Venhuizen, J., Drackley, J., Richard, M., Sanderson, T., Miler, L. & Young, J. (1991). Metabolic changes in blood and liver during development and early treatment of experimental fatty liver and ketosis in cows. *J. Dairy Sci.*, 74 (12), 4238-53.
- ➔ Vila-Godoy, A., Hughes, T., Emery, R., Stanisewski, E. & Fogwel, R. (1990). Influence of energy balance and body condition on estrus cycles in Holstein heifers. *J. Dairy Sci.*, 73 (10), 2759-65
- ➔ Voyvoda, H. & Erdogan, H. (2010). Use of a hand-held meter for detecting subclinical ketosis in dairy cows. *Res. Vet. Sci.*, 89 (3), 344-351.
- ➔ Wada, Y., Muto, M. & Matsura, K. (1995). Prognosis of cows with displaced abomasum and fatty infiltration of the liver. *J. Jpn. Vet. Med. Assoc.*, 48 (6), 387-90.
- ➔ Wentink, G., Rutten, V., Van Den Ingh, T., Hoek, A., Müller, K. & Wensing, T. (1997). Impaired specific immunoreactivity in cows with hepatic lipidosis. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 56 (1-2), 77-83.
- ➔ Williams, E., Fischer, S., Pfeiffer, D., England, G., Noakes, D., Dobson, H. & Sheldon, I. (2005). Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus reflects uterine bacterial infection and the immune response in cattle. *Theriogenology*, 63 (1), 102-117.

Apêndices

Folha de Campo – 05/11/2014

2ª Recolha	Parto	1º Resultado	2º Resultado
174	19-Out	1 +-	
8200 (9199)	21-Out	10 +++	
9129	23-Out	1 +-	
962	23-Out	5 ++	
910	23-Out	2 +	

1ª Recolha	Previsto	Parto	1º Resultado
.050	23-Out		
.008	08-Nov		
8121	08-Nov		

Acompanhamento	Parto	Comentário
7139	29-07-2014	
8135	01-08-2014	
.0190	13-08-2014	
9138	22-08-2014	
9159	18-08-2014	
9132	05-09-2014	
.0110	02-09-2014	
9198	21-09-2014	
9154	26-09-2104	
706	26-09-2014	

Comentários:

Id Casa	Id Oficial	Medição Ultrassonográfica	Critério de risco	Grupo	Data Início	Kexxton*	Lact	Data Saçagem	Data Prevista parto	Data parto	Aborto	Nados mortos	Distocia	Gêmeos	atos Hepatosubd	1°Cet	1º DPP	1º Ketotest	2°Cet	2º DPP	2º Ketotest	Ret. Plac.	HipoCa	Metrite	D.A.	Outras patologias	Incorreta Involução uterina	dpp ok repro	Data eliminação/Saída	Causa eliminação/Saída	Comentários					
828	PT 114269548	21,6	não apresenta	3	03-03-2014		4	16-02-2014	27-03-2014	24-03-2014	não	não	não	não	não	não	9	1(+)	não	14	0,5(-)	não	não	não	não	não	não									
149	PT 215817601	24	não apresenta	3	03-03-2014		1	16-02-2014	28-03-2014	02-04-2014	não	não	não	não	não	não	5	1(+)	não	12	1(+)	não	não	não	não	não	não									
020	PT 214908082	38	Med. Eco elevada	1	03-03-2014	154606	1	16-02-2014	30-03-2014	01-04-2014	não	não	não	não	não	não	6	1(+)	não	13	1(+)	não	não	não	não	não	não									
286	PT 614951812	35,2	Med. Eco elevada	2	12-03-2014	154503	1	16-02-2014	08-04-2014	02-04-2014	não	não	não	não	não	não	9	1(+)	não	16	1(+)	não	não	não	não	não	não									
0159	PT 514935867	31,3	Med. Eco elevada	2	12-03-2014		1	16-02-2014	08-04-2014	04-04-2014	não	não	sim	sim	não	não	10	0(-)	não	17	1(+)	sim	não	sim	não	não	sim									
799	PT 414233285	20,1	Mt. Tempo Seca	1	12-03-2014	154470	3	21-03-2014	09-04-2014	05-04-2014	não	não	não	não	não	não	5	1(+)	não	12	1(+)	sim	não	sim	não	não	sim									
9193	PT 714896044	33,5	Med. Eco elevada	2	12-03-2014		2	16-02-2014	09-04-2014	02-04-2014	não	sim	não	não	sim	sim	5	5(++)				sim	não					10-04-2014	MORTE				Esteatose Hepática			
0127	PT 414935556	28,4	Med. Eco elevada	2	24-03-2014		1	16-02-2014	15-04-2014	19-04-2014	não	não	sim	não	não	não	11	1(+)	não	16	0,5(-)	não	não	sim	não	não	não									
1107	PT 615817685	18,8	não apresenta	3	24-03-2014		1	16-02-2014	20-04-2014	18-04-2014	não	não	sim	não	não	não	12	1(+)	não	17	0,5(-)	não	não	não	não	não	não									
753	PT 852696888	18	não apresenta	3	02-04-2014		3	16-02-2014	24-04-2014	27-04-2014	não	não	não	não	não	sim	8	2(+)	não	17	0,5(-)	não	não	sim	não	não	não									
018	PT 414908081	16,4	não apresenta	3	02-04-2014		2	16-02-2014	25-04-2014	23-04-2014	não	não	não	não	não	sim	7	3(++)				sim	não													
798	PT 814233223	26,8	Med. Eco elevada	2	02-04-2014		3	16-02-2014	29-04-2014	27-04-2014	não	não	não	não	não	sim	8	1(+)	não	13	0,5(-)	não	não	não	não	não	não									
0103	PT 014935865	20,1	não apresenta	3	14-04-2014		1	21-03-2014	09-05-2014	06-05-2014	não	não	não	não	não	sim	9	2(+)	não	15	1(+)	não	não	não	não	não	não									
099	PT 214935491	22,7	não apresenta	3	14-04-2014		1	21-03-2014	12-05-2014	10-05-2014	não	não	não	não	não	sim	9	5(++)				não	não	não	não	não	não									
9148	PT 214935567	31,3	Med. Eco elevada	1	21-04-2014	154514	2	21-03-2014	15-05-2014	11-05-2014	não	não	não	não	não	não	8	0,5(-)	não	15	0(-)	não	não	sim	não	não	não									
9155	PT 514895975	19	não apresenta	3	21-04-2014		1	21-03-2014	15-05-2014	04-05-2014	não	não	sim	sim	não	sim	10	5(+++)				não	não	sim	sim	não	não									
7152	PT 314265707	30,7	Mt. Tempo Seca	1	21-04-2014	154463	3	26-11-2013	15-05-2014	11-05-2014	não	sim	sim	não	não	não						não	não					15-05-2014	MORTE				ALTERAÇÕES LOCOMOÇÃO			
079	PT 614921799	22,4	não apresenta	3	21-04-2014		1	21-03-2014	19-05-2014	18-05-2014	não	não	não	não	não	sim	8	2(+)	sim	17	5(++)	não	não	não	não	não	não									
0142	PT 814921859	21,4	não apresenta	3	21-04-2014		1	21-03-2014	19-05-2014	25-05-2014	não	não	sim	não	não	não	10	0,5(-)	não	15	0,5(-)	não	não	sim	não	não	não									
912	PT 414894025	36,7	Mt. Tempo Seca	1	30-04-2014	154689	2	27-12-2013	21-05-2014	20-05-2014	não	não	sim	não	não	sim	9	2(+)	não	15	1(+)	não	não	não	não	não	não									
192	PT 114935814	19,5	não apresenta	3	30-04-2014		1	21-03-2014	20-05-2014	20-05-2014	não	não	não	não	não	sim	6	2(+)	não	11	0,5(-)	não	não	não	não	não	não									
920	PT 014884078	35,6	Med. Eco elevada	2	30-04-2014		2	21-03-2014	22-05-2014	28-05-2014	não	não	não	não	não	não	7	0,5(-)	não	12	1(+)	não	não	não	não	não	não									
011	PT 314508072	34,1	Mt. Tempo Seca	1	30-04-2014	154657	2	16-02-2014	24-05-2014	19-05-2014	não	não	não	não	não	sim	7	0(-)	não	16	2(+)	não	não	não	não	não	não									
0116	PT 814935530	29,4	Mt. Tempo Seca	2	30-04-2014		1	27-12-2013	24-05-2014	30-05-2014	não	não	não	não	não	sim	5	1(+)	sim	17	2(+)	não	não	sim	sim	não	não									
880	PT 414895829	26,3	Med. Eco elevada	2	30-04-2014	154658	3	21-03-2014	26-05-2014	26-05-2014	não	não	não	não	não	não	9	1(+)	não	14	0(-)	não	não	não	não	não	não									
772	PT 614233168	24,9	Mt. Tempo Seca	2	30-04-2014		3	16-02-2014	27-05-2014	21-05-2014	não	não	não	não	não	não	5	1(+)	não	14	0,5(-)	não	não	não	não	não	não									
0148	PT 114948098	27,9	Med. Eco elevada	1	05-05-2014	154563	1	26-04-2014	29-05-2014	28-05-2014	não	não	não	não	não	sim	7	1(+)	sim	12	2(+)	não	não	não	não	não	não									
940	PT 314884105	15,9	não apresenta	3	05-05-2014		2	26-04-2014	31-05-2014	28-05-2014	não	não	não	não	não	sim	6	1(+)	não	11	0,5(-)	não	não	não	não	não	não									
9160	PT 414895980	27,6	Med. Eco elevada	2	05-05-2014		2	26-04-2014	31-05-2014	28-05-2014	não	não	não	não	não	sim	7	2(+)	não	12	1(+)	não	não	não	não	não	não									
0143	PT 914935866	15,9	não apresenta	3	14-05-2014		1	26-04-2014	09-06-2014	28-05-2014	não	sim	não	sim	não	não	7	1(+)	não	12	0(-)	não	não	sim	não	não	não									
056	PT 214921763	29,9	Med. Eco elevada	1	14-05-2014	154559	1	26-04-2014	07-06-2014	07-06-2014	não	não	não	não	não	não	9	1(+)	não	18	1(+)	não	não	não	não	não	não									
0154	PT 614935857	17,2	não apresenta	3	14-05-2014		1	26-04-2014	08-06-2014	09-06-2014	não	não	não	não	não	sim	10	1(+)	sim	16	2(+)	não	não	sim	não	não	não									
888	PT 714895851	32,8	Med. Eco elevada	2	14-05-2014		2	26-04-2014	10-06-2014	01-06-2014	não	não	sim	não	não	sim	não	10	0(-)	sim	15	2(+)	não	sim	não	não	não	não								
1108	PT 015817688	15,4	não apresenta	3	14-05-2014		1	26-04-2014	11-06-2014	11-06-2014	não	não	não	não	não	não	5	1(+)	não	14	1(+)	não	não	não	não	não	não									
053	PT 114921749	26,6	Med. Eco elevada	2	19-05-2014		1	16-04-2014	13-06-2014	19-06-2014	não	não	não	não	não	sim	6	5(+++)				não	não	sim	não	não	não									
167	PT 515817638	14,3	não apresenta	3	19-05-2014		1	16-04-2014	15-06-2014	15-06-2014	não	não	sim	não	não	não	9	1(+)	não	14	0(-)	não	não	não	não	não	não									
164	PT 615817618	7,55	Mt. Tempo Seca	2	19-05-2014		1	16-04-2014	15-06-2014	15-06-2014	não	não	sim	não	não	não	9	1(+)	não	14	0(-)	não	não	não	não	não	não									
0103	PT 214935865	15,9	não apresenta	3	19-05-2014	154564	1	21-03-2014	15-06-2014	16-06-2014	não	não	não	não	não	não	9	1(+)	não	14	0(-)	não	não	não	não	não	não									
546	PT 452758813	24,2	não apresenta	3	19-05-2014		5	16-04-2014	17-06-2014	16-06-2014	não	não	sim	não	não	não	9	1(+)	não	14	1(+)	não	não	não	não	não	não									
140	PT 618817586	20,1	não apresenta	3	25-05-2014		1	26-04-2014	20-06-2014	15-06-2014	não	não	não	não	não	não	10	1(+)	não	15	0,5(-)	não	não	sim	não	não	não									
9196	PT 814896053	38,3	Med. Eco elevada	1	25-05-2014	154556	2	26-04-2014	21-06-2014	22-06																										

Anexos

KetoTest[™] – for testing milk ketones (Beta-hydroxybutyric acid)

AH7020

Each Pack Contains 20 or 50 test strips

Reason for use:

Ketosis occurs in dairy cows as a consequence of the negative energy balance in the early postpartum period, and can result in lowered milk production, impaired fertility, and increased risk of periparturient diseases, such as displaced abomasum. Subclinical ketosis usually precedes clinical ketosis, and is much more common. Estimates suggest a median herd incidence of 40% with a range of 8 to 65%. Subclinical ketosis causes greater economic losses on a herd basis than clinical ketosis. Subclinical ketosis can be diagnosed by measuring ketone bodies present in blood, urine, or milk. The KetoTest[™] (Ketolac test strip) is a convenient, very effective method of detecting cows with subclinical ketosis.^{1,2}

Test principle

Beta-hydroxybutyric acid in the milk passes through the reagent part of the test strip and is converted by beta-hydroxybutyric acid dehydrogenase (BHBHDH) to acetoacetic acid (AcAc). The NADH produced from NAD in the process reduces nitro-tetrazolium blue (NTB) to formazan, which is purple in colour. The concentration of beta-hydroxybutyric acid in the milk can then be estimated from the change in colour.

Directions for use:

1. Remove test strip container from the refrigerator and bring to room temperature. Immediately close the container again firmly.
2. Dip a single test strip for 3 seconds into a small quantity of fresh milk (in a clean container). If the milk sample has been standing for some time it must be thoroughly shaken before carrying out the test. It, too, should be at room temperature.
3. Shake twice vigorously to remove excess milk.
4. After 1 minute read test strip color and compare to colour chart on bottle label (if colour reaction varies at the margin, base the reading on the central colour).

Interpretation:

Milk BHBA concentration
0-99 µmol/l
100-199 µmol/l
200-499 µmol/l
500+ µmol/l

KetoTest[™] Assessment
Normal (-)
Weak positive (+/-)
Positive (+)
Highly positive (++)

This milk test strip system semi quantitatively measures Beta-hydroxybutyric acid (BHBA), which is a key ketone body present in milk. The concentration of BHBA present in the milk can be estimated by the strength of the colour change reaction. The more purple the result, the higher the concentration of ketones present in the milk and the greater the likelihood of ketosis. BHBA levels > 200 µmol/l of milk were 4 times more likely to come from cows with subclinical ketosis. This KetoTest[™] was found to be the best cow-side method for measuring BHBA.^{1,2}

Cautions:

- This test is designed for measuring ketones present in milk. If other fluids are measured, then test result interpretations may be different.
- If milk cannot be tested immediately following collection, store in a refrigerator and bring to room temperature before testing.
- If the sample being tested is colostrum, the reading of the colour reaction is more difficult because of the milk's intrinsic colour.

Storage and handling:

- Store at 2 - 8°C (36 - 46°F).
- The product shelf life is 1.5 years from date of manufacture if test strips are stored between 2 and 8°C (36 - 46°F).
- Continuous exposure of the product to temperatures approximately 25°C (77°F) results in a shelf life of only 14 days. Keep tubes of strips cool until use.
- Avoid using test strips that have discoloured after extended storage.
- Keep the test strip container tightly closed.
- Do not expose test strips to direct sunlight.
- Do not touch the test strip reagent area.

¹ Geishauser T, Leslie K, Tenhag J and Bashiri. Evaluation of Eight Cow-side Ketone Tests in Milk for Detection of Subclinical Ketosis in Dairy Cows. 2000. *J. Dairy Sci.* 83:296-299.
² Geishauser T, Leslie K, Kelton D and Duffield T. Evaluation of Five Cow-side Tests for Use with Milk to Detect Subclinical Ketosis in Dairy Cows. 1998. *J. Dairy Sci.* 81:438-443.

Elanco[™] Distributed by
Elanco Animal Health

Manufacturer:
SANWA KAGAKU
KENKYUSHO CO. LTD
Nagoya, Japan

For additional product information call 1 800 428 4441

Elanco®, Keto-Test, and the diagonal bar are trademarks of Eli Lilly and Company.

PA1005DEAMX (V01-08-2010)

KetoTest[™] – pour détecter les corps cétoniques dans le lait (acide bêta-hydroxybutyrique)

Chaque emballage contient 20 ou 50 bandelettes réactives

Motif de l'utilisation :

L'acétonémie apparaît chez les vaches laitières par suite d'un déficit énergétique peu après la parturition, et peut entraîner une baisse de production laitière, des problèmes de fertilité et une augmentation des risques de maladies périnatales, telles que le déplacement de caillotte. L'acétonémie subclinique, beaucoup plus courante, précède généralement l'acétonémie clinique. Selon des estimations, l'incidence médiane dans les troupeaux serait de 40 %, avec un intervalle de 8 à 65 %. À l'échelle du troupeau, l'acétonémie subclinique est responsable de plus lourdes pertes économiques que la maladie clinique. L'acétonémie subclinique peut être diagnostiquée par une mesure des corps cétoniques dans le sang, l'urine ou le lait. L'épreuve KetoTest[™] (bandelette réactive Ketolac) est un outil pratique et très efficace pour dépister l'acétonémie subclinique chez les vaches.^{1,2}

Principe de l'épreuve :

L'acide bêta-hydroxybutyrique dans le lait traverse la partie réactive de la bandelette et est converti par l'acide bêta-hydroxybutyrique-déshydrogénase (BHBHDH) en acide acétoacétique (AcAc). Le NADH produit à partir du NAD au cours du processus réduit le nitro-tétrazolium bleu (NTB) en formazan, lequel est violet. La concentration d'acide bêta-hydroxybutyrique dans le lait peut donc être estimée d'après le changement de couleur.

Mode d'emploi :

1. Prendre le contenant de bandelettes réactives au réfrigérateur et l'amener à la température de la pièce. Retirer une bandelette et bien refermer le contenant immédiatement.
2. Tremper une seule bandelette réactive pendant 3 secondes dans une petite quantité de lait frais (dans un contenant propre). Si l'échantillon de lait repose depuis un certain temps, il doit être bien agité avant de procéder à l'épreuve. Le lait doit également être à la température de la pièce.
3. Agiter vigoureusement à deux reprises pour débarrasser la bandelette de l'excédent de lait.
4. Après une minute, examiner la couleur de la bandelette et la comparer à l'échelle colorimétrique de l'étiquette de la bouteille (si la couleur varie près des bords de la bandelette, ne considérer que la couleur au centre).

Interprétation :

Concentration de BHBA dans le lait
0-99 µmol/l
100-199 µmol/l
200-499 µmol/l
500 µmol/l et +

Résultat de l'épreuve KetoTest[™]
Normal (-)
Faiblement positif (+/-)
Positif (+)
Fortement positif (++)

Ce système de détection par bandelettes réactives pour le lait permet d'obtenir une mesure semi-quantitative de l'acide bêta-hydroxybutyrique (BHBA), un des principaux corps cétoniques du lait. L'intensité de la réaction qui provoque le changement de couleur fournit une estimation de la concentration de BHBA dans le lait. Plus la bandelette réactive vire au violet, plus la concentration de corps cétoniques dans le lait est élevée et plus les risques d'acétonémie sont élevés. Des concentrations de BHBA > 200 µmol/l de lait étaient quatre fois plus susceptibles de provenir de vaches souffrant d'acétonémie subclinique. L'épreuve KetoTest[™] s'est avérée la meilleure méthode pour mesurer instantanément la concentration de BHBA.^{1,2}

Précautions :

- Cette épreuve est conçue pour détecter les corps cétoniques dans le lait. Les résultats de l'épreuve réalisée sur d'autres liquides peuvent être interprétés différemment.
- Si l'échantillon de lait ne peut être analysé immédiatement après le prélèvement, le placer au réfrigérateur et l'amener à la température de la pièce avant de procéder à l'épreuve.
- Dans le cas de l'analyse d'un échantillon de colostrum, la lecture du changement de couleur est plus difficile en raison de la couleur intrinsèque du lait.

Conservation et manipulation :

- Conserver à 2 - 8 °C.
- Le produit peut être conservé pendant un an et demi à partir de la date de fabrication, à condition que les bandelettes réactives soient gardées à une température entre 2 et 8 °C.
- L'exposition continue du produit à des températures avoisinant 25 °C réduit la durée de conservation à 14 jours. Conserver les tubes de bandelettes au frais jusqu'à leur utilisation.
- Ne pas utiliser de bandelettes réactives décolorées après une conservation prolongée.
- Garder le contenant de bandelettes réactives hermétiquement fermé.
- Ne pas exposer directement les bandelettes réactives à la lumière du soleil.
- Ne pas toucher la partie réactive des bandelettes.

¹ Geishauser T, Leslie K, Tenhag J and Bashiri. Evaluation of Eight Cow-side Ketone Tests in Milk for Detection of Subclinical Ketosis in Dairy Cows. 2000. *J. Dairy Sci.* 83:296-299.
² Geishauser T, Leslie K, Kelton D and Duffield T. Evaluation of Five Cow-side Tests for Use with Milk to Detect Subclinical Ketosis in Dairy Cows. 1998. *J. Dairy Sci.* 81:438-443.

Elanco[™] Distribué par
Elanco Santé Animale

Fabriqué par :
SANWA KAGAKU
KENKYUSHO CO. LTD
Nagoya, Japon

Elanco®, Keto-Test, et la barre diagonale sont des marques déposées, propriétés de Eli Lilly and Company.

KetoTest™ : para determinar cetonas en leche (Ácido betahidroxibutírico)

Cada empaque contiene 20 ó 50 tiras de prueba

Justificación de uso:

La cetosis se presenta en las vacas lecheras como consecuencia del balance energético negativo durante el posparto temprano; puede ocasionar una disminución en la producción de leche, trastornos de fertilidad y un aumento de la incidencia de enfermedades en el periparto, como el desplazamiento de abomaso. Por lo general, la cetosis subclínica precede a la presentación clínica y es mucho más frecuente. Los cálculos sugieren una incidencia media en el hato del 40% con un rango del 8 al 65%. La cetosis subclínica causa mayores pérdidas económicas en el hato que la cetosis clínica. La cetosis subclínica puede diagnosticarse midiendo los cuerpos cetónicos presentes en la sangre, orina o leche. KetoTest™ (tira de prueba de ketolac) es un método conveniente y muy efectivo para detectar a las vacas con cetosis subclínica.^{1,2}

Principio de la prueba

El ácido betahidroxibutírico de la leche pasa a través de la parte reactiva de la tira de prueba y es convertido en ácido acetoacético (AcAc) por la deshidrogenasa del ácido betahidroxibutírico (BHDH). El NADH producido durante el proceso a partir de NAD reduce al azul de nitotetrazolio (NTB) en formazan, que es de color morado. Entonces, puede calcularse la concentración de ácido betahidroxibutírico en la leche según el cambio de color.

Indicaciones de uso:

1. Saque el envase de tiras de prueba del refrigerador y deje que tome la temperatura ambiente. Vuelva a cerrar bien y de inmediato el envase.
2. Sumerja una tira por 3 segundos en una pequeña cantidad de leche fresca (en un contenedor limpio). Si la leche ha estado por un tiempo en el contenedor, debe agitarse bien antes de llevar a cabo la prueba. Además, la leche debe estar a temperatura ambiente.
3. Agite la tira vigorosamente, dos veces, para eliminar el exceso de leche.
4. Después de 1 minuto, haga la lectura del color de la tira de prueba y compárelo con la tabla de colores en la etiqueta del frasco (si la reacción de color varía en los márgenes, base la lectura en el color de la parte central).

Interpretación:

Concentración de BHBA en leche

0-99 µmol/l
100-199 µmol/l
200-499 µmol/l
500+ µmol/l

Evaluación de KetoTest™

Normal (-)
Positiva débil (+/-)
Positiva (+)
Altamente positiva (++)

Este sistema de tiras de prueba para leche mide, de manera semicuantitativa, el ácido betahidroxibutírico (BHBA), que es un cuerpo cetónico clave presente en la leche. La concentración de BHBA en la leche puede calcularse por la intensidad de la reacción de cambio de color. Cuanto más morado es el resultado, mayor es la concentración de cetonas en la leche y más alta es la probabilidad de cetosis. Niveles de BHBA > 200 µmol/l de leche tienen 4 veces más probabilidades de provenir de vacas con cetosis subclínica. Se ha encontrado que este KetoTest™ es el mejor método para medir BHBA en el establo.^{1,2}

Precauciones:

- Esta prueba está diseñada para medir las cetonas presentes en la leche. Si se miden otros líquidos, la interpretación de los resultados de la prueba puede ser diferente.
- Si después de la recolección de la leche no se puede hacer la prueba inmediatamente, almacene la leche en el refrigerador y antes de realizar la prueba permita que vuelva a la temperatura ambiente.
- Si la muestra que se va a evaluar es calostro, la lectura de la reacción de color es más difícil, debido al color intrínseco de la leche.

Almacenamiento y manejo:

- Almacene a una temperatura de 2 a 8 °C.
- La vida de anaquel es de 1.5 años a partir de la fecha de fabricación si las tiras de prueba se almacenan a una temperatura de 2 a 8 °C.
- La exposición continua del producto a una temperatura cercana a los 25 °C, disminuye la vida de anaquel a sólo 14 días. Mantenga los tubos con las tiras en refrigeración hasta que se usen.
- Evite utilizar las tiras de prueba cuyo color haya cambiado después de un almacenamiento prolongado.
- Mantenga el contenedor con las tiras de prueba bien cerrado.
- No exponga las tiras de prueba directamente a la luz solar.
- No toque el área reactiva de las tiras de prueba.

¹ Geishauser T, Leslie K, Tenhag J and Bashiri. Evaluation of Eight Cow-side Ketone Tests in Milk for Detection of Subclinical Ketosis in Dairy Cows. 2000. *J. Dairy Sci.* 83:296-299.
² Geishauser T, Leslie K, Kelton, D and Duffield, T. Evaluation of Five Cow-side Tests for Use with Milk to Detect Subclinical Ketosis in Dairy Cows. 1998. *J. Dairy Sci.* 81:438-443.



Distribuido por
Elanco Animal Health

Fabricado por:
SANWA KAGAKU
KENKYUSHO CO. LTD
Nagoya, Japón

Elanco®, Keto-Test, y la barra diagonal son marcas registradas de Eli Lilly and Company.

KetoTest™ – para a determinação de corpos cetônicos no leite (ácido beta-hidroxibutírico)

Cada embalagem contém 20 ou 50 fitas reagentes para teste

Justificativas para uso:

A cetose ocorre em vacas leiteiras como consequência do balanço energético negativo no início do período pós-parto e pode resultar na diminuição da produção de leite, fertilidade reduzida e maior risco de doenças na periparturiente como o deslocamento do abomaso. A cetose subclínica geralmente precede a cetose clínica e é muito mais comum. Estimativas sugerem uma incidência média no rebanho de 40% com variação de 8% a 65%. A cetose subclínica causa maiores perdas econômicas em relação ao rebanho do que a cetose clínica. A cetose subclínica pode ser diagnosticada através da medição dos corpos cetônicos presentes no sangue, urina ou leite. O KetoTest™ (fita de teste Ketolac) é um método conveniente e muito eficaz para a detecção de vacas com cetose subclínica.^{1,2}

Princípio do teste

O ácido beta-hidroxibutírico (ABHB) do leite passa pela parte reagente da fita e é convertido pela desidrogenase beta hidroxibutírica (DHBHB) em ácido acetoacético (AcAc). O NADH produzido a partir do NAD no processo reduz o azul de nitotetrazólio (ANT) para formazan, que é de cor púrpura. A concentração de ácido beta-hidroxibutírico no leite pode então ser estimada pela alteração na coloração.

Instruções para uso:

1. Remova a embalagem das fitas de teste do refrigerador e permita que alcancem a temperatura ambiente. Feche a embalagem com firmeza imediatamente após a retirada da fita.
2. Mergulhe uma fita de teste por 3 segundos em uma pequena quantidade de leite fresco (em um recipiente limpo). Se a amostra de leite tiver sido armazenada por algum tempo, deverá ser cuidadosamente agitada antes de proceder ao teste. A amostra também deverá estar à temperatura ambiente.
3. Agite duas vezes vigorosamente para remover o excesso de leite.
4. Depois de um minuto, veja a coloração da fita de teste e compare com a tabela de cores no rótulo do frasco (se a cor da reação variar nas margens, faça a leitura pela coloração central).

Interpretação:

Concentração de ABHB no leite

0-99 µmol/l
100-199 µmol/l
200-499 µmol/l
500+ µmol/l

Avaliação do KetoTest™

Normal (-)
Fracamente positivo (+/-)
Positivo (+)
Altamente positivo (++)

Este sistema de fita de teste para leite mede semiquantitativamente o ácido beta-hidroxibutírico (ABHB), que é um corpo cetônico presente no leite. A concentração de ácido beta-hidroxibutírico presente no leite pode ser estimada pela força da reação de alteração da cor. Quanto mais púrpura o resultado, mais alta a concentração de corpos cetônicos presentes no leite e maior a probabilidade de cetose. Níveis de ácido beta-hidroxibutírico > 200 µmol/l de leite têm 4 vezes mais probabilidade de serem provenientes de vacas com cetose subclínica. O KetoTest™ foi considerado como o melhor método a campo para a medida do ácido beta-hidroxibutírico (ABHB).^{1,2}

Cuidados:

- Este teste foi desenhado para a medição dos corpos cetônicos presentes no leite. Se outros fluidos forem medidos, a interpretação dos resultados do teste poderá ser diferente.
- Se o leite não puder ser testado imediatamente após a coleta, armazene no refrigerador e permita que retorne à temperatura ambiente antes do teste.
- Se a amostra a ser testada for colostro, a leitura da reação da cor será mais difícil devido à cor do leite.

Armazenagem e manuseio:

- Armazenar a 2 - 8 °C.
- A validade do produto é de 18 meses a partir da data da fabricação, se as fitas de teste forem armazenadas entre 2 e 8 °C.
- A exposição contínua do produto a temperaturas de aproximadamente 25 °C resulta na validade de somente 14 dias. Manter os tubos de fita refrigerados até o uso.
- Evitar o uso de fitas de teste que estiverem descoloridas após armazenagem prolongada.
- Manter a embalagem contendo as fitas de teste bem fechada.
- Não expor as fitas de teste à luz solar direta.
- Não tocar a área reagente da fita de teste.

¹ Geishauser T, Leslie K, Tenhag J and Bashiri. Evaluation of Eight Cow-side Ketone Tests in Milk for Detection of Subclinical Ketosis in Dairy Cows. 2000. *J. Dairy Sci.* 83:296-299.
² Geishauser T, Leslie K, Kelton, D and Duffield, T. Evaluation of Five Cow-side Tests for Use with Milk to Detect Subclinical Ketosis in Dairy Cows. 1998. *J. Dairy Sci.* 81:438-443.



Distribuído por
Elanco Saúde Animal

Fabricante:
SANWA KAGAKU
KENKYUSHO CO. LTD
Nagoya, Japão

Elanco®, Keto-Test, e a barra diagonal são marcas registradas da Eli Lilly and Company.

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Kexxtone 32,4 g Dispositivo intrarruminal de libertação contínua para Bovinos.
Monensina

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Substância activa:

Monensina 32,4 g (equivalente a 35,2 g de monensina de sódio).

Excipientes:

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

Dispositivo intrarruminal:

Cada dispositivo intrarruminal contém:

12 subunidades cada uma com 2,7 g de monensina (equivalente a 2,9 g de monensina de sódio).
Tampa de orifício em polipropileno*.
Êmbolo em polipropileno*.
Corpo e aba em polipropileno*.
Mola de aço.

*Os componentes em polipropileno apresentam a cor amarelo-sol E110

3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispositivo intrarruminal de libertação contínua.

Um dispositivo intrarruminal cilíndrico em polipropileno de cor laranja, identificado com um número exclusivo, com abas, consistindo num núcleo que se apresenta como uma pilha de 12 subunidades.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécie(s)-alvo

Bovinos (vacas leiteiras e novilhas).

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Para a redução da incidência da cetose na vaca leiteira periparturiente/novilha em que se espera desenvolver cetose.

4.3 Contra-indicações

Não administrar a animais com peso corporal inferior a 300 kg.

4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo

A identificação de animais para tratamento deverá ser efectuada a critério do médico veterinário. Os fatores de risco podem incluir um historial de doenças relacionadas com deficiência energética, escala de condição corporal elevada e parto.

Em caso de regurgitação precoce, identifique o animal fazendo corresponder o número de ID do animal ao número presente no dispositivo intrarruminal e administre novamente utilizando um dispositivo intrarruminal que não esteja danificado.

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para utilização em animais

Mantenha os animais tratados num espaço fechado durante 1 hora após a administração para verificar se têm dificuldade em engolir ou se ocorre regurgitação. Se isto ocorrer, administre novamente o dispositivo intrarruminal, se não estiver danificado. Se estiver danificado, administre novamente a dose utilizando um novo dispositivo intrarruminal. Verifique continuamente os animais até 4 dias após a administração da dose para verificar se há sinais de alojamento do dispositivo intrarruminal no esófago.

Os sinais deste alojamento podem incluir inchaço que pode ser seguido de tosse, salivação, inapetência e mau estado geral.

Precauções especiais a adoptar pela pessoa que administra o medicamento aos animais

A exposição à substância ativa pode provocar uma reação alérgica em indivíduos suscetíveis. Pessoas com hipersensibilidade conhecida à monensina ou a qualquer um dos excipientes devem evitar o contacto com o medicamento veterinário.

Não comer, beber ou fumar durante o manuseamento do medicamento veterinário.

Utilizar luvas durante o manuseamento do dispositivo intrarruminal, incluindo durante a recuperação de um dispositivo intrarruminal regurgitado.

Remover as luvas e lavar as mãos e a pele exposta após o manuseamento dos dispositivos intrarruminais.

Outras precauções

Não permitir que cães, cavalos, outros equídeos ou pintadas tenham acesso a formulações que contenham monensina. O consumo do conteúdo dos dispositivos intrarruminais pode ser fatal nestas espécies.

4.6 Reacções adversas (frequência e gravidade)

Não existem.

4.7 Utilização durante a gestação, a lactação e a postura de ovos

Pode ser utilizado durante a gestação e a lactação.

4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Desconhecidas.

4.9 Posologia e via de administração

Via intrarruminal.

Um único dispositivo intrarruminal deverá ser administrado a uma vaca leiteira/novilha 3 a 4 semanas antes do parto esperado, utilizando uma ferramenta de administração adequada.

Kexxtone fornece uma dose média aproximada de 335 mg de monensina por dia durante aproximadamente 95 dias.

Seguir as instruções cuidadosamente.

É necessária uma contenção adequada do animal para administrar apropriadamente este dispositivo intrarruminal. Essa contenção deverá limitar o movimento para a frente e para trás e permitir que a cabeça do animal seja mantida na posição estendida para a frente sem pressão sobre o pescoço para evitar a asfixia.

1. Cada dispositivo intrarruminal possui um número individual ao longo do corpo do dispositivo. Este número deve ser gravado com o número de identificação correspondente do animal para que, no caso de um dispositivo intrarruminal ser regurgitado, o animal possa ser identificado.
2. Dobrar as abas para baixo ao longo do corpo do dispositivo intrarruminal e inserir o dispositivo intrarruminal numa ferramenta de administração adequada, a extremidade do orifício primeiro.
3. Conter o animal com a cabeça e o pescoço esticados para a frente. Agarrar no animal pelo canto da boca com uma mão. Introduza a ferramenta de administração na boca evitando os dentes frontais. Para evitar traumatismos e danos na faringe e no esófago, não utilizar força excessiva.
4. Inserir a ferramenta de administração para além da base da língua certificando-se de que evita os dentes molares. À medida que o animal engole, a ferramenta de administração irá mover-se facilmente sobre a base da língua. **NÃO UTILIZAR FORÇA EXCESSIVA.** Se encontrar resistência, retirar ligeiramente a ferramenta e repita o procedimento.
5. Certifique-se de que a cabeça da ferramenta de administração está para além da base da língua. Quando o animal engolir, ejecte o dispositivo intrarruminal da ferramenta de administração.

4.10 Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos), (se necessário)

A administração accidental de mais do que um dispositivo intrarruminal pode resultar em algumas reações adversas típicas da sobredosagem de monensina, incluindo diminuição do apetite, diarreia e letargia. Estas reações são, normalmente, transitórias. A mais elevada dose tolerada está, normalmente, entre 1 mg e 2 mg de monensina/kg de peso corporal.

4.11 Intervalo(s) de segurança

Carnes e vísceras: zero dias

Leite: zero dias

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos para o tratamento de acetonemia, Código ATCvet: *QA16QA06*

A monensina é um membro do grupo farmacoterapêutico de ionóforos poliéster, mais especificamente do subgrupo carboxílico. São o resultado dos produtos de fermentação natural produzidos pelos *Streptomyces cinnamomensis*.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A monensina liga-se a membranas de células bacterianas e interfere com a manutenção de gradientes de iões importantes na célula necessários para o transporte de nutrientes e para gerar força motriz protónica. A monensina é principalmente ativa contra bactérias Gram-positivas. As bactérias Gram-negativas têm membranas celulares exteriores complexas, resultando numa resistência inerente à ação dos ionóforos. Assim, o efeito final da monensina dentro do rúmen é deslocar a população microbiana, resultando numa diminuição das bactérias que produzem acetato e butirato e aumentando as bactérias

que produzem o propionato, o precursor gliconeogénico. Em resultado da alteração na população de bactérias no interior do rúmen, a eficiência do metabolismo energético é melhorada. Na vaca leiteira periparturiente, os efeitos positivos da monensina incluem uma redução de cetonas no sangue, um aumento da glicose no sangue e a redução da incidência de cetose.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O local de ação da monensina administrada por via intrarruminal é o trato gastrointestinal. A administração de monensina por via intrarruminal é seguida por um primeiro metabolismo extenso que resulta em baixas concentrações de monensina na circulação sistémica. Os metabolitos e o medicamento precursor são excretados na bÍlis.

Quando os comprimidos entram em contacto com o conteúdo do rúmen no orifício do dispositivo intrarruminal, forma-se um gel que é lentamente libertado do dispositivo intrarruminal. A monensina é libertada do dispositivo intrarruminal a uma dose média aproximada de 335 mg/dia.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Éster de sacarose e de ácidos gordos
Carbómero
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio
Sílica, coloidal anidra

Tampa de orifício em polipropileno*.
Êmbolo em polipropileno*.
Corpo e aba em polipropileno*.
Mola de aço.

*Os componentes em polipropileno apresentam a cor amarelo-sol E110

6.2 Incompatibilidades

Desconhecidas.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 2 anos

Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário: 6 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Manter a película bem fechada.

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

Bolsa de película de alumínio que contém 1, 3 ou 5 dispositivos intrarruminais.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de desperdícios derivados da utilização desses medicamentos

O medicamento veterinário não utilizado, os seus desperdícios ou dispositivos intrarruminais regurgitadas descobertas após a administração da dose devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eli Lilly and Company Limited
Elanco Animal Health
Priestley Road
Basingstoke
Hampshire RG24 9NL
United Kingdom

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

DD/MM/AAAA

10 DATA DA REVISÃO DO TEXTO

MM/AAAA

Encontram-se disponíveis informações detalhadas sobre este medicamento veterinário no *website* da Agência Europeia do Medicamento <http://www.ema.europa.eu/>.

PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTO E/OU UTILIZAÇÃO

Não aplicável.