

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**UTILIZAÇÃO DE DIETAS ANIÔNICAS COMO PREVENÇÃO DE  
HIPOCALCEMIA EM VACAS DE LEITE**

**Daniel Jonas Storck**

**PORTO ALEGRE**

**2013/1**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**UTILIZAÇÃO DE DIETAS ANIÔNICAS COMO PREVENÇÃO DE  
HIPOCALCEMIA EM VACAS DE LEITE**

**Autor: Daniel Jonas Storck**

**Orientador: Jorge José Bangel Jr.**

**Monografia apresentada à Faculdade de  
Veterinária como requisito parcial para a  
obtenção da Graduação em Medicina  
Veterinária**

**PORTO ALEGRE**

**2013/1**

## **DEDICATÓRIA**

Agradeço à minha família, em especial aos meus pais, Clair e Paulo, pelo amor incondicional, pela dedicação e ao apoio nas minhas escolhas.

Aos professores pelos ensinamentos, aos profissionais pelas oportunidades de estágio e aprendizado prático, e em especial ao excelente professor e profissional Jorge José Bangel Júnior por contribuir de forma tão intensa para a minha formação.

Agradeço também aos amigos, principalmente as amizades feitas durante a faculdade, por termos dividido momentos de alegria e somado forças em momentos difíceis.

## RESUMO

Durante o período pós-parto, as vacas de leite têm um elevado risco de desenvolver doenças metabólicas que prejudicam a produção de leite e desempenho reprodutivo subsequente. Muitas dessas doenças são resultados do manejo nutricional inadequado durante o período seco. Pelo fato das vacas secas não contribuírem para a produção de leite, muitos produtores ignoram esses animais, e as suas necessidades nutricionais são comprometidas. Veterinários devem convencer os produtores de leite que o período seco é uma fase preparatória para a próxima lactação e que vacas secas são um investimento para a próxima lactação. Vacas de leite do período de transição do pré-parto devem ser manejadas e alimentadas para que no dia do parto e início da lactação as vacas estejam fisiologicamente preparadas para fazer os ajustes necessários nas demandas de cálcio e energia. A hipocalcemia ocorre mais comumente neste período e pode levar a uma redução no consumo de matéria seca (CMS) depois do parto, maior risco de doenças secundárias, diminuição da produção de leite e redução da fertilidade. Portanto, este trabalho tem o objetivo de analisar as estratégias de controle da hipocalcemia puerperal, enfatizando aspectos do manejo nutricional, com base na literatura sobre o assunto.

**Palavras-chaves:** hipocalcemia, balanço cátio-aniônico (BCA), sais aniônicos, vacas de leite.

## **ABSTRACT**

*During the postpartum period, dairy cows are at a high risk to develop metabolic diseases that impair milk production and subsequent reproductive performance. Many of these diseases are the result of improper nutritional management during the dry period. Because dry cows not contribute to the milk check, many producers ignore these animals, and their nutritional needs are compromised. Veterinarians must convince dairy producers that the dry period is a preparatory phase for the next lactation and that dry cows are considered an investment for the next lactation. Prepartum transition dairy cows should be managed and fed so that at parturition and initiation of lactation, the cow is physiologically prepared to make the necessary adjustments to calcium and energy demands. The hypocalcemia must commonly occurs during this period and may lead to decrease dry matter intake (DMI) after calving, increased risk of secondary diseases, decreased milk production, and decreased fertility. Therefore, this work has the objective to analyze puerperal hypocalcemia control strategies, stressing nutritional and manage aspects, based on literature in the subject.*

**Key-words:** *Hypocalcemia, Dietary cation anion difference (DCAD), Anionic salts, Dairy cows.*

## LISTA DE ABREVIATURAS

**AGL** = Ácidos graxos livres  
**BCA** = Balanço cátio-aniônico  
**BHBA** = Beta-hidroxiacetato  
**bpm** = Batimentos por minuto  
**Ca** = Cálcio  
**CaCl<sub>2</sub>** = Cloreto de cálcio  
**CaSO<sub>4</sub>** = Sulfato de cálcio  
**Cl** = Cloro  
**CMS** = Consumo de matéria seca  
**Cu** = Cobre  
**DA** = Deslocamento de abomaso  
**dL** = Decilitro  
**ECC** = Escore da condição corporal  
**FDN** = Fibra em detergente neutro  
**g** = Grama  
**IV** = Intravenosa  
**kg** = Quilograma  
**P** = Fósforo  
**pH** = Potencial de hidrogênio  
**PTH** = Paratormônio  
**L** = Litro  
**K** = Potássio  
**mEq** = Miliequivalentes  
**mg** = Miligrama  
**Mg** = Magnésio  
**MgSO<sub>4</sub>** = Sulfato de magnésio  
**mmol** = Milimolares  
**MS** = Matéria seca  
**NRC** = National research council  
**SC** = Subcutânea  
**Se** = Selênio  
**UI** = Unidades internacionais

**°C** = Graus célsius

**µg** = Microgramas

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>ETIOPATOGENIA</b>	<b>10</b>
<b>2.1</b>	<b>Hipocalcemia</b>	<b>10</b>
<b>3</b>	<b>SINTOMATOLOGIA CLÍNICA</b>	<b>12</b>
<b>3.1</b>	<b>Primeiro estágio</b>	<b>12</b>
<b>3.2</b>	<b>Segundo estágio</b>	<b>12</b>
<b>3.3</b>	<b>Terceiro estágio</b>	<b>12</b>
<b>4</b>	<b>INFLUÊNCIA DA HIPOCALCEMIA</b>	<b>14</b>
<b>4.1</b>	<b>Vaca caída</b>	<b>14</b>
<b>4.2</b>	<b>Retenção de placenta</b>	<b>14</b>
<b>4.3</b>	<b>Metrite</b>	<b>14</b>
<b>4.4</b>	<b>Cetose</b>	<b>14</b>
<b>4.5</b>	<b>Deslocamento de abomaso</b>	<b>14</b>
<b>4.6</b>	<b>Prolapso uterino</b>	<b>15</b>
<b>4.7</b>	<b>Mastite</b>	<b>15</b>
<b>5</b>	<b>FATORES DE RISCO</b>	<b>17</b>
<b>6</b>	<b>TRATAMENTO</b>	<b>18</b>
<b>6.1</b>	<b>Via Intravenosa</b>	<b>18</b>
<b>6.2</b>	<b>Via Subcutânea</b>	<b>18</b>
<b>6.3</b>	<b>Via oral</b>	<b>18</b>
<b>6.4</b>	<b>Via intramuscular</b>	<b>19</b>
<b>7</b>	<b>PREVENÇÃO</b>	<b>20</b>
<b>7.1</b>	<b>Dietas deficientes em cálcio</b>	<b>20</b>
<b>7.2</b>	<b>Balço cátió-aniônico</b>	<b>21</b>
<b>7.3</b>	<b>Cálcio oral</b>	<b>24</b>
<b>7.4</b>	<b>Vitamina D e análogos</b>	<b>25</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>27</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>28</b>



## 1 INTRODUÇÃO

O período de transição em vacas leiteiras abrange as três semanas antes do parto e as três semanas após o parto (GRUMMER, 1995). Este período é caracterizado por importantes mudanças endócrinas e metabólicas, sendo que nas últimas semanas de lactação o consumo de matéria seca (CMS) decai drasticamente, com o menor nível de ingestão no parto. O parto e o início da lactação impõem alterações nas concentrações de cálcio e no balanço energético, sendo a imunossupressão algo comum. Isso pode predispor a doenças tais como febre do leite, distocia, retenção de placenta, metrite, mastite, cetose e deslocamento de abomaso (GOFF; HORST, 1997). Muitas destas doenças puerperais estão intimamente relacionadas à hipocalcemia. Ao parto ou próximo dele, a maioria das vacas teve algum nível de hipocalcemia (HORST *et al.*, 1997), a qual pode ou não se manifestar com sintomas clínicos. Apesar da hipocalcemia clínica ser um grande problema em vacas leiteiras e causar perdas econômicas (KELTON; LISSEMORE; MARTIN, 1998), a doença subclínica é a que causa os maiores danos e prejuízos (MARTINEZ *et al.*, 2012). A hipocalcemia subclínica causa redução no consumo de alimento, falta de motilidade do rúmen e intestinos, baixa produtividade e aumenta a susceptibilidade a outras doenças metabólicas e infecciosas (GOFF, 2008).

A produção de colostro e o início da lactação em vacas leiteiras causam uma demanda súbita por Ca, sendo que esta excede em várias vezes as concentrações sanguíneas, devendo os metabolismos homeostáticos estar ativos para suprir esta perda e manter os níveis plasmáticos durante este período (GOFF, 2008). A concentração sanguínea de Ca é dependente do consumo e absorção intestinal, e da reabsorção de Ca do tecido ósseo e do filtrado glomerular, sendo que todos estes processos são regulados por três hormônios, o paratormônio (PTH), a calcitonina e a Vitamina D<sub>3</sub> (SANTOS, 2011). Um método de ativação dos mecanismos reguladores da homeostase do Ca durante os últimos dias de gestação é a utilização de dietas com Balanço Cátio-Aniônico (BCA) negativo para prevenção da febre do leite, ou seja, uma dieta rica em ânions forte, mais conhecida como “alimentação de sais aniônicos” (WILKENS *et al.*, 2012).

A incidência da febre do leite foi relatada em 5-7% (DEGARIS; LEAN, 2008; GOFF, 2008; MULLIGAN; DOHERTY, 2008), sendo que dados mais recentes indicam que a incidência diminuiu para uma média de 2,4%, provavelmente por causa do aumento da adoção de arraçamento com sais acidogênicos em dietas pré-parto (MARTINEZ *et al.*, 2012). No entanto, apesar da aplicação de formulações acidogênicas de dietas pré-parto, a

prevalência de hipocalcemia subclínica permanece a 25 e 47% para primíparas e múltíparas, respectivamente (REINHARDT *et al.*, 2011).

Esta monografia tem como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre as mudanças ocorridas em torno do parto relacionadas à hipocalcemia e avaliar métodos de manejo nutricional para vacas no período pré-parto, tendo como objetivo reduzir a incidência de distúrbios metabólicos na nova lactação.

## 2 ETIOPATOGENIA

### 2.1 Hipocalcemia

A hipocalcemia, doença metabólica também conhecida como febre do leite ou vitar, paresia puerperal ou da parturiente e eclampsia, é um distúrbio metabólico não febril e caracterizado pela depressão dos níveis plasmáticos de cálcio ionizado. Foi descoberta pela primeira vez na Alemanha em 1793 e, até recentemente, sua etiologia e fatores predisponentes não estavam totalmente caracterizados. Ela ocorre geralmente ocorre logo nas primeiras 12 a 24 horas após o parto e é caracterizada por drástica queda nos níveis plasmáticos de Ca e Ca ionizável ( $\text{Ca}^{2+}$ ), o que causa progressiva disfunção neuromuscular com paralisia flácida, colapso circulatório, depressão e até morte se o animal não for tratado a tempo (SANTOS, 2011).

A concentração plasmática de Ca é normalmente mantida entre 2,1 e 2,6 mmol/L (8,5-10,4 mg/dL). A maioria das vacas de leite apresenta certo nível de hipocalcemia subclínica devido ao desequilíbrio do cálcio, apresentando valores inferiores a 1,8 mmol/L (7,5 mg/dL) nas primeiras 24 horas após o parto. Em alguns animais a hipocalcemia é mais severa, chegando a níveis inferiores a 1,25 mmol/L (5 mg/dL), acarretando em disfunção neuromuscular. A perda progressiva das funções musculares, colapso circulatório, e depressão de consciência, são manifestações da hipocalcemia clínica. Sem tratamento, os níveis podem continuar declinando até 0,5 mmol/L (2 mg/dL), o que se torna incompatível com a vida. Os níveis de fósforo tende a estar baixos e de magnésio aumentados no quadro de hipocalcemia, sendo que a hipofosfatemia contribui para manifestação dos sinais clínicos. No entanto, pode coexistir hipomagnesemia com a hipocalcemia (RADOSTITIS *et al.*, 2007).

Com o início da lactação, as exigências de cálcio aumentam drasticamente. A concentração de Ca no colostro é quase duas vezes superior a concentração do leite. Logo após o parto, uma vaca produzindo 10 kg de colostro por ordenha irá secretar cerca de 23 g de Ca, o que representa oito a dez vezes a quantidade total de Ca no compartimento vascular de uma vaca de 600 kg. Para que o equilíbrio entre excreção de Ca no colostro e leite e as concentrações séricas de Ca sejam mantidas, a vaca de leite tem que mobilizar Ca do tecido ósseo e aumentar a sua absorção intestinal. Considerando tais mudanças, uma vaca de leite produzindo cerca de 10 kg de colostro em sua primeira ordenha teria suas exigências de Ca absorvível aumentadas de 20 g/dia (período seco) para cerca de 43 g/dia. Essa súbita demanda

por Ca faz com que a grande maioria das vacas de leite passe por períodos de hipocalcemia subclínica (SANTOS, 2011).

Quando a concentração de  $\text{Ca}^{2+}$  no sangue diminui, como normalmente ocorre durante o início da lactação, os receptores sensíveis a  $\text{Ca}^{2+}$  nas células *Chief* da paratireóide são ativados e estimulam a liberação de PTH já formado e estocado nas células, ou aumentam a síntese caso a concentração plasmática de Ca não seja reestabelecida. Os mesmos receptores são responsivos a alterações nas concentrações de  $\text{Mg}^{2+}$  no sangue. Uma vez liberado, o PTH irá agir em seus receptores nas células renais e estimular a síntese de  $1,25(\text{OH})_2$  colecalciferol (Vitamina  $\text{D}_3$  ativa), o qual deverá aumentar a absorção intestinal e reabsorção renal de Ca. Além disso, o PTH age em seus receptores nos osteoblastos que, depois de ativados, expõem a matriz mineral do tecido ósseo aos osteoclastos que promovem a reabsorção óssea e liberação dos minerais como Ca, P e Mg que fazem parte da hidroxiapatia (SANTOS, 2011).

A hipocalcemia ocorre ainda que as funções da paratireóide e vitamina  $\text{D}_3$  estejam adequadas, pois o mecanismo de resposta ao estímulo endócrino (através da absorção intestinal e reabsorção óssea) exigem cerca de 48 horas para aumentar os níveis plasmáticos de cálcio (RADOSTITIS *et al.*, 2007).

### 3 SINTOMATOLOGIA CLÍNICA

Três estágios da febre do leite são comumente conhecidos e descritos.

#### 3.1 Primeiro estágio

No primeiro estágio, a vaca ainda se encontra em estação. Esta é também a breve fase de excitação e tetania com hipersensibilidade e tremor muscular da cabeça e dos membros. O animal reluta em movimentar-se e não se alimenta. Pode haver movimentos ligeiros da cabeça, protrusão da língua e ranger de dentes. A temperatura retal é normal ou ligeiramente acima do normal. Rigidez dos membros posteriores é aparente, o animal tem ataxia e cai facilmente. Observações cuidadosas de proprietários e veterinários tem relatado um estágio anterior ao primeiro, caracterizado por anorexia, diminuição da produção leiteira, estase ruminal, poucas fezes e temperatura, frequência cardíaca e respiratória normais. Animais afetados podem ficar neste estágio por horas (RADOSTITIS *et al.*, 2007).

#### 3.2 Segundo estágio

A segunda fase caracterizada por prostração, apatia e decúbito esternal, geralmente com torção lateral do pescoço e a cabeça voltada para o flanco. Com a aproximação, algumas destas vacas abrem a boca, esticam o pescoço e a cabeça e provocam protrusão da língua, o que pode ser a expressão de apreensão e medo de um animal incapaz de se levantar. A pele e as extremidades encontram-se frias, o focinho seco, a temperatura retal subnormal (36 a 38 °C), batimentos cardíacos aumentados (80 bpm), porém menos audíveis devido à diminuição da intensidade. A ausência de movimentos ruminais é observada e a estase ruminal pode levar a um timpanismo secundário. Há relaxamento do esfíncter e perda do reflexo anal, constipação, podendo ocorrer ainda prolapso uterino (OETZEL; GOFF, 2011; RADOSTITIS *et al.*, 2007).

#### 3.3 Terceiro estágio

O terceiro estágio é caracterizado por decúbito lateral. A vaca geralmente está em estado de coma, com flacidez completa dos membros e não consegue reassumir o estado de decúbito esternal por conta própria. Em geral, a depressão da temperatura e do sistema

cardiovascular é mais acentuada. Os sons cardíacos são praticamente inaudíveis e a frequência cardíaca aumentada a 120 bpm. Timpanismo é geralmente causado pelo decúbito lateral, podendo aspiração de suco ruminal. Sem tratamento, a maioria dos animais morre devido a choque em um estado de colapso total ou por pneumonia por aspiração (OETZEL; GOFF, 2011; RADOSTITIS *et al.*, 2007).

## **4 INFLUÊNCIA DA HIPOCALCEMIA**

### **4.1 Vaca caída**

A síndrome da vaca caída está associada à complicação da febre do leite, tendo como fator de risco o atraso no tratamento, onde o animal permanece em decúbito prolongado e não responde a medicação. Decúbito prolongado depois do tratamento para febre do leite (mais de 4-6 horas) resulta em necrose isquêmica devido à obstrução do suprimento sanguíneo, especialmente em vacas pesada que permanecem deitadas sobre um membro durante um longo período (OETZEL; GOFF, 2011; RADOSTITIS *et al.*, 2007).

### **4.2 Retenção de placenta**

Uma grande quantidade de evidências epidemiológicas que existe ligações febre do leite com um aumento da incidência de membranas fetais retidos (CURTIS *et al.*, 1983). Presumivelmente, a hipocalcemia impede as contrações uterinas necessárias para a expulsão da placenta (GOFF, 1999).

### **4.3 Metrite**

A alta demanda de Ca para a produção de leite é muitas vezes associada a hipocalcemia em vacas leiteiras. Isso pode afetar a quantidade de liberação do cálcio armazenado dentro do retículo endoplasmático de células do sistema imunológico, assim, prejudicando a resposta à estimulação de células do sistema imunológico de bovinos (KIMURA; REINHARDT; GOFF, 2006), predispondo a infecções uterinas.

### **4.4 Cetose**

A hipocalcemia interfere na secreção de insulina, diminuindo a utilização da glicose pelos tecidos. Devido a isto, a utilização de glicose será reduzida e ficará elevando a mobilização de lipídios após o parto, aumentando o risco de cetose (GOFF; HORST, 1997).

### **4.5 Deslocamento de abomaso**

A hipocalcemia tem sido associada com deslocamento de abomaso e redução na contração do rúmen. Vacas que tiveram deslocamento de abomaso apresentaram uma baixa concentração de cálcio sanguíneo precedente ao deslocamento. Vacas afetadas com hipocalcemia sem paresia ( $\text{Ca total} < 8 \text{ mg/ml}$ ) foram 4,8 vezes mais propensas a desenvolver deslocamento de abomaso para a esquerda. Em ovelhas se demonstrou uma causa e efeito real relacionado com a hipocalcemia e a contração da musculatura lisa do rúmen, sendo que as contrações cessaram depois que foram observados os sinais clínicos de hipocalcemia e que a disfunção ruminal pode ocorrer substancialmente depois dos sinais clínicos de hipocalcemia. Comparação entre a concentração total de cálcio sérico de vacas diagnosticadas com deslocamento ou torção de abomaso com vacas que foram afetadas do mesmo rebanho mostrou que ocorreu hipocalcemia em dois terços das vacas com deslocamento ou torção de abomaso, sugerindo que a administração de cálcio no momento de correção da condição pode ser benéfica (RISCO, 2009).

Elevadas concentrações de AGL uma semana antes e uma semana depois do parto, aumento da concentração de BHBA e baixas concentrações de cálcio uma semana pós-parto, estão associadas com o aumento de risco de DA (CHAPINAL *et al.*, 2011).

#### **4.6 Prolapso uterino**

A redução da concentração de cálcio sanguíneo pode afetar a função normal do útero, rúmen e abomaso, sem chegar a causar decúbito e a impossibilidade do animal se levantar. Essa condição tem sido referida como hipocalcemia subclínica e tem sido associada com varias desordens no período do parto. Em um estudo se observou que a apresentação de hipocalcemia sem paresia foi mais comum em vacas afetadas com prolapso uterino que as vacas controle. O prolapso uterino foi relacionado com atonia uterina, diminuição na involução da cérvis e pressão abdominal contínua em período pós-parto inicial. A hipocalcemia pós-parto tem sido demonstrada pela diminuição da involução da cérvis e como causa da inércia uterina. No estudo mencionado anteriormente não houve diferenças nas concentrações do cálcio sérico entre as vacas de primeiro parto que representaram prolapso e o grupo controle. Isto suporta o achado clinico de que as vacas primíparas raramente apresentam febre do leite (RISCO, 2009).

#### **4.7 Mastite**



No parto, a maioria das vacas leiteiras é afetada por hipocalcemia (algumas ao ponto de desenvolver febre do leite), interferindo na contração da musculatura lisa do esfíncter do teto depois da ordenha (GOFF; HORST, 1997), possibilitando a entrada de patógenos ambientais (GOFF; KIMURA, 2002b). A hipocalcemia causa diminuição nas reservas de cálcio intracelular das células mononucleares periféricas do sistema imune, sendo que com a menor liberação de cálcio a sinalização de ativação das células imunitárias fica comprometida, assim como a resposta imune da glândula mamária (KIMURA; REINHARDT; GOFF, 2006). Vacas que sofreram com febre do leite tem uma probabilidade 8,1 vezes maior de desenvolver mastite que vacas que não sofreram com a doença (GOFF; KIMURA, 2002a). No entanto vacas subclínicamente hipocalcêmicas podem ter aumentos de 5-7 vezes na concentração do cortisol plasmático no dia de parto, e em casos clínicos de hipocalcemia as concentrações de cortisol no plasma são dez a 15 vezes maior do que a concentração no pré-parto (HORST; JORGENSEN, 1982). O cortisol é geralmente considerado um poderoso agente de supressão imunológica e provavelmente agrava a supressão imunológica normalmente observada no período peri-parto (GOFF; KIMURA, 2002b).

## 5 FATORES DE RISCO

Raça, idade e nível de produção de leite são importantes fatores de risco para febre do leite em rebanhos leiteiros. Raças como *Jersey* e *Guernsey* são mais susceptíveis a desenvolver hipocalcemia, sendo que a raça Holandesa e a Pardo Suíço são moderadamente susceptíveis, e raças como *Ayrshire* e *Shorthorn* leiteiro são menos susceptíveis (OETZEL; GOFF, 2011). A hipocalcemia pós-parto tem correlação com a idade, tornando-se marcante da terceira até a sétima lactação, sendo que a ocorrência na primeira lactação é incomum (RADOSTITIS *et al.*, 2007). Esse aumento de risco é associado com a diminuição da capacidade para mobilização de cálcio dos ossos e uma possível redução do número de receptores de 1,25 di-hidrocolecalciferol ( $1,25 (OH)_2 D_3$ ) no intestino (GOFF *et al.*, 1989), e pelo aumento na produção de colostro.

Vacas com escore da condição corporal elevado  $ECC > 3,5$  (em escala de 1,0 a 5,0), no período do parto, são mais propensas a desenvolver hipocalcemia. A probabilidade de uma vaca sucumbir à febre do leite foi de 13% e 30% maior para vacas de leite que ao parto tem  $ECC < 2,5$  e  $ECC > 3,5$ , respectivamente, em comparação com um parto com  $ECC = 3,0$ . A relação entre vacas gordas ao parto e a febre do leite é provavelmente um resultado da diminuição do CMS no pós-parto de vacas com excessivo  $ECC (> 3,5)$ , e um aumento da produção de leite suportada pelo catabolismo das reservas corporais (ROCHE *et al.*, 2009).

Vacas normocalcêmicas têm melhor controle sobre o balanço energético, quando comparadas com vacas com hipocalcemia subclínica (REINHADT *et al.*, 2011).

## **6 TRATAMENTO**

### **6.1 Via Intravenosa**

O tratamento da hipocalcemia é bastante efetivo e a infusão intravenosa de uma solução com 10 g de Ca na forma de borogluconato de cálcio restabelece as concentrações sanguíneas de cálcio por três a quatro horas, o que é suficiente para que a vaca sobreviva, e cerca de 70 a 80% delas se recuperam. A indicação é que seja administrado cerca de 1,5 g de cálcio na forma e borogluconato para cada 100 kg de peso vivo. De qualquer maneira, em três a quatro horas após a administração de 10 g de Ca para uma vaca adulta, as concentrações sanguíneas caem abaixo de 8,5 mg/dL na maior parte dos animais afetados. Em 20 a 30% dos casos haverá necessidade de um novo tratamento seis a oito horas após o inicial. É importante lembrar que os 10 g de cálcio administrados via intravenosa são equivalentes a três a quatro vezes a quantidade total de cálcio intravascular de uma vaca sem hipocalcemia. Portanto, é prudente diluir a solução e administrá-la vagarosamente, já que a hipercalcemia leva a parada cardíaca e morte súbita (SANTOS, 2011).

### **6.2 Via Subcutânea**

Injeção subcutânea de borogluconato de cálcio imediatamente após o parto pode ser útil, como uma fonte de depósito de cálcio, para estabilização sanguínea de Ca e provavelmente de P durante as primeiras horas pós-parto (MOHEBBI-FANI; AZADNIA, 2012). A administração subcutânea de borogluconato de cálcio reduz a chance de hipercalcemia, mas não apresenta vantagem alguma para prolongar o período de restabelecimento das concentrações sanguíneas de cálcio (SANTOS, 2011).

### **6.3 Via oral**

Para prolongar o restabelecimento de das concentrações sanguíneas de Ca pode-se administrar concomitantemente com a solução IV, soluções orais de Ca, como o cloreto de cálcio ou o propionato de cálcio. O cloreto de Ca tem a vantagem de, além de fornecer Ca, causar uma pequena acidose metabólica, o que é benéfico para a atividade do PTH. No entanto, deve ser limitado o seu fornecimento a não mais que 200 g/dia do sal na forma anidra (34% Ca, 61% Cl) ou 250 g/dia na forma di-hidratada (28% Ca, 49% Cl) por causa do risco

de acidose metabólica não compensável. Além disso, deve-se tomar cuidado com o cloreto de Ca, pois é irritante para as mucosas. Por outro lado, o propionato de Ca (20% Ca), além de fornecer este mineral, também fornece à vaca um precursor de gliconeogênese, o que ajuda a combater a cetose. A administração oral de altas doses de Ca facilita a absorção intestinal via paracelular, ou seja, por difusão passiva, o que pode ser benéfico quando o processo de absorção ativa mediado pelo PTH pode estar comprometido. Deve-se ter em mente que dosagens excessivas de Ca podem causar intoxicação e isso foi demonstrado com doses orais de mais de 250 g de cálcio na forma de propionato, que da mesma forma que a via IV, pode causar arritmia cardíaca e morte súbita (SANTOS, 2011).

#### **6.4 Via intramuscular**

Preparações de cálcio para administração intramuscular também estão disponíveis (levulinato de Ca e lactato de Ca). A maioria destas preparações devem ser limitadas a 0,5-1,0 g de Ca por local de injeção para evitar a necrose do tecido. Para obter uma dose eficaz de Ca no animal com hipocalcemia clínica pode, portanto, requerem seis a dez injeções em diferentes pontos de aplicação. Isso pode afetar muito a qualidade da carne no local da injeção e, portanto, ter caído em desuso (GOFF, 2008).

## 7 PREVENÇÃO

A maioria dos casos de doenças metabólicas e infecciosas ocorre durante o período de transição próximo ao parto, e muito do esforço durante este tempo é destinado à prevenção destas doenças (ROCHE *et al.*, 2013). Sendo assim, a prevenção da hipocalcemia se baseia em dois métodos principais. O primeiro é o uso de dietas deficientes em Ca, as quais estimulam a secreção e atividade do PTH. O segundo método, de mais fácil implementação e também mais efetivo no controle da hipocalcemia é a manipulação do balanço cátio-aniônico da dieta que influencia a atividade do PTH e, portanto, o mecanismo de absorção ativa de Ca. Um terceiro método é o uso de suplementos ricos em Ca que aumentam a taxa de absorção paracelular e, portanto, menos dependente das ações do PTH. No entanto, este último se enquadra mais como um tratamento profilático que necessariamente prevenção (SANTOS, 2011). Outro método de controle é a administração de vitamina D e análogos.

### 7.1 Dietas deficientes em cálcio

Dietas deficientes que resultam em balanço negativo de Ca reduzem a concentração sanguínea de Ca, o que estimula a secreção de PTH. Essas dietas resultam em maiores concentrações de PTH que, por sua vez, estimula a reabsorção óssea por ativação dos osteoclastos. Além do aumento da remodelagem óssea, a absorção intestinal de Ca é também ativada em razão da síntese de Vitamina D<sub>3</sub> estimulada pelo PTH. Portanto, uma vez que a lactação se inicie e a vaca consuma uma dieta com alta concentração de Ca, não só o mecanismo de reabsorção óssea, mas também a capacidade das células intestinais em absorver devem estar ativa e assim evitar a hipocalcemia (SANTOS, 2011). Entretanto, dietas deficientes em Ca devem promover menos que 20 g/dia de cálcio absorvível, alimentadas nos últimos 14 dias de gestação, seguidas com dietas pós-parto com altas concentrações de Ca. (HORST *et al.*, 1997). Tais dietas são de difícil formulação, já que muitos ingredientes utilizados contêm quantidades consideráveis deste mineral. Ingredientes como alfafa, polpa cítrica, melão, sabão de Ca como fonte de gordura, farinha de peixe, polpa de beterraba, entre outros, não poderiam ser utilizados já que contêm alta concentração de Ca (SANTOS, 2011).

Para uma vaca que consome ao redor de 12 kg de matéria seca nas últimas duas semanas de gestação, e cuja composição básica seja silagem de milho, milho grão e farelo de soja, a concentração de cálcio nessa dieta será de aproximadamente 0,25 a 0,30%, sendo que

60 a 70% seriam considerado absorvível. O interessante é que dietas com baixa concentração de K e, provavelmente, um balanço cátio-aniônico relativamente baixo ou mesmo próximo de zero. A menos que a vaca esteja deficiente em Ca nas últimas semanas de gestação, a concentração de Ca na dieta terá pequenas influências na prevenção da hipocalcemia (SANTOS, 2011).

Outra forma de diminuir cálcio na dieta é adição de substâncias como zeolita (partículas de alumínio silicato) para sequestrar cálcio da dieta de modo a restringir a sua absorção. Devido a grande quantidade a ser ingerida, aproximadamente 0,5 kg/dia, e o possível sequestro de outros minerais, inviabiliza seu uso (GOFF, 2006; OETZEL; GOFF, 2011).

## 7.2 Balanço cátio-aniônico

Hipocalcemia subclínica ( $< 7,5$  mg/dL) afeta aproximadamente 50% de todas as vacas leiteiras adultas que vem de uma dieta pré-parto sem o uso de sais aniônicos ou 30% dos animais que vem de uma dietas pré-parto com sais aniônicos (MELENDEZ *et al.*, 2002). Martinez *et al.* (2012) indica que a incidência da hipocalcemia clínica ( $< 5$  mg/dL), que afetava em média 5% das vacas, diminuiu para uma média de 2,4%, provavelmente por causa do aumento da adoção de arraçoamento com sais acidogênicos em dietas pré-parto.

O conceito de balanço cátio-aniônico (BCA) é utilizado na nutrição de vacas de leite, especialmente durante as últimas semanas do período seco, com o intuito de alterar o metabolismo de cálcio e prevenir a ocorrência de hipocalcemia subclínica. A grande atenção dada ao balanço de íons na dieta de vacas pré e pós-parto é devida a sua influencia nos níveis séricos de Ca e desempenho animal (SANTOS, 2011). O efeito de dietas em balanço ácido-base é mais importante em controlar febre do leite que a dietas que controlam a ingestão de cálcio. Dietas pré-parto que induzem uma acidose no animal reduzem o risco de hipocalcemia clínica, ao passo que dietas que provocam uma alcalose tende aumentar o risco (OETZEL; GOFF, 2011).

O potencial da dieta em causar alcalose ou acidose pode ser estimado calculando a diferença entre cátions (carga positiva) e ânions (carga negativa) da dieta. Íons inorgânicos que são altamente dissociativos em solução aquosa e absorvidos através do intestino para o sangue influenciam o status ácido-base. Importantes cátions da dieta são sódio (Na), potássio (K), cálcio (Ca), e magnésio (Mg); Importantes ânions da dieta são cloro (Cl), enxofre (S), e fósforo (P) (OETZEL; GOFF, 2011). Segundo Santos (2011) qualquer mineral com carga

positiva ou negativa pode afetar o balanço cátio-aniônico, porém aqueles que apresentam maior concentração de cargas em mEq (maior peso atômico associado à menor valência) são os que mais influenciam esse balanço. Dentre os íons fortes, o  $\text{Na}^+$  e o  $\text{K}^+$  são os principais cátions e o S ( $\text{S}^{2-}$  na forma de sulfato) e o  $\text{Cl}^-$  são os principais ânions. Outros minerais como  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  e P ( $\text{P}_3^-$  na forma de fosfato) também podem influenciar no BCA, mas por causa suas menores taxas de absorção, eles não são considerados nas equações para cálculo do BCA da dieta.

Existem vários métodos de calcular o BCA de uma dieta, sendo que a mais comum é pela Equação 1:  $\text{BCA (mEq/kg)} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{S}^{2-})$ . Essa fórmula assume que a absorção (biodisponibilidade) do Na, K, Cl, e S são iguais, o que não é correto. Entretanto, esta fórmula funciona relativamente bem no cálculo do BCA na formulação de dietas para a prevenção de hipocalcemia clínica e subclínica (SANTOS, 2011), sendo esta a mais simples e amplamente usada por veterinários nutricionistas, e pesquisadores (SANTOS; SANTOS, 1998). A Equação 2:  $\text{BCA (mEq/kg)} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + 0,6 \text{ S}^{2-})$ , desconsidera os íons com baixa absorção, mas inclui um fator 0,6 ao S devido a sua menor digestibilidade (pouco absorvido e convertido, em parte, em gás sulfídrico no rúmen) que os outros íons fortes (SANTOS, 2011). Já a Equação 3:  $\text{BCA (mEq/kg)} = (\text{Na} + \text{K} + 0,2 \text{ Ca} + 0,16 \text{ Mg}) - (\text{Cl} + 0,6 \text{ S} + 0,68 \text{ P})$ , leva em conta a biodisponibilidade de todos os íons potencialmente fortes. Teoricamente ela deveria ser a mais precisa, e por ser uma equação relativamente nova, ainda é pouco aplicada (OETZEL; GOFF, 2011).

A diferença entre absorção de mEq de cátions e ânions da dieta determinam o pH dos fluidos corporais. Como as células tendem a manter eletroneutralidade, toda vez que mais mEq de cátions são absorvidos, há um aumento na retenção de  $\text{HCO}_3^-$  e, conseqüentemente, um aumento no pH do sangue. Por outro lado, quando a absorção de mEq de ânions supera a de cátions, há aumento na retenção de  $\text{H}^+$ , resultando em uma pequena acidose metabólica. É por isso que ruminantes têm um pH urinário alcalino (8,0 a 8,5), em consequência do maior consumo de cátions na forma de  $\text{K}^+$  proveniente das forragens (SANTOS, 2011). Normalmente as dietas tratadas para vacas secas tem um BCA entre +50 a +250 mEq/kg de MS. Nos ingredientes de uma dieta, potássio é o mais variável dos íons na equação de BCA, e é geralmente o determinante mais importante do BCA (GOFF, 1999). Um bom primeiro passo para formulação de uma dieta com BCA negativo é reduzir o potássio para 1,5% da MS da dieta (OETZEL; GOFF, 2011).

Fontes de ânions comumente usadas são: cloreto de cálcio, cloreto de amônia, sulfato de magnésio, sulfato de amônia e sulfato de cálcio. Sais aniônicos podem ser pouco palatáveis

e sempre são acompanhados por um cátion que, dependendo de sua taxa de absorção, poderá causar alguns efeitos contrários ao dos ânions (GOFF; HORST, 1997). Níveis de enxofre na dieta total não devem ultrapassar 0,45%, pois o excesso de enxofre pode afetar a absorção de Se e de Cu (NRC, 2001). O nível de cálcio na dieta final deve ser inferior a 1,5% (120 a 140 g Ca/dia). Quando os níveis de S e Ca já atingiram os valores acima, deve-se então utilizar o cloreto de amônio para reduzir o BCA da dieta até o valor desejado. (SANTOS; SANTOS, 1998).

O cloreto de cálcio ( $\text{CaCl}_2$ ) tem o maior impacto sobre BCA no sangue e na urina e o sulfato de magnésio ( $\text{MgSO}_4$ ) tem o impacto mais fraco. Ao utilizar sais aniônicos para a prevenção de hipocalcemia, os sais com os maiores efeitos estão preferidos. Após minimizar a concentração de potássio o tanto quanto possível,  $\text{CaCl}_2$  é a primeira escolha devido aos seus fortes efeitos acidificantes. A concentração máxima de cloreto (8 g/kg de MS) na dieta deve ser atingida. Sulfato de cálcio ( $\text{CaSO}_4$ ) é a segunda opção, porque tem efeitos colaterais menores no consumo de MS e pode ser adicionado até as quantidades máximas admissíveis de sulfato (4 g/kg de MS). Desta forma sais aniônicos devem fornecer um método seguro e eficaz para prevenir hipocalcemia em vacas leiteiras peri-parto (GELFERT *et al.*, 2010). A utilização de bicarbonato de sódio na dieta pré-parto deve ser evitada, pois o bicarbonato é um tamponante e tem efeito alcalinizante elevando o pH sanguíneo, ou seja, um efeito contrário pretendido em dietas aniônicas e acidificantes.

Outra fonte de ânion inclui ácidos minerais tal como ácido clorídrico, sendo que misturado com ingredientes como um premix, pode ser considerado uma alternativa segura e palatável para os sais aniônicos (GOFF; HORST, 1998). Oetzel e Barmore (1993) demonstraram uma diminuição dramática na aceitabilidade da dieta quando sais aniônicos foram adicionados até chegarem a um BCA de -230 mEq/kg MS numa mistura de concentrado. A ótima acidificação geralmente ocorre quando ânions são adicionados para obter um BCA final entre -50 a -100 mEq/kg de MS (MARTINEZ; RISCO, 2005), sendo que Oetzel e Goff (2011) consideram que a ótima acidificação ocorre quando o BCA final esteja entre -50 a -150 mEq/kg de MS.

Os resultados da adição de sais acidogênicos na dieta de vacas secas são observados em um curto espaço de tempo. Após 48 horas da inclusão na dieta, os sais acidogênicos já irão reduzir o pH urinário e promover uma leve acidose metabólica. No entanto, acredita-se que seja necessário de cinco a sete dias para que o efeito da acidose metabólica se manifeste sobre os mecanismos de controle homeostático do Ca (SANTOS, 2011). A relação negativa forte ( $r^2 = 0,95$ ) entre o pH urinário e excreção de líquido ácido em vacas alimentadas com as dietas



contendo sais aniônicos sugeriu que a medição do pH urinário pode ser uma ferramenta útil para avaliar o grau de acidose metabólica que lhe foi imposta por sais aniônicos da dieta (VAGNONI; OETZEL, 1998). Um pH urinário entre 5,0 e 5,5 indica que há um excesso de ânions que pode comprometer o CMS e uma acidose metabólica descompensada na vaca pode causar uma possível acidose metabólica no bezerro recém-nascido e reduzir a absorção de imunoglobulinas do colostro durante as primeiras horas após o nascimento (SANTOS, 2011), podendo ocorrer natimortos e aumento na mortalidade perinatal. Para um ótimo controle de hipocalcemia é indicado que o pH da urina seja mantido entre 6,2 a 6,8 para vacas da raça Holandesa e de 5,8 a 6,3 para vacas da raça Jersey (GOFF, 2008). Já um pH urinário maior que 7,0 é considerado como uma acidificação inadequada e sugere que uma diminuição no BCA seja providenciada (RISCO; MELENDEZ, 2011). Portanto, para o uso efetivo dos sais acidogênicos, é recomendado o controle rotineiro do pH urinário e ajuste da dieta. É sugerido que se faça o monitoramento do pH urinário duas vezes por semana e que os ajustes nas quantidades de sais aniônicos sejam feitos com moderação (SANTOS, 2011).

### **7.3 Cálcio oral**

O uso de suplementos orais ricos em Ca que aumentam a taxa de absorção paracelular e, portanto, menos dependente das ações do PTH, se enquadra mais como um tratamento profilático que necessariamente prevenção (SANTOS, 2011). Tratamento com quatro doses de suplementação oral de cálcio (fornecendo 50 g cálcio/dose antes do parto, no parto, 12 horas após o parto, e 24 horas após o parto) reduz o risco de hipocalcemia clínica e subclínica em vacas de leite pela metade. Este protocolo funciona melhor quando pelo menos uma dose de cálcio oral pode ser administrada antes do parto (OETZEL, GOFF, 2011). Suplementos orais de cálcio devem ser facilmente solúveis em água e a dose deve ser suficientemente alta para alcançar a concentração mínima no lúmen intestinal para permitir a o transporte passivo (aproximadamente 6 mmol/L) (GOFF, 1999).

Cloreto de cálcio e propionato de cálcio são os produtos mais comuns usados para tratamento e prevenção de hipocalcemia. Administração oral de 50 g de cálcio como cloreto de cálcio diluído em 250 mL de água aumentou a concentração plasmática de cálcio da mesma forma que administração de 4 g de cálcio como cloreto de cálcio administrado pela via intravenosa. Reciprocamente, 100 g de cálcio oral de propionato de cálcio são equivalentes a 8-10 g de cálcio administrado intravenosamente. Propionato de cálcio é efetivo e menos

irritante para a mucosa e ainda fornece um precursor da gliconeogênese (propionato), num período de balanço energético negativo (GOFF, 1999).

Oetzel e Miller (2012) não verificaram prejuízos nem benefícios na administração oral de *bolus* de Ca (cloreto de Ca) duas e oito horas após o parto em um total de 927 vacas múltiparas. Não houve diferença, pois a incidência de hipocalcemia é muito baixa devido à utilização de eficientes programas de alimentação com sais aniônicos. Porém, benefícios da administração oral de *bolus* de Ca foram observados em dois grupos de vacas leiteiras. Vacas mancas mostraram melhoras na saúde no início da lactação em comparação com vacas mancas que não foram suplementadas. Já vacas de alta produção aumentaram a produção de leite no início da lactação em comparação com vacas de alta produção que não foram suplementadas. A subpopulação de vacas mancas e de alta produção representou 48% do total de vacas múltiparas pré-parto. Estes resultados indicam a necessidade de direcionar o tratamento para uma subpopulação de vacas que respondam favoravelmente à suplementação com *bolus* orais de Ca.

#### 7.4 Vitamina D e análogos

O tratamento com 1,25-di-hidroxitamina D e seus análogos, pode ser mais eficaz e mais seguro do que o uso de vitamina D, mas há problemas relacionados com o período de ação da dose administrada. O problema da supressão da função renal 1,25-di-hidroxitamina D produção pode ser minimizado pela retirada lenta do hormônio exógeno ao longo de alguns dias após o parto. Literatura anterior frequentemente recomendava na alimentação ou injetável doses maciças (até 10 milhões UI de vitamina D) dez a 14 dias antes do parto para prevenir a febre do leite. Infelizmente, a dose de vitamina D que eficazmente evitava a febre do leite era muito próxima da dose que provoca a calcificação metastática irreversível de tecidos moles. Segundo Radostitis *et al.* (2007) uma única dose IM de 40 milhões UI pode ser letal. As doses mais baixas (500.000-1 milhão UI de vitamina D), na verdade induzem a febre do leite em algumas vacas, porque os elevados níveis de 25-OH D e 1,25-di-hidroxitamina D resultante do tratamento suprimem a secreção de PTH e a síntese renal endógena de 1,25-di-hidroxitamina (GOFF, 2008).

Devido a estes fatos, alguns análogos da vitamina D, de ocorrência natural no organismo, mais ativos e com maior período de ação foram pesquisados, entre eles temos 25-hidroxi-1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>, 1,25-di-hidroxitamina D<sub>3</sub>, 24-F-1,25-di-hidroxitamina D<sub>3</sub> e 1- $\alpha$ -hidroxivitamina D<sub>3</sub> (RADOSTITIS *et al.*, 2007). A administração IM de 100 a 150  $\mu$ g de 24-

F-1,25-di-hidroxivitamina D<sub>3</sub> durante cinco dias antes do parto, reduz a incidência de hipocalcemia, sendo que a dose deve ser repetida caso o parto não ocorra em sete dias (HORST *et al.*, 1997). A incidência de febre do leite em animais controle, comparada com animais que receberam 100 e 150 µg, foi 85%, 43% e 29%, respectivamente (RADOSTITIS *et al.*, 2007).

A adição em dietas pré-parto de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> por si só pode ter uma influência negativa sobre as concentrações plasmáticas de cálcio no pós-parto, especialmente em animais mais velhos, sendo que a sua combinação com a dieta com baixo BCA parece ser crucial (WILKENS *et al.*, 2012).

Uma prática utilizada é suplementar a vaca seca com 20-30.000 UI de vitamina D/dia na dieta aniônica. Segundo NRC (2001), em dietas aniônicas para vacas leiteiras devem ser adicionadas 25.000 UI/dia de vitamina D. A administração de paratormônio (PTH) exógeno também foi relatada para evitar hipocalcemia em vacas leiteiras (GOFF; KEHRLI; HORST, 1989).

## 8 CONCLUSÃO

Devido à importância da hipocalcemia clínica e subclínica e sua inter-relação com outras doenças, é necessário adotar medidas de controle visando prevenir tal distúrbio e suas consequências. Para isso, no período pré-parto a vaca de leite deve ser alimentada e manejada de tal maneira que se assegure o mínimo estresse possível durante o início da nova lactação.

A melhor alternativa a ser seguida é a utilização de dietas aniônicas neste período, tornando-se essa uma ferramenta fundamental para prevenção da hipocalcemia. Monitoramento do consumo de matéria seca e medição do pH urinário são essenciais para otimizar o uso desta dieta, e indicar possíveis alterações na quantidade de sais aniônicos.

Contudo, para obter sucesso no período de transição, à prevenção de hipocalcemia devem ser aliados programas sanitários, alimentação de qualidade, dieta balanceada, boas condições de manejo, controle do escore da condição corporal e conforto para as vacas secas.

## REFERÊNCIAS

CHAPINAL, N. *et al.* The association of serum metabolites with clinical disease during the transition period. **Journal of Dairy Science**, Lancaster, v. 94, n. 10, p. 4897-4903, Oct. 2011.

CURTIS, C. R. *et al.* Association of parturient hypocalcemia with eight periparturient disorders in Holstein cows. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 183, n. 5, p. 559-561, Sep. 1983.

DEGARIS, P. J.; LEAN, L. J. Milk fever in dairy cows: a review of pathophysiology and control principles. **The Veterinary Journal**, London, v. 176, n. 1, p. 58-59, Apr. 2008.

GELFERT, C. C. *et al.* Comparison of the impact of different anionic salts on the acid-base status and calcium metabolism in non-lactating, non-pregnant dairy cows. **The Veterinary Journal**, London, v. 185, n. 3, p. 305-309, Sep. 2010.

GOFF, J. P. Physiologic factors to consider in order to prevent periparturient disease in the dairy cow, with special emphasis on milk fever. *In*: WESTERN DAIRY MANAGEMENT CONFERENCE, 1999, Las Vegas. **Proceedings from the Western Dairy Management Conference**. Manhattan: Kansas State University, 1999. p. 99-112.

GOFF, J. P. Macromineral physiology and application to the feeding of the dairy cow for prevention of milk fever other periparturient mineral disorders. **Animal Feed Science and Technology**, v. 126, p. 237-257, Mar. 2006.

GOFF, J. P. The monitoring, prevention, and treatment of milk fever and subclinical hypocalcemia in dairy cows. **The Veterinary Journal**, London, v. 176, n. 1, p. 50-57, Apr. 2008.

GOFF, J. P.; HORST, R.L. Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders. **Journal of Dairy Science**, Lancaster, v. 80, n. 7, p. 1260-1268, July 1997.

GOFF, J. P.; HORST, R.L. Use of hydrochloric acid as a source of anions for prevention of milk fever. **Journal of Dairy Science**, Lancaster, v. 81, n. 11, p. 2874-2880, Nov. 1998.

GOFF, J. P.; KEHRLI JR, M. E.; HORST, R.L. Periparturient Hypocalcemia in Cows: Prevention Using Intramuscular Parathyroid Hormone. **Journal of Dairy Science**, Lancaster, v. 72, n. 5, p. 1182-1187, May 1989.

GOFF, J. P.; KIMURA, K. Immune suppression implicated in metabolic disease. **Feedstuffs**, Bloomington, v. 74, n. 50, p. 11- 16, Dec. 2002a.

GOFF, J. P.; KIMURA, K. Metabolic diseases and their effect on immune function and disease resistance. *In*: ANNUAL MEETING OF NATIONAL MASTITIS COUNCIL, 41<sup>st</sup> ed., 2002, Verona. **Proceedings from annual meeting of national mastitis council**. Verona: National Mastitis Council, 2002b. p. 61-72.

GRUMMER, R. R. Impact of changes in organic nutrients metabolism of feeding the

transition dairy cow. **Journal of Animal Science**, Lancaster, v. 73, n. 9, p. 2820-2833, Sep. 1995.

HORST, R. L. *et al.* Strategies for preventing milk fever in dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, Lancaster, v. 80, n. 7, p. 1269-1280, July 1997.

HORST, R. L.; JORGENSEN, N. A. Elevated plasma cortisol during induced and spontaneous hypocalcemia in ruminants. **Journal of Dairy Science**, Lancaster, v. 65, n. 12, p. 2332-2337, Dec. 1982.

LEAN, I. J. *et al.* Hypocalcemia in Dairy Cows: Meta-analysis and Dietary Cation Anion Difference Theory Revisited. **Journal of Dairy Science**, Lancaster, v. 89, n. 2, p. 669-684, Feb. 2006.

KELTON, D. F.; LISSEMORE, K. D.; MARTIN, R. E. Recommendations for recording and calculating the incidence of selected clinical diseases of dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, Lancaster, v. 81, n. 9, p. 2502-2509, Sep. 1998.

KIMURA, K.; REINHARDT; T. A.; GOFF; J. P. Parturition and hypocalcemia blunts calcium signal in immune cells of dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, Lancaster, v. 89, n. 7, p. 2588-2595, July 2006.

MARTINEZ, N. *et al.* Evaluation of peripartal calcium status, energetic profile, and neutrophil function in dairy cows at low or high risk of developing uterine disease. **Journal of Dairy Science**, Lancaster, v. 95, n. 12, p. 7158-7172, Dec. 2012.

MELLENDEZ, P. *et al.* Metabolic responses of transition Holstein cows fed anionic salts and supplemented at calving with calcium and energy. **Journal of Dairy Science**, Lancaster, v. 85, n. 5, p. 1085-1092, May 2002.

MELLENDEZ, P.; RISCO, C. A. Management of transition cows to optimize reproductive efficiency in dairy herds. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, Philadelphia, v. 21, n. 2, p. 485-501, July 2005.

MOHEBBI-FANI, M.; AZADNIA, P. The effect of subcutaneous injection of calcium borogluconate on serum levels of calcium, phosphorus and magnesium in newly calved cows. **Comparative Clinical Pathology**, London, v. 21, p. 1647-1652, Dec. 2012.

MULLIGAN, F. J.; DOHERTY, M. L. Production diseases of the transition cows. **The Veterinary Journal**, London, v. 176, n. 1, p. 3-9, Dec. 2008.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL (NRC). **Nutrient requirements of dairy cattle**. 7<sup>th</sup> ed. Washington, D.C.: National Academy Press, 2001. 356 p.

OETZEL, G. R.; BARMORE, J. A. Intake of a concentrate mixture containing various anionic salts fed to pregnant, nonlactating dairy cows. **Journal of Dairy Science**, Lancaster, v. 76, n. 6, p. 1617-1623, Jan. 1993.

OETZEL, G.; GOFF, J. P. Milk fever (parturient paresis) in cow, ewes, and doe goats. *In*:

- ANDERSON, D. E.; RINGS, M.; **Current Veterinary Therapy**. Food Animal Practice. 5<sup>th</sup> ed. Saunders, 2008. cap 33, p. 130-134.
- OETZEL, G. R.; MILLER, B. E. Effect of oral calcium bolus supplementation on early-lactation health and milk yield in commercial dairy herds. **Journal of Dairy Science**, Lancaster, v. 95, n. 12, p. 7051-7065, Dec. 2012.
- RADOSTITIS, O. M.; GAY, C. C.; HINCHCLIFF, K. W.; CONSTABLE, P. D. **Veterinary Medicine. A textbook of the diseases of cattle, sheep, goat, pigs and horses**. 10<sup>th</sup> ed. Edinburgh: Saunders, 2007. 2156 p.
- REINHARDT, T. A. J. *et al.* Prevalence of subclinical hypocalcemia in dairy herds. **The Veterinary Journal**, London, v. 188, n. 1, p. 122-124, Apr. 2011.
- RISCO, C. A. Manejo estratégico durante el periodo de transición en para optimizar la producción y el comportamiento reproductivo ganado lechero. **Revista de la Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia**, Bogotá, v. 56, n. 3, p. 228-240, nov. 2009.
- RISCO, C. A.; MELENDEZ, P. **Dairy Production Medicine**. Oxford: Wiley-Blackwell, 2011. 363 p.
- ROCHE, J. R. *et al.* Invited review: Body condition score and its association with dairy cow productivity, health, and welfare. **Journal of Dairy Science**, Lancaster, v. 92, n. 12, p. 5769-5801, Dec. 2009.
- ROCHE, J. R.; *et al.* Assessing and managing body condition score for the prevention of metabolic disease in dairy cows. **Veterinary Clinics of North America**. Food Animal Practice, Philadelphia, v. 29, n. 2, p. 323-336, July 2013.
- SANTOS, J. E. P. Doenças metabólicas. *In*: BERCHIELLI, T. T.; PIRES, A. V.; OLIVEIRA, S. G. Distúrbios metabólicos. **Nutrição de Ruminantes**, 2. ed. Jaboticabal: FUNEP, 2011. 616 p.
- SANTOS, J. E. P.; SANTOS, F. A. P. Novas estratégias no manejo e alimentação de vacas pré-parto. *In*. SIMPÓSIO DE PRODUÇÃO ANIMAL, 10., 1998, Piracicaba998. **Anais do 10º Simpósio Sobre Produção Animal**. Piracicaba: FEALQ, 1998. p. 165-214.
- VAGNONI, D. B.; OETZEL, G. R. Effects of dietary cation-anion difference on the acid-base status of dry cows. **Journal of Dairy Science**, Lancaster, v. 81, n. 6, p. 1643-1652, Jun. 1998.
- WILKENS, M. R. *et al.* Influence of combination of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and a diet negative in cation anion difference on peripartal calcium homeostasis of dairy cows. **Journal of Dairy Science**, Lancaster, v. 95, n. 1, p. 151-164, Jan. 2012.