

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AGRESTE DE PERNAMBUCO - UFAPE
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO - PRPPG
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SANIDADE E REPRODUÇÃO EM
ANIMAIS DE PRODUÇÃO – PPGSRAP**

UDHANYSSON FELIPE DOS SANTOS

**INFLUÊNCIA DE DIFERENTES CONDIÇÕES GLICÊMICAS SOBRE O
PERFIL ENERGÉTICO, PROTEICO, ENZIMÁTICO E HORMONAL
DE CABRAS DIAGNOSTICADAS COM TOXEMIA DA PREENHEZ**

GARANHUNS

2024

UDHANYSSON FELIPE DOS SANTOS

**INFLUÊNCIA DE DIFERENTES CONDIÇÕES GLICÊMICAS SOBRE O
PERFIL ENERGÉTICO, PROTEICO, ENZIMÁTICO E HORMONAL
DE CABRAS DIAGNOSTICADAS COM TOXEMIA DA PREENHEZ**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Reprodução de animais de Produção- PPGSRAP, da Universidade Federal do Agreste de Pernambuco – UFAPE, como requisito parcial para aprovação do grau de Mestre em Sanidade e Reprodução de Ruminantes.

Orientador: Dr. Rodolfo José Cavalcanti Souto.

Coorientador: Dr. José Augusto Bastos Afonso.

GARANHUNS

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Universidade Federal do Agreste de Pernambuco
Sistema Integrado de Bibliotecas (SIB-UFAPE)

S237i Santos, Udhanysson Felipe dos
Influência de diferentes condições glicêmicas sobre o perfil energético, proteico, enzimático e hormonal de cabras diagnosticadas com Toxemia da Prenhez / Udhanysson Felipe dos Santos. – Garanhuns, 2024.
73 f. : il. color.

Orientador(a): Rodolfo José Cavalcanti Souto.
Coorientador(a): José Augusto Bastos Afonso.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Agreste de Pernambuco, Programa de Pós-graduação em Sanidade e Reprodução de Animais de Produção, Garanhuns, BR-PE, 2024.

Inclui referências e anexo.

1. Caprinos - Doenças. 2. Glicemia. 3. Reprodução animal. 4. Ruminantes. I. Souto, Rodolfo José Cavalcanti (orient.) II. Afonso, José Augusto Bastos (coorient.) III. Universidade Federal do Agreste de Pernambuco Programa de Pós-graduação em Saúde Animal IV. Título
CDD 636.39089

UDHANYSSON FELIPE DOS SANTOS

**INFLUÊNCIA DE DIFERENTES CONDIÇÕES GLICÊMICAS SOBRE O
PERFIL ENERGÉTICO, PROTEICO, ENZIMÁTICO E HORMONAL
DE CABRAS DIAGNOSTICADAS COM TOXEMIA DA PRENHEZ**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Reprodução de Animais de Produção– PPGSRAP, da Universidade Federal do Agreste de Pernambuco – UFAPE, como requisito parcial para aprovação do grau de Mestre em Sanidade e Reprodução de Ruminantes.

Aprovada em 27/09/2024

EXAMINADORES

Dr. Rodolfo José Cavalcanti Souto – UFAPE/ PPGSRAP
Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns-UFRPE

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

Dra. Gliére Silmara Leite Soares – ADAGRO/PE
Agência de Defesa e Fiscalização Agropecuária de Pernambuco

Aos meus pais, Udemilson Almeida dos Santos e Rubervânia Felipe de Moraes, por todo o amor, carinho, dedicação e incentivo durante a minha trajetória.

Dedico.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida, por guiar meus passos, iluminar meu caminho, me fornecer proteção e me amparar;

Aos meus pais, Udemilson Almeida dos Santos e Rubervânia Felipe de Moraes, por todo o amor, dedicação, zelo e exemplo de fé. Vocês que travam verdadeiras batalhas, com bravura, para a realização dos meus sonhos e alcance dos meus objetivos. Sou muito grato por ter tê-los na minha vida e os honrarei enquanto durar a minha existência;

As minhas irmãs, Udhanaelly e Nathielly, por todo carinho, torcida e por estarem sempre me apoiando nos meus projetos e decisões;

A minha companheira, Francielle Pimentel, por todo amor, companheirismo e dedicação e compreensão. Você foi essencial nessa jornada!;

Ao meu orientador, Dr. Rodolfo José Cavalcanti Souto, agradeço a confiança em mim depositada, por todo ensinamento e contribuição na minha carreira profissional. Sua orientação foi de crucial importância para a elaboração deste trabalho. Agradeço principalmente pelos conselhos e amizade construída, companheiro;

Ao meu coorientador, Dr. José Augusto Bastos Afonso, por ser inspiração de profissionalismo e por todos os ensinamentos que me proporcionou, muito obrigado!;

A Dra. Carla Lopes de Mendonça e Dra. Gliére Silmara Leite Soares pela valorosa contribuição neste trabalho.

Aos amigos que construí na graduação, Bruno Padilha, Manoel Henrique, Joyce Caroline, Karine Rocha, Paulo de Tarso, Fagner Alcântara, Ivan França, Rodrigo Padilha, Edmundo Azevedo e Joswal Viegas.

Aos amigos da pós-graduação, Ângela Imperiano, Thailan Arlindo, Iraci Oliveira, Thatyane Lima, Wellington Souza, Amanda Guedes e Assis Moreira, pelo companheirismo e contribuição.

A Dr. Luiz Teles Coutinho, pela amizade construída e por todos os conselhos e ensinamentos que me proporcionou em cada procedimento e diálogo.

A Clínica de Bovinos de Garanhuns- UFRPE e a todos os técnicos, residentes e funcionários pela oportunidade de aprender e estar ao lado de profissionais que são referência e inspiração na Buiatria. Agradeço pela disponibilização das amostras e por viabilizar a realização do projeto.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Ensino Superior (CAPES) pela bolsa concedida;

A todos que de alguma forma torceram e contribuíram para a realização deste trabalho e concretização desse sonho.

Sou grato!

*“Deus está no ócito que fecunda,
No encanto de auroras boreais,
Na primeira mamada de um bezerro,
E no ar que respiram os animais.*

*Está no germinar de uma semente,
Na oração, suplicando por um ente,
No sorriso e inocência da criança.*

*Com a vossa presença eu andarei,
Também sou testemunha e afirmarei,
Quem em Deus acredita, sempre alcança.”*

(Udhanysson Felipe)

RESUMO

O presente estudo objetivou avaliar a influência da glicose sanguínea na dinâmica do perfil energético, proteico, enzimático e hormonal em cabras leiteiras com toxemia da prenhez (T.P) clínica atendidas e diagnosticadas na Clínica de Bovinos de Garanhuns no período de 2011 a 2023. Foram analisadas as fichas de exame clínico de 59 cabras mestiças (Saanen, Toggenburg e Pardo Alpina), com gestação simples ou múltipla e criadas em regime intensivo. Foram formados três grupos levando em consideração os níveis glicêmicos: o grupo hipoglicêmicos (G1) foi composto por animais que apresentaram concentrações de glicose plasmática inferior a 50 mg/dL; o grupo normoglicêmico (G2) foi formado por aqueles que apresentavam níveis de glicose entre 50 mg/dL e 75 mg/dL; e o grupo hiperglicêmico (G3), que tiveram concentrações superiores a 75 mg/dL. Utilizou-se apenas cabras com apresentação clínica da T.P que tiveram concentrações séricas de β HB >1,6 mmol/L. Analisou-se os metabólitos sanguíneos energéticos (β HB, AGNEs, glicose, frutossamina, colesterol e triglicerídeos); proteicos (proteína total, albumina, globulina, ureia e creatinina); enzimáticos (AST e GGT) e hormonais (insulina e cortisol). Avaliou-se a sensibilidade à insulina através de modelos matemáticos (RQUICKI e RQUICKI $_{\beta$ HB). Os dados foram processados utilizando o MINITAB® 18. Os resultados foram testados quanto à normalidade de distribuição utilizando o teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis não paramétricas foram submetidas à transformação logarítmica ou radicial. Os dados paramétricos foram submetidos à análise de variância (ANOVA) e, quando encontradas significância, a diferença entre as médias foi verificada pelo teste de comparações emparelhadas de Tukey. As variáveis que não apresentaram distribuição normal, mesmo após transformação, foram submetidas ao teste não paramétrico de Kruskal-Wallis e as medianas foram comparadas pelo teste de Dunn. Para todas as análises estatísticas, um nível de significância de 5% foi adotado. Em relação ao perfil energético, as concentrações de glicose não interferiram nos valores de BHB ($p < 0,4984$), AGNEs ($p < 0,4395$), Colesterol ($p = 0,8621$) e triglicérides ($p = 0,4648$), contudo, apresentou influência elevação dos valores de frutossamina ($p < 0,0013$) em G3 em relação a G1 e G2. Quanto ao perfil proteico e enzimático, os valores de proteínas totais ($p < 0,1219$), albumina ($p < 0,7449$), globulinas ($p = 0,1212$), ureia ($p = 0,0440$), creatinina ($p = 0,3865$), AST ($p = 0,6697$) e GGT ($p = 0,2517$) não apresentaram diferenças significativas. Na avaliação do perfil hormonal não foram observadas diferenças significativas para os valores de insulina e cortisol. Na avaliação de sensibilidade à insulina pelo RQUICKI, constatou-se diferença significativa ($p = 0,041$) em G3 e G2 quando comparados ao G1. Foram evidenciados menores valores para RQUICKI em G2 e G3. Com relação ao RQUICKI $_{\beta$ HB, observou-se diferença significativa ($p = 0,065$) entre G1 e G3. Desta forma, as concentrações de glicose sanguínea influencia nas variáveis do perfil energético e resistência insulínica em cabras com toxemia da prenhez clínica, refletindo o transtorno metabólico em que esses animais se encontram.

PALAVRAS-CHAVE: balanço energético negativo; cetose; pequenos ruminantes; gestação; doença metabólica.

ABSTRACT

The present study aimed to evaluate the influence of blood glucose levels on the dynamics of the energy, protein, enzymatic, and hormonal profiles in dairy goats with clinical pregnancy toxemia (PT) attended and diagnosed at the Garanhuns Bovine Clinic from 2011 to 2023. Clinical examination records of 59 crossbred goats (Saanen, Toggenburg, and Alpine Brown), with single or multiple pregnancies and raised under intensive systems, were analyzed. Three groups were formed based on glycemic levels: the hypoglycemic group (G1) consisted of animals with plasma glucose concentrations below 50 mg/dL; the normoglycemic group (G2) included those with glucose levels between 50 mg/dL and 75 mg/dL; and the hyperglycemic group (G3) comprised animals with glucose concentrations above 75 mg/dL. Only goats with clinical PT presentation and serum β HB concentrations >1.6 mmol/L were included. The following blood metabolites were analyzed: energy metabolites (β HB, NEFAs, glucose, fructosamine, cholesterol, and triglycerides); protein metabolites (total protein, albumin, globulin, urea, and creatinine); enzymatic markers (AST and GGT); and hormonal indicators (insulin and cortisol). Insulin sensitivity was assessed using mathematical models (RQUICKI and RQUICKI β HB). Data were processed using MINITAB® 18 software. The normality of distribution was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. Non-parametric variables underwent logarithmic or radical transformation. Parametric data were subjected to analysis of variance (ANOVA), and significant differences between means were evaluated using Tukey's paired comparison test. Variables that did not present normal distribution, even after transformation, were analyzed with the Kruskal-Wallis test, and medians were compared using Dunn's test. A significance level of 5% was adopted for all statistical analyses. Regarding the energy profile, glucose concentrations did not influence the levels of β HB ($p = 0.4984$), NEFAs ($p = 0.4395$), cholesterol ($p = 0.8621$), or triglycerides ($p = 0.4648$). However, an increase in fructosamine levels ($p = 0.0013$) was observed in G3 compared to G1 and G2. For the protein and enzymatic profiles, no significant differences were found in total protein ($p = 0.1219$), albumin ($p = 0.7449$), globulin ($p = 0.1212$), urea ($p = 0.0440$), creatinine ($p = 0.3865$), AST ($p = 0.6697$), or GGT ($p = 0.2517$). Regarding the hormonal profile, no significant differences were observed for insulin and cortisol levels. In the assessment of insulin sensitivity using RQUICKI, a significant difference ($p = 0.041$) was found between G3 and G2 when compared to G1, with lower RQUICKI values observed in G2 and G3. For RQUICKI β HB, a significant difference ($p = 0.065$) was observed between G1 and G3. Thus, blood glucose concentrations influence the variables of the energy profile and insulin resistance in goats with clinical pregnancy toxemia, reflecting the metabolic disorder present in these animals.

KEYWORDS: negative energy balance; ketosis; small ruminants; pregnancy; metabolic disease.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Índice quantitativo de verificação de sensibilidade à insulina (RQUICKI e RQUICKI_{BHB}) nos diferentes status glicêmicos de cabras com toxemia da prenhez.....**49**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Média e desvio padrão de variáveis do perfil energético de cabras com toxemia da prenhez clínica.....	46
Tabela 2. Média e desvio padrão de variáveis do perfil proteico de cabras com toxemia da prenhez clínica.....	47
Tabela 3. Média e desvio padrão de variáveis do perfil enzimático de cabras com toxemia da prenhez clínica.....	48
Tabela 4. Média e desvio padrão de variáveis do perfil hormonal de cabras com toxemia da prenhez clínica.....	48
Tabela 5. Avaliação de sensibilidade da insulina em cabras com toxemia da prenhez clínica.	49

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS	15
2.1. GERAL.....	15
2.2. ESPECÍFICOS	15
3. REVISÃO DE LITERATURA	16
3.1. TOXEMIA DA PREENHEZ.....	16
3.2. PERFIL ENERGÉTICO.....	17
3.2.1 Glicose	17
3.2.2 Beta-hidroxibutirato	19
3.2.3 Ácidos graxos não esterificados	20
3.2.4 Colesterol	20
3.2.5 Triglicerídeos	21
3.2.6 Frutosamina	22
3.3. PERFIL PROTEICO	23
3.3.1 Proteína total (PT)	23
3.3.2 Albumina	24
3.3.3 Globulinas	25
3.3.4 Ureia	26
3.3.5 Creatinina	26
3.4. PERFIL ENZIMÁTICO	27
3.4.1 Aspartato aminotransferase (AST)	27
3.4.2 Gama glutamiltransferase (GGT)	28
3.5. PERFIL HORMONAL.....	28
3.5.1 Insulina	28
3.5.2 Cortisol	30
REFERÊNCIAS	31
4. ARTIGO Perfil metabólico de cabras com toxemia da prenhez sob condições distintas de glicemia: hipoglicemia, normoglicemia e hiperglicemia	40
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	71
ANEXOS	72
ANEXO A - Protocolo de Aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais.....	72
ANEXO B - Instruções aos Autores (Research in veterinary science)	73

1. INTRODUÇÃO

A caprinocultura destaca-se como atividade essencial para a fixação do trabalhador rural no campo, garantindo segurança alimentar e fonte de renda. Estima-se que o rebanho brasileiro de caprinos ultrapasse 12 milhões de cabeças, distribuídas em 333.601 unidades produtivas em todo o território nacional. A região nordeste se destaca na produção, mantendo sua posição de maior produtor, detendo 95% do rebanho nacional (IBGE, 2021).

A demanda em atender mercados cada vez mais exigentes, a implementação de sistemas intensivos de produção buscando animais de alta prolificidade; elevada conversão alimentar e conseqüentemente, maior demanda energética, aliado a superalimentação de animais de alto valor genético para expressão fenotípica de alta performance, contribuem para o surgimento de distúrbios metabólicos no rebanho, a exemplo da hipocalcemia e toxemia da prenhez (T.P) (Cajueiro *et al.*, 2021; Resende, 2008).

A adaptação metabólica das cabras durante a gestação envolve uma série de mudanças fisiológicas para atender às crescentes demandas energéticas dos fetos em desenvolvimento. Em condições fisiológicas, há mobilização de reservas de gordura e glicogênio para manter o fornecimento de glicose ao feto. No entanto, em situações de balanço energético negativo, com dietas inadequadas ou manejo alimentar deficiente, essa adaptação torna-se insuficiente. Fatores de risco como baixa ingestão de alimentos, estresse, infecções, e gestação múltipla podem exacerbar essa condição, aumentando significativamente a suscetibilidade à T.P (Brozos *et al.*, 2011; Campbell *et al.*, 2015; Hefnawy *et al.*, 2011).

A T.P é desencadeada quando a fêmea gestante não é capaz de compensar a alta demanda energética associada à gestação avançada, resultando na mobilização excessiva de gordura e na formação de corpos cetônicos no fígado. Esse acúmulo de cetonas, como o Beta-hidroxiacetato (β HB), acetoacetato e acetona, leva a um estado de cetose, que se manifesta clinicamente por sinais como letargia, anorexia, cegueira temporária, depressão, e em casos extremos, coma e morte (Ortolani, 1985; Sucupira *et al.*, 2021).

Por todas as cabras com T.P se encontrarem em BEN, no passado postulou-se que a hipoglicemia seria uma condição inerente a totalidade dos animais acometidos, colocando as concentrações de glicose sanguínea como um dos principais meios de diagnóstico (Bani Ismail *et al.*, 2008). No entanto, três status glicêmicos foram relatados em cabras com T.P: hipoglicemia (Bani ismail *et al.*, 2008; Gupta *et al.*, 2008; Hefnawy *et al.*, 2011; Lima *et al.*, 2012;

Marutsova & Binev, 2015), normoglicemia (Souto et al, 2023) e hiperglicemia (Lima et al, 2012; Yattoo et al, 2015).

A hipoglicemia é a condição mais comumente observada em cabras com T.P, no entanto, tanto a normoglicemia como a hiperglicemia podem ser encontradas nesses animais (Abba *et al.*, 2015; Bani ismail et al., 2008; Macedo *et al.*, 2016; Marutsova; Binev, 2020; Souto *et al.*, 2013; Souza *et al.*, 2020). Para Vasava *et al.* (2016), a hipoglicemia presente em cabras com T.P se deve a deficiência energética na dieta, como também, pela alta demanda de energia para o crescimento fetal no final da gestação, especialmente em gestações múltiplas.

Por outro lado, a normoglicemia presente em cabras com T.P pode ser explicada por ação efetiva dos mecanismos endócrinos para manutenção dos níveis adequados de glicose nesses animais (Henze *et al.*, 1998; Sakha, 2016; Sargison *et al.*, 1994; Souto *et al.*, 2023). Já a hiperglicemia é frequentemente atribuída ao estresse desencadeado pelo transtorno metabólico, como também, por morte dos fetos e interrupção do fornecimento de glicose para a unidade feto-placentária (Ford, 1990; Lima *et al.*, 2012).

Apesar da ocorrência de intenso BEN e na maioria das vezes geralmente os animais apresentarem níveis reduzidos de insulina, na T.P pode ocorrer falha na utilização de glicose pelo aumento da resistência insulínica nos tecido periféricos e não apenas por produção insuficiente desse hormônio (Henze *et al.*, 1998). Neste sentido, as concentrações sanguíneas de glicose não seguem um padrão. Assim, faz-se necessário compreender a influência da glicose sanguínea sobre as variáveis metabólicas de cabras com T.P para melhor compreensão da fisiopatogenia da enfermidade (Moallem *et al.*, 2012; Santos *et al.*, 2011; Souto *et al.* 2013; Sucupira *et al.*, 2011; Van Saun, 2000).

2. OBJETIVOS

2.1. GERAL

Avaliar a influência da concentração de glicose plasmática (hipoglicemia, normoglicemia e hiperglicemia) sobre as variáveis do perfil metabólico de cabras com toxemia da prenhez.

2.2. ESPECÍFICOS

- Avaliar o perfil energético (Beta-hidroxibutirato, ácidos graxos não esterificados, frutossamina, colesterol e triglicerídeos) de cabras com T.P sob três diferentes condições de glicemia
- Avaliar a relação das diferentes concentrações da glicose com as variáveis do perfil proteico (Proteínas totais, albumina, globulinas, ureia e creatinina)
- Avaliar a relação das diferentes concentrações da glicose com as variáveis do perfil enzimático (Aspartato Aminotransferase, Gama glutamiltransferase)
- Avaliar a relação das diferentes concentrações da glicose com as variáveis do perfil hormonal (insulina e cortisol)
- Avaliar nos distintos grupos a sensibilidade à insulina por meio de modelos matemáticos ($RQUICKI$ e $RQUICKI_{\beta HB}$)

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. TOXEMIA DA PREENHEZ

A toxemia da prenhez (T.P) é uma desordem metabólica que acomete caprinos e ovinos com gestações múltiplas. Acomete cabras e ovelhas em terço final de gestação, geralmente de 2 a 4 semanas antes do parto e caracteriza-se por uma disfunção no metabolismo de carboidratos e lipídeos (Van saun, 2000; Xue *et al.*, 2019)

Animais com gestação avançada apresentam diminuição na ingestão de matéria seca associada à maiores demandas energéticas para a unidade fetoplacentária. Por não conseguir suprir as demandas energéticas, os animais entram em balanço energético negativo e conseqüentemente em hipoglicemia. Desta maneira, ocorre catabolismo do glicogênio hepático e muscular de modo a fornecer glicose e favorecer a homeostase. Entretanto, essa fonte energética é rapidamente esaurida, necessitando recorrer à mobilização do tecido adiposo através da lipólise (Cardoso *et al.*, 2013; Castagnino *et al.*, 2015).

Neste caso, em decorrência do metabolismo dos lipídeos, a quebra dos triglicerídeos resulta em ácidos graxos não esterificados AGNEs e glicerol. Porém, quando se ultrapassa a quantidade de metabolização desses ácidos graxos pelo fígado, há deposição hepática de triglicerídeos e na ausência de oxaloacetato o fígado limita a capacidade de metabolização de ácidos graxos devido ao acetil-CoA não poder ser adequadamente incorporado ao Ciclo de Krebs, tendo como resultado o excesso de acetil-CoA que será convertido em corpos cetônicos, os quais excedem a taxa de utilização pelos tecidos causando cetonemia, responsável pelas principais alterações clínicas e metabólicas da T.P. Parte dos corpos cetônicos excedentes serão eliminados no leite e urina (González *et al.*, 2017; Herdt, 2000; Serrenho *et al.*, 2022).

A T.P é dividida em tipo I, quando o animal apresenta baixa condição de escore corporal, menor ou igual a 2 em escala de 1 a 5, e tipo II em animais obesos, em que o escore encontra-se acima de 3,5. Também pode ser classificada em primária e secundária. A T.P primária ocorre por aporte insuficiente de energia no terço final de gestação, causando hipoglicemia e aumento de corpos cetônicos. Já a forma de T.P secundária ocorre por consequência de outra enfermidade que aumenta ainda mais a demanda e conseqüentemente o déficit de nutrientes (Sucupira *et al.*, 2021).

Ao exame físico os animais geralmente apresentam decúbito, permanecendo assim a maior parte do dia, quando em estação relutam em se locomover, anorexia, salivação espumosa, desidratação, taquicardia, hálito adocicado, taquipneia e dispnéia também são observados. Em

casos mais graves é possível observar sinais nervosos como opistótono, cegueira, ranger de dentes (Abdelaal et al., 2013) e de acordo Vasava *et al.* (2016), até convulsões periódicas.

Embora apresente caso esporádico, com morbidade em torno de 1% a 2%, a T.P pode ocorrer em formas de surtos, acometendo cerca de 20% dos animais em terço final de gestação, alcançando letalidade maior que 80% (Rook, 2000; Andrews, 1997; Bani ismail *et al.*, 2008). Na maioria dos casos o prognóstico é reservado, em situações em que há sobrepeso; vacuolização do citoplasma dos hepatócitos; azotemia, indicando comprometimento da função renal e, podendo ainda ser desfavorável quando há hiperglicemia seguida de morte fetal (Afonso, 2006; Santos *et al.*, 2011; Souto *et al.*, 2019).

3.2. PERFIL ENERGÉTICO

3.2.1 Glicose

Os ruminantes possuem um sistema digestivo especializado que possibilita a fermentação de fibras vegetais no rúmen, resultando em uma produção significativa de ácidos graxos voláteis (acetato, butirato e propionato) que são a principal fonte de energia para esses animais. Assim, menos de 10% da demanda energética dos ruminantes é suprida pela glicose absorvida no trato gastrointestinal. Neste sentido, a manutenção dos níveis de glicose sanguínea nos ruminantes depende da gliconeogênese a partir do ácido propiônico (Thrall *et al.*, 2015; Young, 1977).

A dieta tem pouca influência sobre a glicemia em função dos mecanismos de homeostase por via gliconeogênica, sendo assim, o ácido propiônico é responsável pela produção de 50% dos requerimentos de glicose nos ruminantes, os aminoácidos gliconeogênicos contribuem com 25% e o ácido láctico responsável por outros 15% da glicose utilizada (González *et al.*, 2017).

Varios fatores estão envolvidos na regulação da glicose sanguínea, incluindo sua utilização pelos tecidos periféricos, tempo pós prandial e influências hormonais. Durante periodos de alta demanda energética ou de escassez de glicose, a diminuição da sensibilidade à insulina pelos tecidos periféricos são mecanismos homeorréticos cruciais para a manutenção dos níveis de glicose no organismo, portanto, cabras e ovelhas em final gestação apresentam maior resistência periférica à insulina para que a glicose seja disponibilizada em maior quantidade para a unidade feto-placentária e glândula mamária (Lima *et al.*, 2016; Schmitt et al., 2012).

Por outro lado, além da regulação endócrina por meio da relação insulina:glucagon, as fêmeas gestantes ruminantes sofrem importante influência dos glicocorticoides sob os índices glicêmicos, após diminuição na ingestão de precursores energéticos aumenta-se a degradação das reservas hepáticas de glicogênio e ocorre estimulação da gliconeogênese para suprir a demanda energética, no entanto, após esgotadas as reservas glicogênicas ocorre lipomobilização; essa via incompleta de obtenção de energia a partir dos ácidos graxos resulta em formação de corpos cetônicos e na ausência de oxaloacetato, deposição de triglicerídeos nos hepatócitos, resultando em hipercetonemia e degeneração gordurosa, respectivamente (González *et al.*, 2017; Rook, 2000).

Barbosa *et al.* (2019) e Souto *et al.* (2023) ao estudarem cabras leiteiras em período de transição, observaram que a elevação da glicose plasmática se deve pelo aumento das concentrações de cortisol, glucagon e catecolaminas, induzidos pelo estresse no dia do parto. Esse evento biológico favorece a glicogenólise e gliconeogênese e resulta em mobilização das reservas hepáticas de glicogênio (Araújo *et al.*, 2014; Lima *et al.*, 2016; Santos *et al.*, 2012).

A mensuração da concentração plasmática de glicose, associada a BHB e AGNEs, pode ser utilizada como ferramenta de monitoramento do status metabólico e adjuvante no tratamento, porém, é de suma importância levar em consideração que esta nos fornece uma informação momentânea, podendo ser influenciada por fatores individuais e em função da dieta, podendo sofrer variações ao longo do dia devido a sua regulação homeostática (Iqbal *et al.*, 2022; LeBranc *et al.*, 2011; Souto *et al.*, 2013).

Na T.P, comumente são encontradas condições de hipoglicemia, neste sentido, a concentração plasmática de glicose pode fornecer informações que auxiliam no diagnóstico de T.P em estágio inicial e sintomatologia branda, porém, ao avançar da doença, perde relevância pelo fato de que os níveis de glicose sanguínea podem aparecer normais ou até mesmo elevados (Raofi *et al.*, 2013). No entanto, a presença de hiperglicemia e hipercortisolemia foram relacionadas a prognóstico desfavorável em cabras com T.P em estágios avançados da doença, estando relacionadas à condição de estresse enfrentada e a estimulação da gliconeogênese (Souto *et al.*, 2013; Souza *et al.*, 2020).

Neste sentido, a observação de três estados glicêmicos na T.P resultou em novas abordagens terapêuticas perante essa desordem metabólica, de tal modo que a terapia com infusão de glicose foi desaconselhada em cabras cetóticas e obesas devido a lipidose hepática acentuada que esses animais apresentam, causando incapacidade hepática de metabolização da

glicose, acarretando em hiperglicemia prolongada, o que pode tornar o seu uso ineficaz ou até mesmo prejudicial (Lima *et al.*, 2016).

3.2.2 Beta-hidroxibutirato

Os corpos cetônicos são formados a partir da oxidação dos ácidos graxos, embora qualquer substância capaz de gerar acetil-CoA possa ser considerado precursor de corpos cetônicos, como é o caso da glicose, glicerol, lactato e aminoácidos. Os ruminantes são capazes de sintetizar corpos cetônicos a partir do acetato e butirato produzido no rúmen, desta forma, o butirato é convertido em butiril-CoA nas células do epitélio ruminal, este por β -oxidação é convertido em BHB-CoA que posteriormente é oxidado a acetoacetil-CoA. O acetoacetato então é formado após clivagem da coenzima A, e este após sofrer redução, forma BHB (González *et al.*, 2017).

Os corpos cetônicos produzidos são: acetoacetato, acetona e beta-hidroxibutirato (BHB). Dentre estes, o BHB é o mais utilizado para o diagnóstico de cetose, pois é a cetona de maior estabilidade entre as demais e corresponde a 85% dos corpos cetônicos encontrados no soro sanguíneo de ovelhas com toxemia da prenhez (Bostedt; Hamadeh; Tierärztliche, 1990). A acetona é tóxica para o organismo e por ser volátil, pode ser excretada pela respiração, assim, em casos de hipercetonemia os animais podem exalar um odor cetônico, frutado e adocicado no hálito, característico de produção excessiva de corpos cetônicos, de tal maneira que auxilia no diagnóstico (Radostits *et al.*, 2002; Vasava *et al.*, 2016).

Elevações significativas na concentração sérica de BHB são relatadas em cabras gestantes, substancialmente nos 20 dias que antecedem o parto em decorrência da incapacidade de suprir a alta demanda energética perante o rápido crescimento fetal, menor ingestão de matéria seca e desenvolvimento da glândula mamária para lactogênese (Macedo *et al.*, 2015; Mesquita, 2014; Silva, 2010; Souto *et al.*, 2023; Souto *et al.*, 2013).

De acordo com Soares *et al.* (2019), são encontrados concentrações séricas de BHB em torno de 0.4 (mmol/L) no pré-parto e 0.5 (mmol/L) no início da lactação em cabras leiteiras. Porém, valores entre 0.8 mmol/L e 1.6 mmol/L são considerados condições de hipercetonemia/T.P subclínica e valores acima de 1.6mmol/L denotam T.P clínica e severo balanço energético negativo em cabras e ovelhas (Bani Ismail *et al.*, 2008; Jacondino *et al.*, 2017; Kulcsár *et al.*, 2006; Lacetara *et al.*, 2001; Marutsova; Binev, 2020; Souto *et al.*, 2013; Souto *et al.*, 2017; Souza *et al.*, 2019; Xue *et al.*, 2019; Zamuner *et al.*, 2020).

Portanto, o BHB além de ser bioquimicamente o principal indicador de TP, este pode estar envolvido na exacerbação do balanço energético negativo. Neste sentido, Anoushepour; Mottaghian; Sakha. (2014) relataram maior propensão de ovelhas hipercetonêmicas em desenvolver hipercotisolemia, hipocalcemia e hipoglicemia no último mês de gestação quando comparadas com animais que apresentavam concentrações de BHB dentro da normalidade.

3.2.3 Ácidos graxos não esterificados

Os ácidos graxos não esterificados (AGNEs) ou ácidos graxos livres são classificados como sendo de origem exógena, quando estes são provenientes da digestão e absorção de gorduras provenientes da dieta, e de origem endógena quando são provenientes da degradação de triglicerídeos armazenados no tecido adiposo. Nos ruminantes, os níveis plasmáticos de AGNEs são indicadores da mobilização de tecido adiposo, fornecendo valiosa informação referente ao balanço energético desses animais (González *et al.*, 2017).

Portanto, a medida que intensifica-se o balanço energético negativo ocasionado por ingestão energética insuficiente ou aumento na demanda por glicose, ocorre aumento nas concentrações plasmáticas de AGNEs, de tal modo que, sua absorção e metabolização hepática produz dióxido de carbono e corpos cetônicos que são liberados para servir como fonte de energia para os tecidos ou então ser reesterificados para formação de triglicerídeos (Drackley *et al* 2005).

Aumento nas concentrações de AGNEs em cabras com T.P estão relacionadas a intenso BEN, como também, pode revelar injúria cardíaca. Para Souza *et al.* (2020) a alta produção de AGNEs no processo lipolítico resulta em cetoacidose em função da elevação nos níveis de corpos cetônicos no sangue, revelando aumento dos biomarcadores cardíacos como creatina quinase banda miocárdica (CK-MB) e conseqüentemente dano cardíaco. Por outro lado, Van der Vusse *et al.* (1992) atribuem essa injúria à desestabilização e ruptura da membrana plasmática dos miócitos provocados pela formação de micelas no sarcolema em função das altas concentrações de AGNEs.

3.2.4 Colesterol

O colesterol é uma molécula essencial para o funcionamento adequado das células e organismo dos animais, sendo responsável por funções vitais que incluem a formação das

membranas celulares, sinalização celular, produção de hormônios esteroides e síntese de ácidos biliares. Por serem hidrofóbicos, são transportados no sangue ligados à complexos de lipídeos e proteínas denominados de lipoproteínas (Quilomícrons, VLDL, LDL e HDL). O colesterol pode ser obtido de duas fontes principais, endógena e exógena sendo a maior parte do colesterol endógeno é sintetizado no fígado, que é responsável por cerca de 70% da produção total de colesterol do organismo. A fonte endógena é proveniente do colesterol ingerido na dieta a partir de produtos de origem animal. Neste sentido, nos ruminantes, o colesterol exógeno é proveniente da fermentação microbiana pelo processo de hidrólise dos lipídeos presentes nas membranas celulares vegetais (González *et al.*, 2017).

A dieta desempenha um papel significativo na regulação dos níveis de colesterol, desse modo, a quantidade e o tipo de gordura ingerida na dieta podem influenciar nas concentrações de colesterol no sangue. Assim, dietas ricas em gordura aumentam significativamente o colesterol total, o colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) e os triglicerídeos. Por outro lado, os níveis de colesterol séricos diminuem drasticamente em situações de alterações endócrinas, diminuição da ingestão de alimentos, e na insuficiência hepática, em função da incapacidade do fígado em secretar esse composto no sangue na forma de VLDL, favorecendo o acúmulo de gordura no fígado (Kaneko; Harvey; Bruss, 2008; Waziri *et al.*, 2010).

Na T.P, são relatadas concentrações inferiores de colesterol em cabras e ovelhas sendo atribuída à aumento da demanda para o crescimento fetal e produção de hormônios esteroides, como também, em decorrência da redução do consumo de matéria seca e diminuição da capacidade de metabolização pelo fígado gorduroso (El-Deen *et al.*, 2015; Gaadee *et al.*, 2021; Heffnawy *et al.*, 2011; Kabakci *et al.*, 2003; Mustafa *et al.*, 2023; Pysera; Opalka, 2000; Sadjadian *et al.*, 2013).

Por outro lado, na T.P podem ser encontrados valores aumentados de colesterol devido ao BEN e resistência insulínica que causam alterações no metabolismo lipídico, aumentando a oxidação dos ácidos graxos, redução do metabolismo do acetil-CoA, síntese excessiva e deposição de triglicerídeos no fígado (Iqbal *et al.*, 2022; Xue *et al.*, 2019). Em contrapartida, ausência de diferenças significativas nas concentrações de colesterol foram relatadas na T.P, os autores atribuem esse achado à variação no metabolismo de gordura e susceptibilidade individual à lesão hepática (Bani ismail *et al.*, 2008; Gonzáles *et al.*, 2011; Ismail *et al.*, 2024; Santos *et al.*, 2011; Yatoo *et al.*, 2015).

3.2.5 Triglicerídeos

Os triglicerídeos são formados a partir da esterificação de três ácidos graxos e uma molécula de glicerol. São compostos apolares, não possuem carga elétrica e apresentam função de reserva energética, além de serem classificados em endógeno e exógeno, sendo sua denominação relacionada a sua origem e destino no organismo. (Herdt, 2000; Thrall *et al.*, 2015). Os triglicerídeos sintetizados nos enterócitos a partir da absorção e reesterificação de ácidos graxos e monoglicerídeos provenientes da dieta são denominados de triglicerídeos exógenos, sendo armazenados dentro de lipoproteínas denominadas quilomícrons, as quais são transportadas pelas vias linfáticas, ao passo que, os triglicerídeos produzidos pelos hepatócitos a partir da esterificação de ácidos graxos de cadeia longa e glicerol-3-fosfato são denominados triglicerídeos endógenos, sendo liberado dos hepatócitos para a corrente como componente de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) (González *et al.*, 2017; Thrall *et al.*, 2015).

Esses são os principais componentes do tecido adiposo animal e quando há queda nas concentrações de glicose plasmática, há estímulo da lipólise por meio de um controle endócrino, resultante da liberação de adrenalina e glucagon e conseqüentemente em mobilização de lipídeos e oxidação de triglicerídeos. (González *et al.*, 2017; Gonzáles; Silva, 2006). No entanto, quando a concentração de glicose sanguínea está elevada, há liberação de insulina para aumentar a esterificação via enzimática, resultando em aumento de glicose no interior dos adipócitos, síntese de triglicerídeos e conseqüentemente lipogênese (Côrrea; González; Silva, 2010).

Em estudo realizado por Souto *et al.* (2023) com cabras leiteiras com T.P, o valor médio da concentração sérica de triglicerídeos foi de 26,7 mg/dL em cabras com T.P subclínica e clínica em final de gestação e ao parto. Os autores relataram valores inferiores desta variável no início de lactação, estando associado a menor disponibilidade de ácidos graxos voláteis, aumento da produção de leite, lipólise para obtenção de energia e maior aporte de triglicerídeos circulantes para a síntese da gordura do leite na glândula mamária (Lima *et al.*, 2016; Mundim *et al.*, 2007; Yattoo *et al.*, 2015). Neste sentido, Barakat *et al.* (2007) observaram diminuições significativas na concentração sérica de triglicerídeos em animais acometidos por T.P, atribuindo a baixa ingestão de gordura vegetal ocasionados pela redução de apetite.

3.2.6 Frutosamina

A frutosamina é formada a partir de uma ligação irreversível da glicose com grupos amina das proteínas (predominantemente albumina, porém inclui globulinas e lipoproteínas).

Por ser um composto estável, a frutossamina fornece informações confiáveis a respeito da metabolização da glicose à longo prazo, evitando variações momentâneas. Portanto, é um bom indicador da concentração de glicose sanguínea nas últimas 2 a 3 semanas, a depender da meia vida da proteína envolvida (Thrall *et al.*, 2015).

Diminuições nos níveis séricos de frutossamina em ruminantes estão relacionadas à hipoproteinemia, principalmente nos casos em que há hipoalbuminemia, como também, em animais infestados por nematoides por aumento da taxa de renovação das proteínas (Stear *et al.*, 2001). Já concentrações elevadas de frutossamina estão relacionados a um aumento persistente da glicose sanguínea, como nos casos de diabetes (Yatoo *et al.*, 2015). Ovelhas com T.P apresentam valores elevados de frutossamina devido à condição de hiperglicemia, desencadeado pelo estresse em que esses animais se encontram (Souto *et al.*, 2019).

Em estudo realizado por Iqbal *et al.* (2022), foram observadas concentrações mais baixas de frutossamina em ovelhas com T.P clínica e subclínica, além de menores valores nos animais que foram a óbito quando comparados com os sobreviventes. Os autores atribuíram a diminuição acentuada da frutossamina à hipoglicemia persistente, mesmo nos animais que algum momento estiver normoglicêmicos e hiperglicêmicos, devido a mudanças transitórias na concentração de glicose, não sendo refletidas nas concentrações de frutossamina.

Iqbal *et al.* (2022) ainda relataram que ovelhas com concentração plasmática de frutossamina inferior a 1,005 mmol/L tiveram 8 vezes mais chances de desenvolver T.P subclínica, e aquelas com concentração plasmática abaixo de 0,607 mmol/L apresentaram 10,8 vezes mais chance de desenvolver T.P clínica quando comparadas com o grupo controle. Além de que, quando as concentrações de frutossamina eram inferiores a 0,02mmol/L havia quase 98% de probabilidade de morte. Portanto, mostra ser a frutossamina um bom indicador de diagnóstico mesmo quando os níveis de BHB estiverem dentro dos parâmetros de referência para a espécie, como também, um bom indicador de prognóstico em ovelhas com T.P.

3.3. PERFIL PROTEICO

3.3.1 Proteína total (PT)

Elevação na concentração de PT pode ocorrer em casos de desidratação e inflamação. Em situações de desidratação ocorre elevação da albumina e globulinas, aumentando os níveis de proteínas devido a hemoconcentração ocasionada pela diminuição do volume plasmático,

por outro lado, nos processos inflamatórios agudos há aumento das frações de globulinas acompanhado de redução da albumina (Thrall *et al.*, 2015)

De acordo com Soares *et al.* (2019), cabras em pré-parto apresentam concentrações de PT em torno de 72.3 ± 1.10 g/L e de 76.9 ± 7.90 g/L no início da lactação, valores considerados parâmetros de referência para a espécie, sendo observada menor concentração desta variável na fase final da gestação e no dia do parto, com posterior elevação no início da lactação, estando atribuído a migração das globulinas para a produção do colostro (Anwar *et al.*, 2012; Elzein *et al.*, 2016).

Redução nos níveis séricos de PT foram relatadas em cabras e ovelhas acometidas por T.P, estando associada a diminuição da síntese de albumina em função do comprometimento da função hepática (Souto *et al.*, 2023; Souto *et al.*, 2013; Yarim; Ciftci, 2009). Contudo, animais acometidos por T.P podem apresentar valores de PT inalterados (Óó *et al.*, 2015; Macedo *et al.*, 2016). Por outro lado, Santos *et al.* (2011) relataram elevação na concentração proteica em ovelhas acometidas por T.P, podendo ser explicado pelos variados graus de desidratação que esses animais apresentam no curso da doença (Andrews *et al.*, 1996; Cantley *et al.*, 1991; Van Saun, 2000; Smith; Sherman, 2009).

3.3.2 Albumina

A albumina é uma proteína primária presente no plasma sanguíneo, assim como globulinas e fibrinogênio (Cunningham, 2014). Essa proteína regula a pressão oncótica e é considerada uma proteína negativa de fase aguda, pois apresenta níveis diminuídos perante a um processo inflamatório agudo (Corrêa *et al.*, 2002). É sintetizada no fígado e, em cabras, apresenta concentração predominante em relação a globulinas. Já em vacas as proporções relativas entre albuminas e globulinas são quase iguais (Dukes; Reece, 2017).

A albumina é a principal proteína transportadora do cálcio no sangue, correspondendo de 40% a 45% do cálcio sérico total, desta maneira, reduções nas concentrações de albumina impactam diretamente no conteúdo total de cálcio sérico, porém, sem alterações da fração ionizada (Cajueiro *et al.*, 2021).

Ovelhas acometidas por T.P geralmente encontram-se em condições de acidose metabólica (Barakat *et al.*, 2007; Santos *et al.*, 2011), condição que influencia nas concentrações plasmáticas de albumina por favorecer perdas de proteínas através da urina. Nos casos de acidose metabólica, o pH urinário torna-se ácido e a albumina plasmática atinge carga positiva a fim de facilitar a excreção de ions de hidrogênio. Na presença de acentuada acidúria,

pequena quantidade de albumina é excretada pela urina para eliminação do ácido, sendo possível detectar essas perdas na urinálise (Souto *et al.*, 2011).

Reduções nas concentrações plasmáticas de albumina foram relatadas em cabras com T.P por Marutsova; Binev (2020), que atribuíram esse resultado a lesão hepática e diminuição na capacidade de síntese proteica pelo fígado (Abba *et al.*, 2015; Hefnawy *et al.*, 2011). Entretanto, nos animais acometidos por T.P geralmente as concentrações de albumina permanecem inalteradas por conta da meia-vida longa dessa proteína, sendo observadas alterações apenas em condições de desidratação e processos crônicos (Andrews *et al.*, 1996; Bani ismal *et al.*, 2008; Macedo *et al.*, 2016).

3.3.3 Globulinas

Os métodos colorimétricos habituais para determinar as concentrações de globulinas são pouco precisos, neste sentido, suas concentrações geralmente são obtidas pela subtração do valor das proteínas totais menos albumina. Por outro lado, através da eletroforese é possível obter informações adicionais sobre as diferentes frações da globulina: alfa-globulinas (α -1 e α -2), beta-globulinas e gama-globulinas (γ -1 e γ -2) (González; Silva, 2017).

Diminuição nas concentrações de globulinas são observadas em neonatos sem ingestão de colostro e em casos de falha de transferência de imunidade passiva, entretanto, nos processos inflamatórios agudos (geralmente são acompanhados por baixa albumina) e no término da gestação, são observados aumento nas concentrações de globulinas (González; Silva, 2017).

Redução nos níveis de globulinas pode ser observada no terço final de gestação em cabras e ovelhas devido à mobilização de gamaglobulinas para o colostro (Balikci; Yildiz; Gurdogan, 2007). A capacidade de síntese dos constituintes do leite inicia-se três a quatro semanas antes do parto, sendo esse aumento no fluxo de globulinas para a glândula mamária o principal responsável pela redução dos níveis séricos de proteínas totais. (Mohammadi *et al.*, 2016).

A diminuição de globulinas séricas na T.P ocorre em função da migração das globulinas para o colostro, alteração no metabolismo hepático devido a aumento de mobilização de gordura e lipidose hepática, como também, em virtude da imunossupressão provocada pela enfermidade (Abba *et al.*, 2015; El-Deen *et al.*, 2015; Mustafa *et al.*, 2023; Yarim; Ciftci, 2009). Para Hefnawy *et al.* (2010), cabras com T.P apresentam estado de imunossupressão em função da diminuição de produção de imunoglobulinas (IgA, IgM e IgG) estando relacionado a

hipercetonemia e hipoglicemia. Entretanto, outros autores relatam ausência de diferença significativa na concentração de globulinas séricas de cabras e ovelhas com T.P (Andrews *et al.*, 1996; Bani ismail *et al.*, 2008; Souto *et al.*, 2013; Souto *et al.*, 2023).

3.3.4 Ureia

A ureia é um composto nitrogenado produzido pelos hepatócitos a partir dos aminoácidos, ácidos nucléicos e amônia originada da dieta. Nos ruminantes, dietas ricas em proteína bruta elevam as concentrações de ureia plasmática, por outro lado, em situações de anorexia e carência proteica, o organismo poupa as reservas de nitrogênio através de intensa reabsorção de ureia nos dutos coletores, diminuindo a taxa de excreção urinária desse composto, como também, realiza reciclagem de ureia por meio da saliva que chega ao rúmen como fonte nitrogenada para a microbiota ruminal (Gonzáles; Silva, 2017; Wittwer, 2000).

Teores elevados de ureia e creatinina indicam um quadro de azotemia que ocorre em situações de catabolismo proteico e insuficiência renal e podem estar relacionados a prognóstico reservado em cabras e ovelhas com T.P (Andrews *et al.*, 1996; Barakat *et al.*, 2007; Santos *et al.*, 2011; Sargison *et al.*, 1994; Van Saun, 2000; Vasava *et al.*, 2016; Wastney *et al.*, 1983; Yarin; Ciftci, 2009).

Em estudo realizado por Santos *et al.* (2011) as concentrações séricas de ureia eram superiores em ovelhas com T.P que foram a óbito quando comparadas com aquelas que receberam alta hospitalar, esse achado é decorrente de infiltração gordurosa no epitélio tubular que causa mudanças estruturais glomerulares, degeneração renal e conseqüentemente diminuição da taxa de filtração glomerular e eliminação desse composto (Ferris *et al.* 1969; Marteniuk; Herdt, 1988; Souto *et al.*, 2019).

3.3.5 Creatinina

A creatinina é um subproduto do metabolismo do nitrogênio, resultante do catabolismo da creatina e fosfocreatina nos músculos. A produção de creatinina é constante e proporcional a quantidade de massa muscular do animal e a mensuração de sua concentração sanguínea pode ser útil para a avaliação de função renal. Por não estar ligada a proteínas, consegue ser filtrada pelo glomérulo sem que haja gasto de energia até ser excretada pela urina, refletindo a capacidade renal de filtrar resíduos metabólicos (Thrall *et al.*, 2015).

Em animais saudáveis, as concentrações de creatinina estão mais elevadas na urina quando comparadas com o soro sanguíneo, deste modo, a observação de elevação nos níveis séricos desse composto refletem uma redução da taxa de filtração glomerular. Aumento nas concentrações séricas de creatinina, juntamente com a ureia, indica azotemia e é resultante da disfunção renal e incapacidade dos rins em excretar esses compostos nitrogenados, porém, elevações nas concentrações séricas de creatinina só podem ser observadas após comprometimento de 75% dos néfrons (Meuten, 2015; González; Silva, 2017).

Na T.P, devido a intenso balanço energético negativo e aumento da taxa de lipólise, ocorre acúmulo de ácidos graxos nas células tubulares, que leva a degeneração dos túbulos renais e conseqüentemente redução na taxa de filtração glomerular. Esse mecanismo faz com que haja menor excreção de compostos nitrogenados pela urina e propicia o seu acúmulo na corrente sanguínea, resultando em elevação dos níveis séricos de creatinina a medida que a doença progride (Abdelaal *et al.*, 2013; Iqbal *et al.*, 2022; Santos *et al.*, 2011; Souto *et al.*, 2013; Vasava *et al.*, 2016; Yarim; Ciftci, 2009).

3.4. PERFIL ENZIMÁTICO

3.4.1 Aspartato aminotransferase (AST)

A AST é uma enzima presente em muitos tecidos, sendo mais abundante no fígado, eritrócitos e nos músculos esquelético e cardíaco. Possui função de catalisar a transaminação reversível de aspartato e 2-cetoglutarato em oxalacetato e glutamato, processo que envolve a transferência de grupos amino entre as moléculas, sendo essencial no metabolismo dos aminoácidos. Por estar presente no citosol e na mitocôndria, pode ser utilizado como indicador de danos nesses tecidos (González; Silva, 2017).

Nos ruminantes, a AST é amplamente utilizada como indicador de função hepática, o aumento na atividade sérica de AST pode ser observado em casos de intoxicação por cobre em ovinos (Bandinelli *et al.*, 2013), toxemia da prenhez, intoxicação por planta hepatotóxica que curse com necrose hepática como *Cestrum axillare Vell.* e necrose muscular nos casos de intoxicação por *Senna accidentalis*, como também, na distrofia muscular nutricional ou doença do músculo branco ocasionada por deficiência de vitamina E e selênio (González; Silva, 2017; Marinho *et al.*, 2018; Souto *et al.*, 2019; Takeuti *et al.*, 2011).

Cabras e ovelhas acometidas por T.P apresentam aumento da atividade sérica de AST devido a disfunção hepática em decorrência da infiltração gordurosa, sendo a gravidade do dano hepático associada à elevação dessa enzima (Cal *et al.*, 2009; Hefnawy *et al.*, 2011; Iqbal *et al.*, 2022; Souza *et al.*, 2020).

3.4.2 Gama glutamiltransferase (GGT)

A GGT é uma enzima que está localizada principalmente nas células epiteliais dos ductos biliares do fígado, também pode ser encontrada em outros órgãos como rins, pâncreas e intestinos. Essa enzima possui uma função fundamental na metabolização de substâncias que contêm glutamato e na regulação do equilíbrio redox nas células. Em cabras e ovelhas, a GGT tem sido amplamente utilizada como indicador biológico para o diagnóstico de alterações no estado de saúde desses animais (Kaneko; Harvey; Bruss, 2008; Thrall, 2007).

A GGT é sintetizada em maior quantidade nos casos em que há proliferação das células dos canalículos biliares e mudanças em sua atividade sérica indica alterações no sistema hepatobiliar, servindo como um indicador sensível de danos hepáticos e obstrução do sistema biliar (Djoković *et al.*, 2013). Em situações de toxemia da prenhez; intoxicações por *Tephrosia cinerea*, *Enterolobium contortisiliquum*, há um aumento significativo na atividade sérica de GGT estando relacionado à liberação de células hepáticas lesionadas e diminuição da capacidade de metabolização do fígado (Câmara *et al.*, 2019; Djoković *et al.*, 2013; Marutsova; Binev, 2020; Pupin *et al.*, 2017; Souto *et al.*, 2019).

Cabras e ovelhas acometidas por T.P apresentam elevação na atividade sérica de GGT em decorrência do dano hepático ocasionado pela vacuolização citoplasmática dos hepatócitos e esteatose hepática presente nos animais em condição de hipercetonemia, sendo a elevação de sua atividade proporcional a extensão das alterações histológicas (Cal *et al.*, 2009; Marutsova *et al.*, 2020; Santos *et al.*, 2011; Souto *et al.*, 2019; Yarim; Ciftci, 2009;).

3.5. PERFIL HORMONAL

3.5.1 Insulina

A insulina é um hormônio polipeptídico produzido pelo pâncreas endócrino, é sintetizada no aparelho de Golgi e secretada pelas células beta-pancreáticas. A insulina

apresenta como função: controlar a glicemia através da captação de glicose sanguínea pelos tecidos; promover o acúmulo de triglicerídios no tecido adiposo, prover reservas de proteínas no músculo e glicogênio no fígado e músculos, além de aumentar a atividade da bomba de sódio e potássio (Dukes; Reece, 2017).

O balanço energético negativo pode influenciar as concentrações de insulina nos mamíferos, neste sentido, níveis inferiores deste hormônio são encontrados em cabras e ovelhas no terço final de gestação relacionado principalmente a diminuição do consumo de matéria seca e déficit de precursores gliconeogênicos, como também, pela supressão pancreática na liberação de insulina naqueles animais que apresentam níveis séricos elevados de AGNE's (Regnault *et al.*, 2004; Schmitt *et al.*, 2012).

Ovelhas em final de gestação apresentam diminuição da secreção pancreática de insulina em decorrência de aumento da resistência periférica a este hormônio para que haja maior disponibilidade de glicose na glândula mamária e unidade feto-placentária (Regnault *et al.*, 2004; Schlumbohm, 1997; Schmitt *et al.*, 2012).

Em situações de hipercetonemia, acredita-se que ocorra redução na liberação de insulina como mecanismo de supressão da cetogênese (Hefnawy *et al.*, 2010). Entretanto, em estudo realizado por Liu *et al.* (2021) cabras em condição de T.P subclínica apresentaram menores concentrações de glicose plasmática, além de valores superiores de insulina, quando comparadas com cabras híginas no início da lactação. Os autores relacionaram às concentrações mais baixas de glicose à supressão na produção endógena desse composto, suprida pela alta concentração de β HB próximo do parto, enquanto que, maiores concentrações de corpos cetônicos induziram aumento na secreção de insulina durante a lactação a fim de evitar a mobilização de tecido adiposo, priorizando energia para a lactogênese. Relataram ainda, que apesar de redução sutil nas concentrações de glicose, as cabras com T.P subclínica apresentaram elevações consideráveis de insulina nas três semanas pós parto, demonstrando que as altas concentrações de insulina não foram capazes de estimular a utilização da glicose pelos tecidos sensíveis à insulina, configurando resistência a esse hormônio. Deste modo, cabras leiteiras com T.P subclínica apresentam maior resistência à insulina na primeira semana pós parto e demandam maior atividade metabólica para manter os níveis de glicose às custas de altas concentrações de insulina nas três primeiras semanas pós parto.

3.5.2 Cortisol

O cortisol é um hormônio glicocorticoide, produzido no córtex da glândula adrenal, que possui função importante na resposta ao estresse e no metabolismo da glicose. Em situações de estresse, a secreção de cortisol propicia elevação dos níveis glicêmicos por estimular a síntese de enzimas envolvidas na gliconeogênese. Além disso, o cortisol em níveis elevados diminui a sensibilidade do tecido linfóide e adiposo à insulina, propiciando menor remoção de glicose sanguínea e maior disponibilidade para os músculos e cérebro (Dukes; Reece, 2017).

Por ser originados dos lipídeos, o transporte desse hormônio é dependente da ligação com proteínas plasmáticas, de modo que 75% do cortisol transportado no plasma está ligado a transcortina, uma globulina ligante de corticosteroides com alta afinidade pelo cortisol, 15% é carregado ligado à albumina e os outros 10% estão na forma livre. Assim, alterações no estado fisiológico, como na gestação, podem refletir na quantidade de proteínas ligantes, onde a elevação nas concentrações de estrógeno produzidos pela unidade fetoplacentária repercute no aumento da produção hepática de transcortina, resultando em aumentos nos valores de esteroide total quando comparados com esteroide livre (Cunningham, 2014).

Para Soares *et al.* (2019) e Tharwat *et al.* (2013), cabras no momento do parto apresentam um pico nas concentrações séricas de cortisol devido à transferência placentária do feto para a mãe, estimulado pelo aumento na secreção de ACTH pela hipófise fetal que leva a rápido crescimento das glândulas adrenais fetais e conseqüentemente aumento da secreção de corticosteroides. O balanço energético negativo é outro fator estressante que pode induzir elevação na secreção de cortisol, essa informação é corroborada pelo fato de que cabras com T.P apresentam níveis elevados de cortisol sérico. (Chalmeh; Hajimohammadi, 2016; Hefnawy *et al.*, 2011; Ismail *et al.*, 2008; Souza *et al.*, 2020).

Elevações consideráveis nas concentrações de cortisol em animais com T.P é considerado um indicador do mau prognóstico em estágios avançados da doença, como também, de morte fetal. Esse aumento significativo se deve a maior atividade adenal e por diminuição na excreção desse hormônio pelo fígado gorduroso (Ford *et al.*, 1990; Santos *et al.*, 2011; Souto *et al.*, 2023).

REFERÊNCIAS

- ABBA, Y. *et al.* Biochemical and pathological findings of pregnancy toxemia in Saanen doe: A case report. **Journal of Advanced Veterinary and Animal Research**. v. 2, n. 2, p. 236-239, 2015. doi: 10.5455/javar.2015.b78.
- ABDELAAL, A.; *et al.* Prognostic Value of Serum Cardiac Troponin T and Nitric Oxide as Cardiac Biomarkers in Pregnancy Toxemic Goats. **Global Veterinaria**. v.11, n.6, p.817-823, 2013. doi: 10.5829/idosi.gv.2013.11.6.82261.
- AFONSO J. A. B. Toxemia da prenhez. **Vet. Zootec**. v.26, n.7, 2006.
- ANDREWS, A. H. Pregnancy toxemia in the ewe. **In Pract**. v.19, p.306–312, 1997.
- ANDREWS, A. H.; *et al.* Naturally occurring pregnancy toxemia in the ewe and treatment with recombinant bovine somatotropin. **Small Rum. Res**. v.23, p.191-197, 1996.
- ANOUSHEPOUR, A; MOTTAGHIAN, P; SAKHA, M. The comparison of some biochemical parameters in hyperketonemic and normal ewes. **European Journal of Experimental Biology**. v. 4, n. 3, p. 83-87, 2014.
- ANWAR, M. M.; RAMADAN, T. A.; TAHA, T. A. Serum metabolites, milk yield, and physiological responses during the first week after kidding in Anglo-Nubian, Angora, Baladi, and Damascus goats under subtropical conditions. **J. Anim. Sci**. v.90, p.4795-4806, 2012.
- ARAÚJO, C. A. S. C.; *et al.* Perfil energético e hormonal de ovelhas Santa Inês do terço médio da gestação ao pós-parto. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.34, n.12, p.1251–1257, 2014. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2014001200019>.
- BALIKCI, E; YILDIZ, A; GURDOGAN, F. Blood metabolite concentrations during pregnancy and postpartum in Akkaraman ewes. **Small Ruminant Research**. v. 67 , p. 247–251, 2007.
- BANDINELLI, M. B.; *et al.* Intoxicação aguda por cobre em ovinos. **Ciência Rural**, v.43, n.10, p.1862–1865, 2013. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782013001000021>
- BANI ISMAIL, Z.; *et al.* Metabolic profiles in goat does in late pregnancy with and without subclinical pregnancy toxemia. **Veterinary Clinical Pathology**, v.37, p.434– 437, 2008.
- BARAKAT, S. E. M.; *et al.* Clinical and serobiochemical studies on naturally occurring pregnancy toxemia in Shama goats. **J. Anim. Vet. Adv**. v.6, n.6, p768-772, 2007.

BARBOSA, L. P.; *et al.* Condição corporal ao parto e perfil metabólico de cabras alpinas no início da lactação. **Rev. Bras. Zootec.** v.38, p.2007-2014, 2009.

BOSTEDT H, HAMADEH ME, TIERÄRZTLICHE Praxi, v.18, n.2, p.125-129, 1990.

BROZOS, C. *et al.* Treatment and control of peri-parturient metabolic diseases: pregnancy toxemia, hypocalcemia, hypomagnesemia. **Veterinary Clinics of North America, Food and Animal Practice.** v.27, n.1, p.105-113, 2011.

CAJUEIRO, J. F. P.; SOUTO, R. J. C.; AFONSO, J. A. B. Hipocalcemia em pequenos Ruminantes. **Revista Brasileira de Buiatria.** v.2, n.5, p.1-12, 2021. doi: 10.4322/2763-955X.2022.008.

Cal, L.; *et al.* Histological changes of the liver and metabolic correlates in ewes with pregnancy toxemia. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** v.61, p.306–312, 2009.

CAL, L.; *et al.* Histological changes of the liver and metabolic correlates in ewes with pregnancy toxemia. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** v.61, n.2, p.306-312, 2009. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-09352009000200004>.

CÂMARA, A. C. L.; *et al.* Intoxicação natural por Tephrosia cinerea em ovinos na região Oeste do Rio Grande do Norte. **Acta Scientiae Veterinariae.** v.47, n.1, p.391, 2019. doi: 10.22456/1679-9216.92569.

CAMPBELL, A. J.; *et al.* Pregnancy toxemia in small ruminants: a review. **Clinical theriogenology,** v.7, n.4, p.407-418, 2015.

CANTLEY, C. E. L; FORD, C. M.; HEATH, M. F. Serum fructosamine in ovine pregnancy toxemia: A possible prognostic index. **Vet. Rec.** v.128, n.6, p.525- 526, 1991.

CARDOSO, F.; *et al.* Prepartum nutritional strategy affects reproductive performance in dairy cows. **Journal of dairy science,** v.96, n.9, p.5859-71, 2013. <https://doi.org/10.3168/jds.2013-6759>.

CASTAGNINO, D.; *et al.* Changes in maternal body composition and metabolism of dairy goats during pregnancy. **Revista Brasileira De Zootecnia-brazilian Journal of Animal Science,** v.44, p.92-102, 2015. <https://doi.org/10.1590/S1806-92902015000300003>.

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

CORRÊA, C. R. et al. Comparação entre a relação PCR/albumina e o índice prognóstico inflamatório nutricional (IPIN). **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v.38, n.3, p.183-190, 2002.

CORRÊA, M. N; GONZÁLEZ, F. H. D; SILVA, S. C. **Transtornos metabólicos nos animais domésticos**. Pelotas: PREC-UFPel, 2010. 252p.

CUNNINGHAM, J. G. **Tratado de fisiologia veterinária / Bradley G. Klein**. - 5. ed. - Rio de Janeiro: Elsevier, 2014, 411p.

DJOKOVIĆ, R.; *et al.* Evaluation of metabolic status in Simmental dairy cows during late pregnancy and early lactation. **Veterinarski Arhiv**. v.6, p.593–602, 2013.

DUKES, H. H.; REECE, W. O. **Fisiologia dos animais domésticos**. 13. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2017. 725p.

ELZEIN, E; OSMAN, I; OMER, S. A. Effect of physiological status in some haematological and biochemical parameters in Desert Goats. **Inter. J. Vet. Sci**. v.5, p.95-98, 2016.

FEIJÓ, J. O.; *et al.* Prepartum administration of recombinant bovine somatotropin (rBST) on adaptation to subclinical ketosis of the ewes and performance of the lambs. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v.67, n.1, p.103-108, 2015. <https://doi.org/10.1590/1678-6849>.

FEIJÓ, J. O.; *et al.* Prepartum administration of recombinant bovine somatotropin (rBST) on adaptation to subclinical ketosis of the ewes and performance of the lambs. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v.67, n.1, p.103-108, 2015. <https://doi.org/10.1590/1678-6849>.

FEIJÓ, J. O.; *et al.* Protocolo de indução de cetose subclínica e seu efeito sobre parâmetros bioquímicos em ovelhas gestantes. **Science and Animal health**. v.4, n.1, p.21–34, 2015. <https://doi.org/10.15210/sah.v4i1.5283>.

FERRIS, T. F.; *et al.* Toxemia of pregnancy in sheep: A clinical, physiological, and pathological study. **J. Clin. Invest**. v.48, p.1643-1655, 1969.

FORD, E. et al. Cortisol in pregnancy toxemia of sheep. **British Veterinary Journal**, v.146, n.6, p.539-542, 1990.

GAADEE, H.; GEHAN, S. Pregnancy Toxemia in Ewes, and Role of Metabolic Disorder Causing It. **Research Journal for Veterinary Practitioners**. v.9, n.1, p.1-8, 2021. 10.17582/journal.rjvp/2021/9.1.1.8.

GONZÁLES, F.H.D; SILVA, S.C. **Introdução á bioquímica Clínica veterinária**. 2 th ed. Editora da UFRGS: Porto Alegre, 2006. p.127.

GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. **Introdução a bioquímica clínica veterinária**. Porto Alegre: Gráfica da UFRGS, 2003. 200p.

GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. **Introdução à bioquímica clínica veterinária**. Ed. 3°. Porto Alegre: UFRGS, 2017. 535p.

HEFNAWY, A. E.; YOUSSEF, S.; SHOUSHA, S. Some Immunohormonal Changes in Experimentally Pregnant Toxemic Goats. **Veterinary Medicine International**. 768438, 2010. doi:10.4061/2010/768438.

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

HENZE, P.; *et al.* Spontaneous pregnancy toxemia (ketosis) in sheep and the role of insulin. **Zentralbl Veterinarmed A**. v. 45, n. 5, p. 255-66. 1998. doi: 10.1111/j.1439-0442.1998.tb00825.x.

HERDT, T. H. Ruminant adaptation to negative energy balance. *Veterinary Clinics of North America*: **Food Animal Practice**. v.16, n.2. p.215-230, 2000.

IBRAHIM, R. E. *et al.* The effect of altered thyroid status on lipid metabolism in nubian goats. **Comparative Biochemistry and Physiology**. v.77, n.3, p.507-512, 1984.

IQBAL, R.; *et al.* Evaluation of metabolic and oxidative profile in ovine pregnancy toxemia and to determine their association with diagnosis and prognosis of disease. **Tropical animal health and production**, v.54, n.6, p.338, 2022. <https://doi.org/10.1007/s11250-022-03339-9>

JACONDINO, L. R.; *et al.* Comparação de métodos para avaliação de beta-hidroxibutirato em ovelhas. **Revista Acadêmica Ciência Animal**, v.15, n.2, p.401-402, 2017.

KABAKCI, N.; *et al.* Pathological, clinical and biochemical investigation of naturally occurring pregnancy toxemia of sheep. **Acta Veterinaria**. 53. 10.2298/AVB0303161K, 2003.

KANEKO, J. J.; HARVEY, L. W.; BRUSS, M. L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 6. ed. New York: Academic Press, 2008. 928p.

KONG, Y.; *et al.* Surrogate Indexes of Insulin Resistance in Dairy Goats: Transitional Variation in Subclinical Hyperketonemia. **Vet. Sci.** v.8, n.6, p.102, 2021. doi:10.3390/vetsci8060102.

KULCSÁR, M.; *et al.* Endocrine characteristics of late pregnant hyperketonaemic ewes and their reproductive performance following the induction of ovarian cyclicity out of the breeding season. **Acta Veterinaria Hungarica**, v.55, n.2, p.235-249, 2006.

LACETERA, N., Bernabucci, U., Ronchi, B., Nardone, A. Effects of subclinical pregnancy toxemia on immune response in sheep. **Am. J. Vet. Res.** v.62, p.1446, 2001.

LIMA, E. H. F.; *et al.* Efeito da Monensina Sódica sobre o perfil metabólico de ovelhas antes e após o parto effect of monensin sodium on metabolic profile of ewes before and postpartum. **Cienc. Anim. Bras.** v.17, p.105-118, 2016.

LIMA, M. S.; *et al.* Glucose intolerance in dairy goats with pregnancy toxemia: Lack of correlation between blood pH and beta hydroxybutyric acid values. **Can Vet J.** v.57, n.6, p.635-40, 2016. PMID: 27247464; PMCID: PMC4866669

LIMA, M. S.; PASCOAL, R. A.; STILWELL, S. T. Glycaemia as a sign of the viability of the fetuses in the last days of gestation in dairy goats with pregnancy toxemia. **Ir. Vet. J.** v.65, n.1, p.1, 2012. doi: 10.1186/2046-0481-65-1.

LIU, S.; *et al.* Surrogate Indexes of Insulin Resistance in Dairy Goats: Transitional Variation in Subclinical Hyperketonemia. **Veterinary sciences**, v.8, n.6, p.102, 2021. <https://doi.org/10.3390/vetsci8060102>.

MACEDO, A. T. M.; *et al.* Proteinograma de cabras acometidas por toxemia da prenhez. **bras.Ci. Vet.**, v.23, n.1-2, p.159-173, 2017. <https://rvz.emnuvens.com.br/rvz/article/view/712>.

MACEDO, A. T. M.; *et al.* Serum levels of triiodothyronine (t3) and thyroxine (t4) in ewes diagnosed with pregnancy toxemia. **Arch. Vet. Sci.** v.20, p.49–55, 2015.

MARINHO, J. B. R.; *et al.* Comparação dos efeitos das folhas de *Cestrum axillare* Vell. com as saponinas isoladas em caprinos. **Pesq Vet Bras.** v.38, n.5, p.852–61, 2018. doi: <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-5244>.

- MARTENIUK, J. V.; HERDT, T. H. Pregnancy toxemia and ketosis of ewes and does. **Vet. Clin. North Am., Food Anim. Pract.** v.4, n.2, p.307-315, 1988.
- MARUTSOVA, V. J; BINEV, R. G. Changes in blood enzyme activities and some liver parameters in goats with subclinical ketosis. **Bulg. J. Vet. Med.** v.23, n.1, p.70–79, 2020.
- MARUTSOVA, V.; MARUTSOV, P. Body condition scoring and changes in some blood biochemical parameters in cows with subclinical and clinical ketosis. **International Journal of Advanced Research**, v.4, n.11, p.405-412, 2016.
- MESQUITA, E. P. **Acompanhamento ultrassonográfico do desenvolvimento embrionário e fetal em caprinos da raça Moxotó.** 2014. 51fl. Dissertação. Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2014.
- MOHAMMADI, V.; *et al.* Measure of energy related biochemical metabolites changes during peri-partum period in Makouei breed sheep. **Vet. Res. Forum**, v.7, p.35-39, 2016,
- MUNDIM, A. V.; *et al.* Influência da ordem e estágio da lactação no perfil bioquímico sanguíneo de cabras da raça Saanen. **Arq. Bras. Med. Vet. e Zoot.** v.59, p.306-312, 2007.
- MUSTAFA, M.; *et al.* Clinical and Biochemical Study of Pregnancy Toxemia in Iraqi Ewes. **Arch Razi Inst.** v.78, n.3, p.1131-1139, 2023. doi: 10.22092/ARI.2022.359922.2515.
- NASR EL- DEEN, NASR. Early Biomarkers For Diagnosis And Prognosis Of Pregnancy Toxemia In Goats. **Zagazig Veterinary Journal.** v.43, p.130-142, 2015.
- ORTOLANI, E.L. Toxemia da Prenhez. In: **Manejo, Patologia e Clínica de Caprinos.** São Paulo: Sociedade Paulista de Medicina Veterinária, 1985. p.201-210.
- PUPIN, R. C.; *et al.* Enterolobium contortisiliquum is a cause of acute ruminal acidosis in sheep. **Toxicon.** v.126, p.90–95, 2017. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2016.12.015>.
- PYSERA, B.; OPALKA, A.; The effect of gestation of dairy cows on lipid and lipoprotein patterns and composition in serum during winter and summer feeding. **J Anim Feed Sci.** v.9, p.411–424, 2000.
- RADOSTITS, O. M.; *et al.* **Clínica Veterinária: Um tratado de doenças dos Bovinos, ovinos, suínos, caprinos e equinos.** 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- RAOOFI, A.; *et al.* Fluctuations in energy-related metabolites during the peri-parturition period in Lori-Bakhtiari ewes. **Small Ruminant Research**, v.190, p.64-68, 2013.

REGNAULT, T. R. H.; *et al.* Glucose stimulated insulin response in pregnant sheep following acute suppression of plasma non-esterified fatty acid concentrations. **Rep. Biol. End.**, v.2, p.64, 2004.

SANTOS, R. A.; *et al.* Effect of propylene glycol, cobalt and vitamin B12 on the metabolic profile and enzymatic in Santa Inês ewes in peripartum. **Braz. J. Vet. Res.** v.32, p.60-66, 2012.

SARGISON, N. D.; *et al.* Plasma enzymes and metabolites as potential prognostic indices of ovine pregnancy toxemia: A preliminary study. **Brit. Vet. J.** v.150, n.3, p.271-277, 1994.

SCHLUMBOHM, C.; *et al.* The influence of insulin on metabolism of glucose, free fatty acids and glycerol in normo and hypocalcemic ewes during different reproductive states. **Deut. Tierarz. Wochens.** v.104, p.359-365, 1997.

SCHMITT, E.; *et al.* Correlação entre cálcio e insulina durante o teste de tolerância à glicose em ovelhas gestantes e não gestantes. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** v.64, n.5, p.1127-1132, 2012.

SERRENHO, R.; *et al.* An investigation of blood, milk, and urine test patterns for the diagnosis of ketosis in dairy cows in early lactation. **Journal of dairy Science.** v.74, n.9, p.7719-7727, 2022. <https://doi.org/10.3168/jds.2021-21590>.

SILVA, H. G. O. **Desenvolvimento do útero grávido e da glândula mamária e mudanças corporais em cabras leiteiras durante a gestação.** 2010. 110f. Tese (Doutorado), Universidade Estadual Paulista, Campus de Jaboticabal, São Paulo, 2010.

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

SOARES, G. S. L.; *et al.* Adaptive changes in blood biochemical profile of dairy goats during the period of transition. **Revue MédVét** v.169, n.65-75, 2019.

SOUTO, GEMA.; *et al.* Metabolic acidosis-induced insulin resistance and cardiovascular risk. **Metabolic syndrome and related disorders.** v.9, n.4, p.247-53, 2011. doi:10.1089/met.2010.0108

SOUTO, R. J. C. *et al.* Perfil bioquímico, endócrino e histopatológico do fígado e rins de ovelhas com toxemia da prenhez. **Pesquisa Veterinária Brasileira.** v. 39, n. 10, p. 780-788, 2019.

SOUTO, R. J. C.; *et al.* Biochemical, endocrine, and histopathological profile of liver and kidneys of sheep with pregnancy toxemia. **Pesq. Vet. Bras.** v.39, n.10, p.780-788, 2019. doi: 10.1590/1678-5150-PVB-6400.

SOUTO, R. J. C.; *et al.* Influence of clinical and subclinical pregnancy toxemia on the energy and hormonal profiles of dairy goats during the transitional period. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 6, e11312641936, 2023. doi: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v12i6.41936>.

SOUTO, R. J. C.; *et al.* Perfil proteico e mineral de cabras leiteiras com toxemia da prenhez subclínica acompanhadas antes, durante e após o parto. **Revista Acadêmica Ciência Animal**, v.15, n.2, p.511-512, 2017.

SOUZA, L. M.; *et al.* Cardiac biomarkers troponin I and CK-MB in ewes affected by pregnancytoxemia. **Small Ruminant Research**, v.177, p.97-102, 2019. doi:10.1016/j.smallrumres.2019.06.020.

SOUZA, L. M.; *et al.* Changes in cardiac biomarkers in goats naturally affected by pregnancy toxemia. **Research in Veterinary Science**. v.130, p. 73-78, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.02.016>.

STEAR, M. J. *et al.* Fructosamine concentration and resistance to natural, predominantly *Teladorsagia circumcincta* infection. **Parasitology**. v.123, n.2, p.211–218, 2001. doi: 10.1017/s0031182001008253.

SUCUPIRA, M. C. A. *et al.* Toxemia da prenhez em pequenos ruminantes. **Revista Brasileira de Buiatria**. v. 2, n. 3, 2021.

TAKEUTI, K. L.; *et al.* Outbreak of poisoning by *Senna occidentalis* in grazing cattle. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 39, n. 1, p. 954-957, 2011.

THRALL, M. A. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. São Paulo: Roca, 2007. 582p.

THRALL, M. A.; *et al.* **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2nd ed. São Paulo: Roca; 2015. p. 689-806.

VAN DER VUSSE, G. J.; *et al.* Fatty acid homeostasis in the normoxic and ischemic heart. **Physiol. Rev.** v.72, p.881–940, 1992. <https://doi.org/10.1152/physrev.1992.72.4.881>.

VAN SAUN, R. J. Pregnancy toxemia in a lock of sheep. **J. Am. Vet. Med. Assoc.** v.21, n.10, p.1536-1539, 2000.

VASAVA, P. R. et al. Studies on clinical signs and biochemical alteration in pregnancy toxemic goats. **Veterinary World.** v.9, n.8, 2016.

WASTNEY, M. E.; WOLFF, J. E.; BICKERSTAFFE, R. Glucose turnover and hepatocyte glucose production of starved and toxæmic pregnant sheep. **Aust. J. Biol. Sci.** v.36, p.271-284, 1983.

WAZIRI, M. A.; *et al.* Changes in the serum proteins, hematological and some serum biochemical profiles in the gestation period in the Sahel goats. **Vet. Arhiv.** v.80, p.215–224, 2010.

WITTWER, F. Diagnóstico dos desequilíbrios metabólicos de energia em rebanhos bovinos. In: González, F. H. D.; *et al* J.O. Barcellos, H. Ospina, L.A.O. Ribeiro (Eds). **Perfis metabólicos em ruminantes: seu uso em nutrição e doenças nutricionais.** Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2000. p.75-88.

XUE, Y., *et al.* Molecular mechanisms of lipid metabolism disorder in livers of ewes with pregnancy toxemia. **Animal: an international journal of animal bioscience**, v.13, n.5, p.992-999, 2019. <https://doi.org/10.1017/S1751731118002136>.

YARIM, G. F; CIFTCI, G. Serum protein pattern in ewe with pregnancy toxemia. **Veterinary Research Communications.** v.33, n.5, p.431-438, 2009. doi: <https://doi.org/10.1007/s11259-008-9189-9>.

YATOO, M. I.; *et al.* Prevalence of subclinical diabetes in a commercial flock of dairy goats in India and its interaction with milk quality. **Small Ruminant Research.** v.132, p.1-11, 2015.

YOUNG, J. W. Gluconeogenesis in cattle: significance and methodology. **Journal of Dairy Science**, v.60, n.1, p.1-15, 1977.

ZAMUNER, F.; *et al.* Associations between nonesterified fatty acids, β -hydroxybutyrate, and glucose in periparturient dairy goats. **Journal of dairy science**, v.103, n.7, p.6672-6678, 2020. doi: 10.3168/jds.2019-17163.

4. ARTIGO

PERFIL METABÓLICO DE CABRAS COM TOXEMIA DA PREENHIZ SOB CONDIÇÕES DISTINAS DE GLICEMIA: HIPOGLICEMIA, NORMOGLICEMIA E HIPERGLICEMIA

* Autor para correspondência.

E-mail: udhanysson@gmail.com (U.F. Santos).

Resumo

O presente estudo objetivou avaliar a influência da glicose sanguínea na dinâmica do perfil energético, proteico, enzimático e hormonal em cabras com toxemia da prenhez (T.P) atendidas e diagnosticadas pela equipe da Clínica de Bovinos de Garanhuns/UFRPE no período de 2011 a 2023. Foram analisadas as fichas de exame clínico de 59 cabras gestantes e criadas em regime intensivo ou semi-intensivo. Foram formados três grupos considerando os níveis glicêmicos: o grupo hipoglicêmico (G1) apresentava glicose plasmática inferior a 50 mg/dL; grupo normoglicêmico (G2), entre 50 mg/dL e 75 mg/dL; e o grupo hiperglicêmico (G3), concentrações superiores a 75 mg/dL. Utilizou-se apenas cabras com apresentação clínica da T.P que tiveram concentrações séricas de β HB >1,6 mmol/L. Em relação ao perfil energético, as concentrações de glicose não interferiram nos valores de BHB, AGNES, colesterol e triglicerídeos, contudo, apresentou influência na elevação da concentração sérica de frutossamina ($p < 0,0013$) em G3 em relação a G1 e G2. Quanto ao perfil proteico e enzimático, apenas a ureia ($p < 0,0440$) apresentou diferença significativa em G3, proteínas totais, albumina, globulinas, creatinina, AST e GGT não apresentaram. Na avaliação do perfil hormonal, houve diminuição nas concentrações de insulina ($p < 0,0003$) em G1 e G3 em comparação a G2. Não foram observadas diferenças significativas para os valores de cortisol. Na avaliação de sensibilidade à insulina pelo RQUICKI, constatou-se diferença significativa ($p < 0,041$) em G3

e G2 quando comparados ao G1. Foram evidenciados menores valores para RQUICKI em G2 e G3. Com relação ao RQUICKI_{BHB}, observou-se diferença significativa ($p < 0,065$) entre G1 e G3. Concluiu-se que a glicose não foi um bom parâmetro para o diagnóstico de T.P, pois não houve diferença significativa em BHB e AGNEs entre os grupos, enquanto que a frutossamina demonstrou ser um parâmetro capaz de avaliar o comportamento da glicose em cabras com T.P. A elevação do cortisol sob as distintas concentrações de glicemia certifica o nível de estresse em que os animais estão submetidos na T.P. Desta forma, este trabalho contribui de forma pioneira na avaliação do perfil metabólico de cabras com T.P sobre condições distintas de glicemia, criando possibilidades de novas abordagens para a compreensão de sua etiopatogenia.

Palavras-chave: pequenos ruminantes; gestação; balanço energético negativo; cetose; doença metabólica.

1. Introdução

A toxemia da prenhez (T.P) é uma enfermidade grave, responsável por alta mortalidade das fêmeas e suas crias, consistindo em uma condição metabólica que acomete cabras em terço final de gestação, se expressando pelo balanço energético negativo (BEN), que ocorre geralmente em animais com gestação múltipla (dois ou mais fetos) ou não, com deficiência alimentar (tipo 1) ou superalimentados (tipo 2) e que não conseguem suprir a demanda energética através da dieta, aumentando assim a gliconeogênese por meio da mobilização do tecido adiposo. Frente a isso, há um aumento dos ácidos graxos não esterificados (AGNE) em decorrência da lipólise e aumento da produção de corpos cetônicos, levando o animal a condição de hipercetonemia (Albay et al., 2014; Vasava et al., 2016; Sucupira et al., 2021).

Este distúrbio metabólico além promover alterações no perfil energético, caracteriza-se por alterações no perfil proteico, enzimático e principalmente no perfil hormonal, destacando-

se a elevação e redução nas concentrações de cortisol e insulina, respectivamente (Souto et al., 2023). O cortisol é um hormônio esteroide que apresenta papel crucial no metabolismo energético, sendo sua concentração elevada associada a fatores estressantes, hiperglicemia persistente ou morte fetal. (Ford et al., 1990; Hefnawy et al., 2011; Santos et al., 2011; Bennisir et al., 2019; Araújo, 2020; Vijayanand et al., 2021). A insulina é responsável por disponibilizar a glicose circulante para os tecidos, neste sentido, tem-se observado concentrações mais baixas de insulina em cabras com T.P (Macedo et al., 2016; Souto et al., 2023; Yattoo et al., 2015). A correlação negativa entre as concentrações de ácidos graxos não esterificados e secreção pancreática de insulina em vacas e cabras leiteiras, também tem sido observada (De Koster e Opsomer, 2013; Cincović et al., 2018; Hasegawa et al., 2019; Zamuner et al., 2021). Além disso, falhas na utilização de glicose também foram relatadas, demonstrando que além da supressão pancreática, há também resistência à insulina (Van Saun, 2000; Moallem et al., 2012; Duehlmeier et al., 2013; Zamuner et al., 2021)

Em alguns casos de T.P pode haver a presença de hiperglicemia, decorrente do aumento de atividade das adrenais perante a hipoglicemia progressiva, resultando em elevação das concentrações de cortisol, aumento da gliconeogênese, associado a efeito inibitório da insulina e diminuição da utilização da glicose pelos tecidos periféricos (Schlumbohm e Harmeyer, 2008). A condição de hiperglicemia está associada a um prognóstico desfavorável em cabras e ovelhas com T.P, apresentando maiores taxas de mortalidade (Lima et al., 2012; Souto et al., 2013; Macedo et al., 2015; Souza et al., 2020).

Apesar da glicose ser o principal combustível metabólico e necessária para o funcionamento dos órgãos vitais, ela continua sendo um indicador insensível do estado energético devido a sua regulação homeostática (Chapinal et al., 2011; Iqbal et al., 2021). Por todas as cabras com T.P se encontrarem em BEN, no passado postulou-se que a hipoglicemia seria uma condição inerente a totalidade dos animais acometidos, colocando as concentrações

de glicose sanguínea como um dos principais meios de diagnóstico (Bani Ismail et al., 2008). No entanto, três status glicêmicos foram relatados em cabras com T.P: hipoglicemia (Bani ismail et al, 2008; Gupta et al, 2008; hefrawy et al, 2011; Lima et al, 2012; Marutsova & Binev, 2015), normoglicemia (Souto et al, 2023) e hiperglicemia (Lima et al, 2012; Yattoo et al, 2015).

Desta maneira, se faz necessário compreender o papel do perfil glicêmico em cabras com T.P, associando esta condição aos indicadores bioquímicos e hormonais, uma vez que estudos de tal natureza são escassos e permitirão uma maior compreensão da fisiopatogenia desta enfermidade e adoção de medidas terapêuticas.

2. Materiais e métodos

2.1. Triagem dos animais

Foram analisadas os prontuários clínicos de 59 cabras com T.P diagnosticadas na Clínica de Bovinos de Garanhuns/ Universidade Federal Rural de Pernambuco, ao longo de 13 anos. O diagnóstico foi estabelecido por meio de exame clínico (Smith e Sherman, 2009) e complementares, tendo as provas de corpos cetônicos na urina utilizando fitas reagentes para urinálise (UriAction 10, Labtest Diagnóstica S.A., Brazil). Foram utilizadas apenas cabras com apresentação clínica da T.P que tiveram concentrações séricas de BHB > 1,6 mmol/L. Esses animais eram na sua maioria de aptidão leiteira; mestiças das raças Saanen, Toggenburg, Pardo Alpina e criadas em regime intensivo de produção e geralmente submetidos à dieta composta por cana-de-açúcar (*Saccharum sp*) in natura, bagaço de cana, palma forrageira (*Opuntia tuna* (L.) Mill), farelos de trigo, milho, soja e algodão. A maioria dos animais apresentava média de 2,5 de escore de condição corporal (ECC) (Smith e Sherman, 2009) e peso médio de 50,77 ± 20,09 kg (média + DP). Baseado na concentração sanguínea de glicose, as cabras foram distribuídas em três grupos: G1 (n=30) foi composto por animais que apresentaram

concentrações de glicose plasmática inferior a 50 mg/dL; o grupo G2 (n=12) foi formado por aqueles que apresentavam níveis de glicose entre 50 mg/dL e 75 mg/dL; e o grupo G3 (n=17), que tiveram concentrações superiores a 75 mg/dL. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética de uso animal (CEUA) da Universidade Federal do Agreste de Pernambuco sob o número de registro: 2024050954.

2.2. Coleta das amostras

As amostras de sangue foram coletadas por venopunção jugular, utilizando agulha 25x8mm em tubos siliconizados vacutainer e centrifugadas a 3500 rpm durante cinco minutos, contendo anticoagulante fluoreto de sódio/oxalato para obtenção de plasma e determinação da glicose. As amostras obtidas em tubos sem anticoagulante, para obtenção de soro, foram empregadas nas análises bioquímicas e hormonais. Todas as amostras foram acondicionadas sob a forma de alíquotas de soro e plasma em tubos tipo Eppendorf e armazenadas em ultra freezer à temperatura de -8 0°C (Ultralow freezer NuAire Inc., 2100, USA)

2.3. Análises laboratoriais

No soro sanguíneo foram mensurados: ácidos graxos não esterificados (NEFA RANDOX Laboratories Ltd), β -hidroxibutirato (β HB/RANBUT RANDOX Laboratories Ltd) proteínas totais, albumina, ureia, creatinina, fruttosamina, triglicerídeos, colesterol, atividade sérica de AST e GGT, utilizando reagentes comerciais (Labtest Diagnóstica S.A. Lagoa Santa, MG). No plasma sanguíneo determinou-se a concentração de glicose (Labtest Diagnóstica S.A). Os valores de globulina foram obtidos por meio de subtração entre o valor da proteína total e

albumina. Para as determinações hormonais de cortisol e insulina, utilizou-se a técnica da eletroquimioluminescência (The Beckman Coulter Inc, Fullerton, CA, USA).

2.4. Índices de sensibilidade à insulina

A sensibilidade à insulina foi estimada usando o Revised quantitative insulin sensitivity check index (RQUICKI) e Revised quantitative insulin sensitivity check index including β -hydroxybutyrate (RQUICKI- β HB), que levam em consideração a concentração de glicose, insulina, ácidos graxos não esterificados (AGNES) e beta-hidroxibutirato (β HB) de acordo com as equações: $RQUICKI = 1/[\log_{10}(\text{glicose mg/dL}) + \log_{10}(\text{insulina } \mu\text{U/mL}) + \log_{10}(\text{AGNES mmol/L})]$ e $RQUICKI-\beta\text{HB} = 1/[\log_{10}(\text{glicose mg/dL}) + \log_{10}(\text{insulina } \mu\text{U/mL}) + \log_{10}(\text{AGNES mmol/L}) + \log_{10}(\beta\text{HB mmol/L})]$ (De koster *et al.*, 2016).

2.6. Análise estatística

Os dados foram testados quanto à normalidade de distribuição utilizando o teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis não paramétricas foram submetidas à transformação logarítmica ou radicial. Os dados paramétricos foram submetidos à análise de variância (ANOVA) e, quando encontradas significância, a diferença entre as médias foi verificada pelo teste de comparações emparelhadas de Tukey. As variáveis que não apresentaram distribuição normal, mesmo após transformação, foram submetidas ao teste não paramétrico de Kruskal-Wallis e as medianas foram comparadas pelo teste de Dunn. Para todas as análises estatísticas, um nível de significância de 5% foi adotado. Os dados foram analisados utilizando o software estatístico MINITAB® 18 (Sampaio, 2007).

3. Resultados

Os animais apresentaram sinais clínicos como apatia, decúbito durante a maior parte do tempo, anorexia, inapetência, desidratação, mucosas congestas, vasos episclerais ingurgitados, taquicardia, hipomotilidade ruminal e edema de membros. Alguns animais também apresentaram tosse, polipnéia e crepitações pulmonares, sintomas compatíveis com broncopneumonia e presentes em casos secundários de T.P. Estiveram presentes sintomas nervosos como depressão, ranger de dentes, opistótono, aumento da base de apoio, ataxia, além de ausência de reflexo de ameaça, nistagmo e miose.

Os valores médios e desvio padrão de BHB, AGNES, colesterol, triglicerídeos e frutossamina estão expressos na Tabela 1.

Tabela 1. Valores médios e desvios padrão das variáveis do perfil energético de cabras com toxemia da prenhez clínica sob três condições glicêmicas (G1- hipoglicemia; G2- normoglicemia; G3- hiperglicemia).

Variável	G1	G2	G3	p	Referência
Glicose (mg/dL)	35,81±9,84 ^C	61,00±7,30 ^B	134,20±52,6 ^A	0,0000	50 - 75 ¹
BHB (mmol/L)	4,77±3,181 ^A	3,74±2,95 ^A	5,09±30,12 ^A	0,4984	<0,8 ¹
AGNES (mmol/L)	1,179±0,44 ^A	1,45±1,06 ^A	1,39±083 ^A	0,4395	0,177- 0,399 ²
Colesterol (mg/dL)	80,37±26,00 ^A	82,31±23,08 ^A	85,07±30,31 ^A	0,8621	88,94±21,26 ³
Triglicerídeos (mg/dL)	18,96±6,00 ^A	23,41±16,81 ^A	26,10±14,85 ^A	0,4648	23,1 - 33,5 ⁴
Frutossamina (µmol/L)	183,87±30,89 ^B	191,54±41,82 ^B	241,90±56,50 ^A	0,0013	212,7±32,54 ³

Letras maiúsculas distintas entre colunas representa diferença significativa entre grupos (P<0.05). ¹Kaneko et al. (2008); ²Sadjadian et al. (2013); ³Soares et tal. (2018); ⁴Araújo & Silva (2008).

Foram encontradas variações significativas para a frutossamina (p 0,0013). O grupo G3 diferiu significativamente do G2 e G1, além de apresentar correlação positiva fraca (0.383) entre frutossamina e glicose e correlação negativa fraca entre frutossamina e proteínas totais (-0.334). Não foram observadas variações significativas para as seguintes variáveis: BHB, AGNES, colesterol e triglicerídeos. No entanto, chama a atenção os valores de BHB, cuja

diferença média foi superior a 1,0 mmol/L em G3 (5,096 mmol/L) e G1 (4,77 mmol/L) em relação ao G2 (3,742 mmol/L).

Os valores médios e desvio padrão de proteínas totais, albumina, globulinas, ureia e creatinina estão expressos na Tabela 2.

Tabela 2. Valores médios e desvios padrão das variáveis do perfil proteico de cabras com toxemia da prenhez clínica sob três condições glicêmicas (G1- hipoglicemia; G2- normoglicemia; G3- hiperglicemia).

Variável	G1	G2	G3	p	Referência
Proteínas totais (g/dL)	6,85±1,82 ^A	6,15±1,31 ^A	5,70±1,01 ^A	0,1209	6,4-7,0 ¹
Albumina (g/dL)	2,11±0,33 ^A	2,04±0,45 ^A	1,964±0,68 ^A	0,7449	2,37±0,37 ²
Globulinas (g/dL)	4,74±1,74 ^A	4,10±1,05 ^A	3,74±0,61 ^A	0,1212	4,87±0,10 ²
Albumina/ Globulina	0,48±0,46 ^A	0,51±0,44 ^A	0,53±0,48 ^A	0,7980	0,63-1,26 ¹
Ureia (g/dL)	36,30±15,66 ^B	38,48±9,58 ^B	53,52±24,61 ^A	0,0440	21,4-42,8 ¹
Creatinina (mg/dL)	0,85±0,36 ^A	0,93±0,34 ^A	1,11±0,67 ^A	0,3865	<1,0 ⁴

Letras maiúsculas distintas entre colunas representa diferença significativa entre grupos (P<0.05). ¹Kaneko et al. (2008); ²Soares et al. (2019); ³Souto et al. (2023); ⁴Fatima (2017).

Foram encontradas variações significativas para a ureia (p<0,0440) em G3 quando comparados com G1 e G2. Por outro lado, as variáveis: proteínas totais, albumina, globulinas, e creatinina não diferiram entre si. No entanto, com relação a proteínas totais, constataram-se valores inferiores aos de referência para a espécie nos grupos G2 e G3. Quanto à albumina e globulina, estes foram inferiores em todos os grupos avaliados. Em relação à creatinina, o G3 revelou concentrações acima dos valores de referência para a espécie.

Os valores médios e desvio padrão de AST (p 0,6697) e GGT (p 0,2517) estão expressos na Tabela 3.

Tabela 3. Valores médios e desvios padrão das variáveis do perfil enzimático de cabras com toxemia da prenhez clínica sob três condições glicêmicas (G1- hipoglicemia; G2- normoglicemia; G3- hiperglicemia).

Variável	G1	G2	G3	p	Referência
AST (U/L)	116,1±76,50 ^A	121,8±56,7 ^A	135,3±65,7 ^A	0,6697	167-513 ¹
GGT (U/L)	41,37±13,46 ^A	49,73±22,96 ^A	50,4±24,5 ^A	0,2517	20-56 ¹

Letras maiúsculas distintas entre colunas representa diferença significativa entre grupos (P<0.05). ¹Kaneko et al. (2008).

Não foram observadas diferenças significativas nos valores de AST e GGT. Em relação à GGT, todos os grupos apresentaram valores entre o intervalo de referência. Os valores médios e desvio padrão de insulina e cortisol estão expressos na Tabela 4.

Tabela 4. Valores médios e desvios padrão das variáveis do perfil hormonal de cabras com toxemia da prenhez clínica sob três condições glicêmicas (G1- hipoglicemia; G2- normoglicemia; G3- hiperglicemia).

Variável	G1	G2	G3	p	Referência
Insulina (pmol/L)	3,27±2,56 ^A	10,76±9,19 ^A	3,34±2,93 ^A	0,1315	33,40±44,80 ¹
Cortisol (nmol/L)	96,2±90,4 ^A	115,4±125,5 ^A	186,7±172,7 ^A	0,1204	35,7±18,9 ¹

Letras maiúsculas distintas entre colunas representa diferença significativa entre grupos (P<0.05). ¹Soares et al. (2019).

Não foram observadas observada diferenças significativas nos valores de insulina (p 0,0003). No entanto, sua concentração se encontrava reduzida nos três grupos: G1, G3 e G2, seguindo esta ordem. Em relação ao cortisol, não houve diferença significativa (p 0,1204) entre os grupos avaliados. Vale ressaltar que em todos os grupos avaliados, as concentrações estavam acima dos valores de referência para a espécie.

Baseado no RQUICKI constatou-se diferença significativa em G3 e G2 quando comparados ao G1 (Tabela 5).

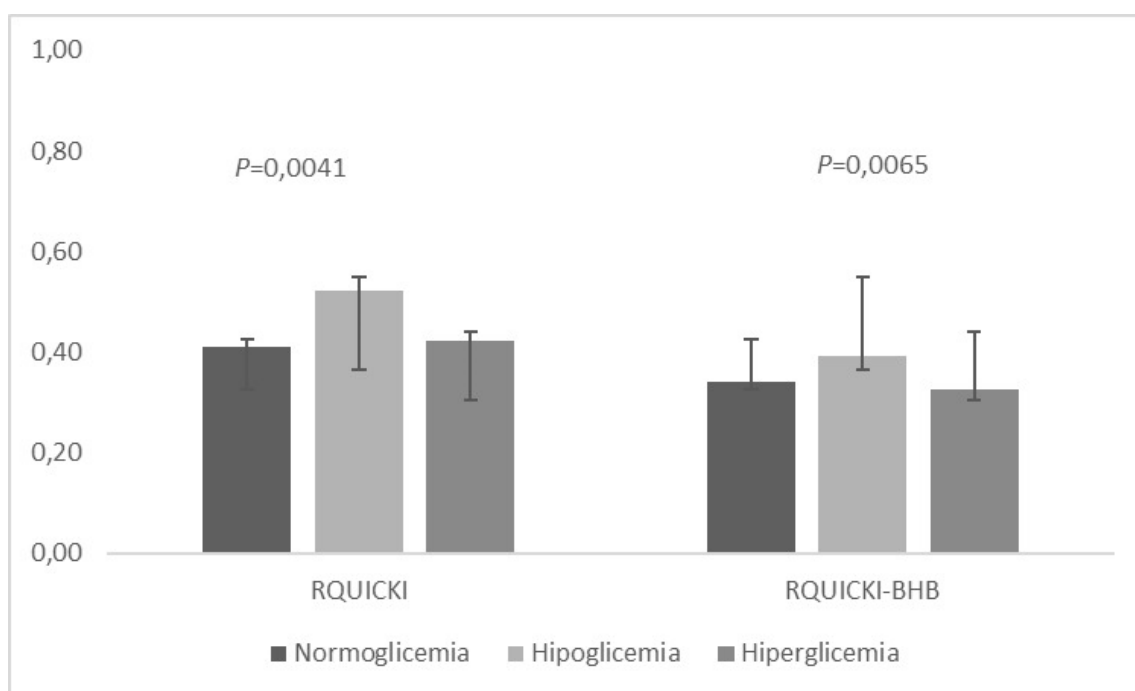
Tabela 5. Avaliação de sensibilidade da insulina em cabras com toxemia da prenhez clínica.

Variável	G1	G2	G3	p	Referência
RQUICKI (%)	0,52 ^A	0,41 ^B	0,42 ^B	0,0041	0,42 ¹
RQUICK _{BHB} (%)	0,39 ^A	0,34 ^{AB}	0,32 ^B	0,0065	

¹Zamuner et al. (2021).

Foram evidenciados menores valores para RQUICKI em G2 e G3. Com relação ao RQUICKI_{BHB}, evidenciou-se diferença significativa entre G1 e G3, demonstrando maiores percentuais em G1, G2 e G3 (Figura 1), respectivamente.

Figura 1. Índice quantitativo de verificação de sensibilidade à insulina (RQUICKI e RQUICKI_{BHB}) nos diferentes status glicêmicos de cabras com toxemia da prenhez.



4. Discussão

Os valores elevados encontrados reafirmam que BHB é bioquimicamente o principal indicador para o diagnóstico da T.P (Lacetera et al., 2002; Ramin et al., 2007; Bani Ismail et al., 2008; González et al., 2011; Albay et al., 2014; Marutsova e Binev, 2017). No entanto, a sua distribuição de acordo com o perfil glicêmico parece não representar grandes alterações

biológicas no sentido de exacerbação do balanço energético negativo (BEN). Confirmado pela correlação desprezível entre as variáveis (-0.039). Porém é preciso como clínico levar em consideração a sensibilidade e resposta de cada indivíduo a esses aumentos de concentração. Visto que, nos animais hipoglicêmicos e hiperglicêmicos houve um aumento superior a 1,0 mmol/L em relação aos normoglicêmicos. Esses resultados demonstram que a glicose não é parâmetro para diagnóstico e sugere não ser indicador de prognóstico para T.P.

A ausência de diferenças significativas entre os valores de AGNEs confirma que os diferentes status glicêmicos não foram capazes de influenciar essa variável. Sendo reafirmada pela baixa correlação existente. Visto que o AGNEs, assim como BHB é um dos principais indicadores de BEN. O aumento em suas concentrações é atribuído a alta mobilização de lipídeos em função da alta demanda de nutriente no pré-parto para desenvolvimento fetal e formação de colostro, levando em consideração que com o desenvolvimento da doença e conforme a severidade do quadro clínico há uma elevação ainda maior deste metabólito (Souto et al., 2023). Esses achados são compatíveis com os obtidos por Marutsova e Binev (2017), Souza et al. (2020), Macedo et al. (2016) e Souto et al. (2013).

Além disso, esses aumentos podem ser atribuídos a distúrbios no metabolismo de carboidratos e gorduras, levando à hipoglicemia e mobilização de reservas de gordura, o que leva à cetogênese hepática, de acordo com Rook (2000) e Hefnawy et al. (2011). De acordo com Cal-Pereyra et al. (2015), um aumento significativo nas concentrações de AGNES pode ser observado após 48 horas de restrição dietética no final da gestação, sugerindo uma rápida mobilização de lipídios.

A ausência de diferença significativa de colesterol entre os grupos mostra não haver inferência da concentração glicêmica sobre esta variável. O colesterol é um lipídeo e existem duas fontes para o animal, a dietética e a endógena. Dessa forma, a redução da ingestão de alimentos e o comprometimento hepático em animais com T.P (Souza et al., 2020; Souto et al.,

2023) nos três grupos manteve os resultados similares e inferiores aos de referência encontrados para a espécie (Vihan e Rai, 1987; Van Saun, 2000; Ceron et al., 1995; Elsabaie, 1995; Hefnawy et al., 2011; Constable et al., 2017).

Os valores inalterados de triglicerídeos encontrados entre os grupos vão de encontro aos encontrados por Yattoo et al. (2015) e Albay et al. (2014), que relataram aumento deste analito em cabras com T.P quando comparadas com animais hípidos e atribuíram essa alteração à hiperglicemia persistente e deficiência de insulina, ocasionada pela síntese excessiva ou utilização inadequada deste lipídeo. Neste sentido, de acordo com Iqbal et al. (2022) elevações nos níveis de triglicerídeos pode ser observada no balanço energético negativo, em decorrência do aumento da lipólise e lipomobilização do tecido adiposo para a corrente sanguínea.

A elevação observada nos animais hiperglicêmicos na concentração sérica frutossamina está em consonância com a elevação significativa da concentração de glicose sanguínea. Para Yattoo et al. (2015), aumento nas concentrações de frutossamina está relacionada à insuficiência de insulina e hiperglicemia prolongada, causando glicosilação das proteínas e aumento dos níveis de frutossamina. Concentrações sanguíneas aumentadas desta variável indicam a presença de hiperglicemia persistente há pelo menos duas semanas, já que de acordo com Armbruster et al. (1987) a frutossamina é uma junção irreversível da molécula de glicose com proteínas, formando cetoaminas estáveis, estando principalmente aumentada em casos de hiperglicemia persistente.

Esta informação é fortalecida neste trabalho pelo fato da concentração sérica das proteínas em G3 se encontrarem diminuídas em relação aos valores de referência e em relação aos demais grupos. A presença de maior intensidade na correlação entre frutossamina:glicose (0,383) quando comparadas com frutossamina:proteínas totais (-0.334) sugere que as concentrações desta variável foi influenciada pela glicose, e não pelas concentrações proteicas.

Resultados semelhantes foram observados por Santos et al. (2011) e Souto et al. (2019) quando relataram aumento nas concentrações de frutamina em ovelhas que apresentavam manifestações clínicas da doença. Este resultado vai de encontro aos achados de Souto et al. (2013) que não encontraram mudanças nas concentrações plasmáticas de cabras com T.P, no entanto, esses autores não trabalharam considerando diferentes status glicêmicos influenciando possivelmente nos resultados obtidos.

A ausência de diferença significativa entre as concentrações séricas de proteína total (PT) demonstra não haver influência da glicemia sobre esta variável. No entanto, Hefnawy et al. (2011), ao trabalharem com cabras com T.P hipoglicêmicas identificaram redução séricas de PT. Por outro lado, Souto et al. (2013) encontram PT igualmente diminuídas em cabras com apresentação clínica da doença onde a sua maioria eram normoglicêmicas. Em geral, animais com T.P apresentam concentrações séricas de PT diminuídas em função da redução da síntese de albumina pelo comprometimento da função hepática, infiltração gordurosa e diminuição do consumo de matéria seca decorrentes da anorexia (Yarin e Ciftci, 2009; Souto et al., 2019). Contudo, Macedo et al., (2016) relataram valores dentro da normalidade para a espécie ao trabalhar com proteínas de fase aguda em cabras com T.P, observando elevação apenas dos valores de haptoglobina. Por outro lado, valores de proteínas totais em níveis elevados podem ser encontrados em situações onde há diferentes graus de desidratação (Cantley et al., 1991; Andrews et al., 1996; Van Saun, 2000; Smith e Sherman, 2009; Santos et al., 2011).

A redução nos níveis de albumina nos três grupos sem diferença significativa entre eles corroboram com Souto et al. (2023), que atribuíram esse achado a influência do distúrbio metabólico sob as variáveis proteicas. Para Yarim e Ciftci (2009), redução nas concentrações de albumina associada com alta relação albumina/globulina está relacionada à falha renal e hepática decorrente da T.P. A hipoalbuminemia associada à hipoglobulinemia encontrada estão de acordo com Abdelaal et al. (2015) que relataram diminuição dessas frações proteicas em

ovelhas hipoglicêmicas nos casos severos de T.P. Porém, é importante ressaltar que as concentrações de globulinas tendem a diminuir nas últimas semanas antes do parto em função da migração para a glândula mamária na formação de colostro (Kaneko et al., 2008).

A diferença significativa nas concentrações séricas de ureia demonstra haver influência da glicose sanguínea sobre os grupos, esses achados corroboram Santos et al. (2011) ao trabalharem com ovelhas com T.P, em sua maioria hiperglicêmicas, que encontraram elevação mais acentuada nas concentrações de ureia naqueles animais que foram a óbito quando comparados aos que receberam alta hospitalar. A elevação nas concentrações acima dos valores de referência encontrada em G3 pode ser decorrente da injúria renal. Barakat et al. (2007) relacionaram aumento deste metabólito à infiltração gordurosa no epitélio tubular renal, acarretando diminuição da filtração glomerular e retenção de ureia sanguínea. Apesar disso, Souto et al. (2019) relatam que os ruminantes são capazes de excretar este metabólito pelo trato gastrointestinal, de modo que mesmo em casos de insuficiência renal podem ser encontrados valores normais ou ligeiramente elevados.

Em relação às concentrações séricas de creatinina, a ausência de diferença significava entre os grupos avaliados demonstra não haver influência da glicose sobre este parâmetro nas cabras com T.P. Conforme relatado por Souza et al. (2020) e Bani ismail et al. (2008), e de acordo com Souto et al. (2023) esta variável pode não ser um bom parâmetro para determinação de T.P, pois há elevação nas suas concentrações somente após o comprometimento de 75% dos néfrons (Meuten, 2015). No entanto, chama a atenção o aumento nessa variável em relação aos valores de referência nos animais hiperglicêmicos. Aumento nas concentrações séricas de creatinina está relacionado à disfunção renal, tendo elevações substanciais à medida que a T.P progride (Abdelaal et al. 2013). A elevação da creatinina, juntamente com a ureia, é indicativa de azotemia, sendo decorrente do acúmulo de ácidos graxos nas células epiteliais tubulares, acarretando em degeneração tubular e redução da taxa de filtração glomerular, diminuindo a

excreção urinária desse composto (Iqbal et al., 2022; Souto et al., 2013). No entanto, foi observado por Kolb e Kaskom (2004), Barakat et al. (2007), Abdelaal et al (2013), Hefnawy et al. (2011), Anoushepour et al. (2014) e Vasava et al. (2016) aumento nas concentrações deste composto em cabras e ovelhas cetóticas em condição de hipoglicemia.

Em relação à AST, a ausência de diferença significativa entre os grupos demonstra que o status glicêmico não foi capaz de influenciar o comportamento da atividade sérica desta enzima. Por outro lado, Albay et al. (2014) observaram aumento da atividade sérica desta enzima na forma subclínica e clínica da doença, principalmente nos animais hiperglicêmicos, estando associado ao maior grau de lesão hepática.

A ausência de diferença significativa entre os grupos e os valores dentro da normalidade para a espécie na atividade sérica de GGT demonstra que, a concentração plasmática de glicose também não influencia na atividade sérica desta enzima. Desse modo, a GGT não demonstrou ser um bom parâmetro para avaliação da severidade da T.P. Neste sentido, Santos et al. (2011) atribuíram capacidade homeorrética do fígado no controle das concentrações desta enzima. No entanto, diferem dos achados de Souto et al. (2013) que atribuíram valores superiores desta enzima à diminuição da capacidade hepática. Assim como Marutsova e Binev (2020) que trabalhando com cabras hipercetonêmicas encontraram aumento na atividade sérica de GGT e atribuíram esse achado ao dano hepático.

A inexistência de diferença significativa entre os grupos quanto aos valores de cortisol, embora todos estejam elevados em relação aos valores de referência para a espécie revelam ser a condição de T.P o principal responsável pela dinâmica deste hormônio independentemente da condição glicêmica. Porém, chama a atenção para a tendência de elevação da glicemia em função da elevação de cortisol, neste sentido, quanto mais elevado o cortisol, maior concentração de glicose plasmática.

O balanço energético negativo é um fator estressante que pode induzir elevação na secreção de cortisol (Chalmeh e Hajimohammadi, 2016; Soares et al., 2019). Não obstante, aumento nos níveis deste hormônio em todos os grupos avaliados possivelmente esteja associado a maior liberação de ACTH ocasionada por aumento da atividade do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (Hunter et al., 1970; Christison e Johnson, 1972; Collins e Weiner, 1968; Chiodini et al, 2007).

A inexistência de diferença significativa e diminuição nos níveis de insulina nos três grupos decorre provavelmente da redução da secreção pancreática deste hormônio em resposta a resistência insulínica enfrentada na T.P, especialmente nos animais hiperglicêmicos. Segundo Schmitt et al. (2012), ovelhas em terço final de gestação sofrem aumento na resistência periférica à insulina para maior disponibilidade de glicose na unidade feto-placentária e glândula mamária, acarretando diminuição da secreção de insulina pelo pâncreas.

Neste sentido, atribui-se a diminuição nas concentrações de insulina ao balanço energético negativo, ocasionado pela diminuição do consumo de matéria seca e diminuição dos precursores gliconeogênicos que agem como agentes estimulantes para a liberação de insulina, como também, à supressão causada pelas elevadas concentrações de AGNEs na liberação deste hormônio pelas células B-pancreáticas.

Em relação ao RQUICKI, menores valores demonstrados em G2 e G3 quando comparados a G1 evidencia maior resistência à insulina nestes grupos. Entretanto, maiores percentuais encontrados em G2 em relação a G3 vão de encontro aos resultados obtidos por Liu et al. (2021). Tal diferença pode ser decorrente da menor precisão do RQUICKI na verificação de sensibilidade à insulina, tendo em vista que as variáveis que compõe a fórmula são obtidas em jejum alimentar, prática improvável em ruminantes em função de o rúmen ser um compartimento armazenador de alimentos (Balogh et al., 2008; De Koster et al., 2017; Nascimento et al., 2018).

Os valores encontrados em G3 para RQUICKI-BHB, modelo ajustado para verificação de resistência insulínica, demonstra uma diminuição da sensibilidade a esse hormônio neste grupo, estando associada a uma maior resistência a esse hormônio naqueles animais que apresentam hiperglicemia. Estes achados corroboram com aqueles já relatados por Schimmit et al. (2012), Regnault et al. (2004) e Schlumbohm et al. (1997) que atribuíram menor metabolização da glicose a aumento da resistência a este hormônio pelos tecidos periféricos.

5. Conclusão

Com este trabalho ficou ratificado que a glicose não é um bom parâmetro para o diagnóstico de T.P, pois as alterações nos principais indicadores de balanço energético negativo (BHB e AGNEs) não foram significativas, embora seja necessário considerar a sensibilidade individual dos organismos a intensidade do déficit energético.

A frutossamina demonstrou ser um parâmetro capaz de avaliar o comportamento da glicose em cabras com T.P por acompanhar a dinâmica da elevação de sua concentração, expressada na sua correlação positiva com esta variável.

A elevação do cortisol sob as distintas concentrações de glicemia, particularmente hipoglicemia e normoglicemia, certifica o nível de estresse em que os animais estão submetidos na T.P

Este trabalho contribui de forma pioneira na avaliação do perfil metabólico de cabras com T.P sobre condições distintas de glicemia, criando possibilidades de novas abordagens para a compreensão de sua etiopatogenia.

Referências

Abdelaal, A., Zaher, H., Elgaml, S.A., Abdallah, H., 2013. Prognostic Value of Serum Cardiac Troponin T and Nitric Oxide as Cardiac Biomarkers in Pregnancy Toxemic Goats. *Global Veterinaria*. 11, 817-823. <https://doi.org/10.5829/idosi.gv.2013.11.6.82261>

Albay, M.K., Karakurum, M.C., Sahinduran, S., Sezer, K., Yildiz, R., Buyukoglu, T., 2014. Selected serum biochemical parameters and acute phase protein levels in a herd of Saanen goats showing signs of pregnancy toxemia. *Veterinary Medicine*, 59, 336–342. <https://doi.org/10.17221/7620-VETMED>.

Andrews, A.H., 1997. Pregnancy toxemia in the ewe. *In Pract.* 19, 306-312. <https://doi.org/10.1136/inpract.19.6.306>

Andrews, A.H., Holland-Howes, V.E., Wilkinson, J.I.D., 1996. Naturally occurring pregnancy toxemia in the ewe and treatment with recombinant bovine somatotropin. *Small Rum. Res.* 23, 191-197. [https://doi.org/10.1016/s1090-0233\(98\)80019-1](https://doi.org/10.1016/s1090-0233(98)80019-1)

Anoushepour, A., Mottaghian, P., Mehdi, S., 2014. The comparison of some biochemical parameters in hyperketonemic and normal ewes. *Eur. J. Exp. Biol.* 4, 83-87.

Araújo, C.A.S.C., 2020. Estudo comparativo do perfil metabólico e hormonal de ovelhas com gestação única, gemelar e não gestantes alimentadas com dieta de alta densidade energética. 212f. Tese (Doutorado em Clínica Veterinária). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo.

Araújo, D.F.I., Silva, P., 2008. Valores de amilase, colesterol e triglicérides em soro de cabras de Mossoró, RN. *Acta Veterinaria Brasilica*. 3, 97-100.

<https://doi.org/10.21708/avb.2008.2.3.903>

Armbruster D.A., 1987. Fructosamine: structure, analysis, and clinical usefulness. *Clinical chemistry*, 33, 2153-2163.

Bani Ismail, Z., Al-Majali, A., Amireh, F., Al-Rawashdeh, O., 2008. Metabolic profiles in goat does in late pregnancy with and without subclinical pregnancy toxemia. *Veterinary Clinical Pathology*, 37, 434– 437. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165x.2008.00076.x>

Barakat, S.M., Al-Bhanasawi, N., Elazhari, G., Bakhiet, A., 2007. Clinical and Serobiochemical Studies on Naturally-Occurring Pregnancy Toxaemia in Shamia Goats. *Journal of Animal and Veterinary Advances*. 6, 768–772.

Bennasir, H.A.H., Mir, A.Q., Malik, H., Maqbool, Q., 2019. Studies on pathogenesis and treatment of pregnancy toxemia in sheep. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*. 6, 35-48.

Cajueiro, J.F.P., 2014. Influência das concentrações de cálcio sanguíneo de cabras leiteiras no período de transição sobre o perfil energético-proteico, mineral e hormonal. 78p. Dissertação (Mestrado em Ciência Veterinária). Universidade Federal Rural de Pernambuco, Pernambuco.

Cajueiro, J.F.P., Souto, R.J.C., Afonso, J.A.B., 2021. Hipocalcemia em pequenos Ruminantes. *Revista Brasileira de Buiatria*. 2, 1-12. <https://doi.org/10.4322/2763-955X.2022.008>.

Cantley, C.E.L., Ford, C.M., Heath, M.F., 1991. Serum fructosamine in ovine pregnancy toxemia: A possible prognostic index. *Vet. Rec.* 128, 525-526.

<https://doi.org/10.1136/vr.128.22.525>

Ceròn J.J., Garcia, P.P., Sotillo, J., Bayon, A., Panizo, C.G., 1994. Serum protein and protein electrophoretic pattern variations in goats with ketosis during various stages of reproduction. Proceedings 18th. world Buiatrics congress: 26th. Congress of the Italian Association of Buiatrics, Bologna, Italy, 2, 1309-1312.

Chalmeh, A., Hajimohammadi, A., 2016. Circulating metabolic hormones in different metabolic states of high producing Holstein dairy cows. *Iranian Journal of Veterinary Medicine, Tehran.* 10, 277-284. <https://doi.org/10.22059/ijvm.2016.59721>

Chapinal, N., Carson, M., Duffield, T.F., Capel, M., Godden, S., Overton, M., LeBlanc, S., 2011. The association of serum metabolites with clinical disease during the transition period. *Journal of Dairy Science* 94, 4897-4903. <https://doi.org/10.3168/jds.2010-4075>

Chiodini, I., Adda, G., Scillitani, A., Coletti, F., Morelli, V., Di Lembo, S., Arosio, M., 2007. Cortisol Secretion in Patients With Type 2 Diabetes: Relationship with chronic complications. *Diabetes Care.* 30, 83-88. <https://doi.org/10.2337/dc06-1267>

Christison, G., Johnson, H., 1972. Cortisol turnover in heat-stressed cows. *J Anim Sci.* 35: 1005-1010. <https://doi.org/10.2527/jas1972.3551005x>

Cincović, M. R., Doković, R., Belić, B., Lakić, I., Stojanac, N., Stevančević, O., Staničkov, N., 2018. Insulin resistance in cows during the periparturient period. *Acta Agric. Serb.* 23, 233–245. <https://doi.org/10.5937/AASer1846233C>.

Collins, K.J., Weiner, J.S., 1968. Endocrinological aspects of exposure to high environmental temperatures. *Physiol Rev.* 48, 785- 839. <https://doi.org/10.1152/physrev.1968.48.4.785>

Constable, P.D., Hinchcliff, K.W., Done, S.H., Grunberg, W. (Eds)., 2017. *Veterinary Medicine: A Textbook of the Diseases of Cattle, Horses, Sheep, Pigs and Goats.* 11th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier.

Corrêa, C.R., Angeleli, A.Y.O., Camargo, N.D.R., Barbosa, L., Burini, R.C., 2002. Comparação entre a relação PCR/albumina e o índice prognóstico inflamatório nutricional (IPIN). *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial.* 38, 183-190. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442002000300004>

De Koster, J., Hostens, M., Hermans, K., Van den Broeck, W., Opsomer, G., 2016. Validation of different measures of insulin sensitivity of glucose metabolism in dairy cows using the hyperinsulinemic euglycemic clamp test as the gold standard. *Domest. Anim. Endocrinol.* 57:117–126. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2016.06.004>

De Koster, J., Van Eetvelde, M., Hermans, K., Van Den Broeck, W., Hostens, M., Opsomer, G., 2017. Limitations of glucose tolerance tests in the assessment of peripheral tissue insulin sensitivity during pregnancy and lactation in dairy heifers. *J. Dairy Sci.* 100:2381–2387. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11792>.

Dirksen, G., 1993. Sistema Digestivo, in: Dirksen, G., Grunder, H.D., Stober, M. (Eds)., Rosenberger Exame Clínico dos Bovinos. 3rd ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. Portuguese.

Duehlmeier, R., Fluegge, I., Schwert, B., Ganter, M., 2013. Insulin sensitivity during late gestation in ewes affected by pregnancy toxemia and in ewes with high and low susceptibility to this disorder. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 27, 359-366. <https://doi.org/10.1111/jvim.12035>

ElSebaie, A., 1995. Caprine ketosis”pregnancy toxemia in does”. 3rd. Sci. Cong, Egyptian Society for cattle diseases. 3-5 Dec. Assiut- Egypt.

Fatima, C.J.T. Avaliação do uso de monensina sódica no perfil metabólico e lácteo em cabras leiteiras no periparto. 60p. Dissertação (Mestrado em Sanidade e Reprodução de Ruminantes). Universidade Federal Rural de Pernambuco, Pernambuco.

Ford, E.J.H., Evans, J., Robinson, I., 1990. Cortisol in pregnancy toxemia of sheep. *British Veterinary Journal.* 146, 539-542. [https://doi.org/10.1016/0007-1935\(90\)90057-A](https://doi.org/10.1016/0007-1935(90)90057-A)

González, F.H., Hernández, F., Madrid, J., Martínez-Subiela, S., Tvarijona-Viciute, A., Cerón, J.J., Tecles, F., 2011. Acute phase proteins in experimentally induced pregnancy toxemia in goats. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation.* 23, 57–62. <https://doi.org/10.1177/104063871102300108>

Gupta, V.K., Sharma, S.D., Vihan, V.S., Kumar, A., 2008. Serum enzymes and thyroid hormones in sub-clinical ketosis in goats and sheep reared under organized farming system. *The Indian Journal Animal Science*. 78, 1199-1201.

Hasegawa, R., Iwase, I., Takagi, T., Kondo, M., Matsui, M., Kawashima, C., 2019. Insulin resistance: Relationship between indices during late gestation in dairy cows and effects on newborn metabolism. *Anim. Sci. J.* 90, 1544–1555. <https://doi.org/10.1111/asj.13300>

Hefnawy, A., Shousha, S., Youssef, S., 2011. Haematobiochemical profile of pregnant and experimentally pregnancy toxemic goats. *Journal of Basic Applied Chemical*. 1, 65-69.

Hefnawy, A.E; Youssef, S.; Shousha, S., 2010. Some Immuno hormonal Changes in Experimentally Pregnant Toxemic Goats. *Veterinary Medicine International*. 2010, 5. <https://doi.org/10.4061/2010/768438>

Hunter, D., Erb, R., Randel, R., Garverick, H., Callahan, C., Harrington, R., 1970. Reproductive steroids in the bovine: Relationships during late gestation. *J Anim Sci*. 30: 47-59.

IBGE. Pesquisa Pecuária Municipal 2020: rebanhos de caprinos e ovinos. Tabela 1. Efetivo do rebanho ovino. Disponível em: <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/infoteca/bitstream/doc/1135667/1/CNPC-2021-Art-boletimCIM-16.pdf>

Iqbal, R., Beigh, S.A., Mir, A.Q., Shaheen, M., Hussain, S.A., Nisar, M., Dar, A.A., 2022. Evaluation of metabolic and oxidative profile in ovine pregnancy toxemia and to determine

their association with diagnosis and prognosis of disease. *Tropical animal health and production*. 54, 338. <https://doi.org/10.1007/s11250-022-03339-9>

Kaneko, J.J., Harvey, J.W., Bruss, M.L. (Eds.), 2008. *Clinical biochemistry of domestic animals*. 6th ed. Sand Diego: Academic Press.

Khan, J.R., Ludri, R.S., 2002. Changes in blood glucose, plasma non-esterified fatty acids and insulin in pregnant and non-pregnant goats. *Tropical animal health and production*. 34, 81–90. <https://doi.org/10.1023/a:1013798114081>

Kolb, E., Kaskom, S., 2004. Patho-biochemical aspects of pregnancy ketosis in sheep and goats. *Tierarztl.* 59, 374-380.

Lacetera, N., Franci, O., Scalia, D., Bernabucci, U., Ronchi, B., Nardone, A., 2002. Effects of nonesterified fatty acids and BHB on functions of mononuclear cells obtained from ewes. *American Journal of Veterinary Research*, 63, 414-418. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2002.63.414>

Lima, M.S., Pascoal, R.A., Stilwell, S.T., 2012. Glycaemia as a sign of the viability of the foetuses in the last days of gestation in dairy goats with pregnancy toxaemia. *Ir. Vet. J.* 65, 1.

Liu, S., Kong, Y., Wen, J., Huang, Y., Liu, Y., Zhu, X., Zhao, B., Cao, B., Wang, J., 2021. Surrogate Indexes of Insulin Resistance in Dairy Goats: Transitional Variation in Subclinical Hyperketonemia. *Veterinary sciences*. 8, 102. <https://doi.org/10.3390/vetsci8060102>

Macedo, A.T.M., Souto, R.C., Mendonça, C.L., Lima, L.B., Soares, P.C., Afonso, J.A.B., 2015. Serum levels of triiodothyronine (t3) and thyroxine (t4) in ewes diagnosed with pregnancy toxemia. Arch. Vet. Sci. 20, 49–55.

Macedo, A.T.M., Souto, R.J.C., Cajueiro, J.F.P., Mendonça, C.L., Fagliari, J.J., Silva, P.C., Soares, P.C., Afonso, J.A.B., 2016. Serum protein electrophoresis in goats with pregnancy toxemia. Bras. Ci. Vet. 23, 18-22. <http://dx.doi.org/10.4322/rbcv.2016.023>

Marutsova, V.J., Binev, R.G., 2017. Body condition score, nonesterified fatty acids and beta-hydroxybutyrate concentrations in goats with subclinical ketosis. Agricultural Science and Technology. 9, 282-285. <https://doi.org/10.15547/ast.2017.04.053>

Marutsova, V.J., Binev, R.G., 2020. Changes in blood enzyme activities and some liver parameters in goats with subclinical ketosis. Bulg. J. Vet. Med. 23, 70-79. <http://dx.doi.org/10.15547/bjvm.2175>

Meuten, D., 2015. Avaliação e Interpretação Laboratorial do Sistema Urinário. In: Thrall, M.A., Weiser, G., Allison, R.W., Campbell, T.W. (Eds). Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária. 2nd ed. São Paulo: Roca. p. 689-806. Portuguese.

Moallem, U., Rozov, A., Gootwine, E., Honig, H., 2012. Plasma concentrations of key metabolites and insulin in late-pregnant ewes carrying 1 to 5 fetuses. Journal of Animal Science. 90, 318-324. <https://doi.org/10.2527/jas.2011-3905>.

Proios, I., Grünberg, W., 2023. Preoperative and Surgical Predictors of the Treatment Outcome of Dairy Cows with Right Abomasal Displacement - A Retrospective Study of 234 Cases. *Animals*. 13, 2887. <https://doi.org/10.3390/ani13182887>

R Core Team (2024). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>

Ramin, A.G., Asri-Rezaie, S., Macali, S.A., 2007. Evaluation on serum glucose, BHB, urea and cortisol in pregnant ewes. *Medycyna Weterynaryjna*, 63, 674–677.

Reddy, B.S., Jyothi, K., Reddy, Y.V.P., Rao, K.P., Sivajothi, S., Ganesan, A., 2014. Pregnancy toxemia associated with dystocia in a Nellore brown ewe. *Adv. Appl. Sci. Res.* 5, 325-327.

Regnault, T.R., Oddy, H.V., Nancarrow, C., Sriskandarajah, N., Scaramuzzi, R.J., 2004. Glucose-stimulated insulin response in pregnant sheep following acute suppression of plasma non-esterified fatty acid concentrations. *Rep. Biol. End.* 2, 64. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-2-64>

Resende, K.T.D., Silva, H.G.D.O., Lima, L.D.D., Teixeira, I.A.M.D.A., 2008. Avaliação das exigências nutricionais de pequenos ruminantes pelos sistemas de alimentação recentemente publicados. *Revista Brasileira de Zootecnia*. 37, 161-177. <https://doi.org/10.1590/S1516-35982008001300019>

Ríos, C., Marín, M.P., Catafau, M., Wittwer, F., 2006. Concentraciones sanguíneas de β -hidroxibutirato, NEFA, colesterol y urea en cabras lecheras de tresrebaños con sistemas

intensivos de producción y su relación con el balance nutricional. Arch. med. vet. 38, 19-23.

<http://dx.doi.org/10.4067/S0301-732X2006000100003>.

Rook, J.S., 2000. Pregnancy toxemia of ewes, does, and beef cows. Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract. 16, 293-317. [http://dx.doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30107-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30107-9)

Sadjadian, R., Seifi, H.A., Mohri, M., Naserian, A.A. & Farzaneh, N., 2013. Variations of energy biochemical metabolites in periparturient dairy Saanen goats. Comparative Clinical Pathology. 22, 449-456. <http://dx.doi.org/10.1007/s00580-012-1431-8>

SAMPAIO, I.B.M. Estatística aplicada à experimentação animal. 3 th ed. Belo Horizonte, FEPMVZ, 2007.

Santos, F.C.O., Mendonça, C.L., Silva Filho, A.P., Carvalho, C.C.D., Soares, P.C., Afonso, J. A.B., 2011. Indicadores bioquímicos e hormonais de casos naturais de toxemia da prenhez em ovelhas. Pesquisa Veterinária Brasileira. 31, 974-980. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2011001100006>

Schlumbohm, C., Harmeyer, J., 2008. Twin-pregnancy increases susceptibility of ewe to hypoglycaemic stress and pregnancy toxaemia. Research in Veterinary Science. 84, 286–299. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2007.05.001>

Schlumbohm, C., Sporleder, H.P., Gürtler, H., Harmeyer, J., 1997. The influence of insulin on metabolism of glucose, free fatty acids and glycerol in normo- and hypocalcemic ewes during different reproductive states. Deut. Tierarz. Wochen. 104, 359-365.

Schmitt, E., Schneider, A., Gourlat, M.A., Schwegler, E., Pereira, R.A., Hoffmann, D.C.A., Lopes, M.S., Hax, L.T., Del Pino, F.A.B., Corrêa, M.N., 2012. Correlação entre cálcio e insulina durante o teste de tolerância à glicose em ovelhas gestantes e não gestantes. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec. 64, 1127-1132. <https://doi.org/10.1590/S0102-09352012000500006>

Smith, M.C., Sherman, D.M., 2009. Goat Medicine. 2nd ed. Lea and Febiger: Philadelphia. 871p.

Soares, G.S.L., Ribeiro A.C.S., Cajueiro, J.F.P., Souto, R.J.C., Filho, E.F.O., Soares, P.C., Mendonça, C.L., Afonso, J.A.B., 2019. Cardiac biomarkers and blood metabolites in cows with clinical ketosis. Semina: Ciências Agrárias. 40, 3525-3540. <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0359.2019v40n6Supl3p3525>

Soares, G.S.L., Souto, R.J.C., Cajueiro, J.F.P., Afonso, J. A. B., Rego, R. O., Macêdo, A. T. M., Soares, P.C., Mendonça, C. L., 2018. Adaptive changes in blood biochemical profile of dairy goats during the period of transition. Rev. Méd. Vét. 169, 65-75.

Souto, R.J.C., Afonso, J.A.B., Mendonça, C.L., Carvalho, C.C.D., Silva Filho, A.P., Cajueiro, J.F.P., Lima, E.H.F., Soares, P.C., 2013. Achados bioquímicos, eletrolíticos e hormonais de cabras acometidas com toxemia da prenhez. Pesquisa Veterinária Brasileira. 33, 1174–1182. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2013001000002>

Souto, R.J.C., Afonso, J.A.B., Mendonça, C.L., Carvalho, C.C.D., Alonso, P., Filho, S., Cajueiro, F.P., Lima, E.H.F., Soares, P.C., 2013. Biochemical, electrolytic and hormonal findings in goats affected with pregnancy toxemia. *Pesqui. Vet. Bras.* 33, 1174-1182.

Souto, R.J.C., Afonso, J.A.B., Mendonça, C.L., Dantas, A.F.M., Cajueiro, J.F.P., Gonçalves, D.N.A., Filho, E.F.O., Soares, P.C., 2019. Biochemical, endocrine, and histopathological profile of liver and kidneys of sheep with pregnancy toxemia. *Pesq. Vet. Bras.* 39, 780-788.
<https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-6400>

Souto, R.J.C., Macedo, A.T.M., Soares, G.S.L., Cajueiro, J.F.P., Santos, U.F., Soares, P.C., Afonso, J.A.B., Mendonça, C.L., 2023. Influence of clinical and subclinical pregnancy toxemia on the energy and hormonal profiles of dairy goats during the transitional period. *Research, Society and Development.* 12, e11312641936. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v12i6.41936>

Souto, R.J.C., Soares, G.L.S., Macedo, A.T.M., Cajueiro, J.F.P., Santos, U.F., Soares, P.C., Afonso, J.A.B., Mendonça, C.L., 2023. Indicadores proteicos, enzimáticos e minerais da toxemia da prenhez clínica e subclínica durante o período de transição de cabras leiteiras. *Cienc. Anim. Bras.* 24, e-75182P. <https://doi.org/10.1590/1809-6891v24e-75182P>

Souto, R.J.C., Soares, G.L.S., Macedo, A.T.M., Cajueiro, J.F.P., Santos, U.F., Soares, P.C., Afonso, J.A.B., Mendonça, C.L., 2023. Indicadores proteicos, enzimáticos e minerais da toxemia da prenhez clínica e subclínica durante o período de transição de cabras leiteiras. *Cienc. Anim. Bras.* 24, e-75182P. <https://doi.org/10.1590/1809-6891v24e-75182p>

Souza, L.M., Mendonça, C.L., Assis, R.N., Oliveira Filho, E.F., Soares, G.S.L., Souto, R.J.C., Soares, P.C., Afonso, J.A.B., 2020. Changes in cardiac biomarkers in goats naturally affected by pregnancy toxemia. *Res. Vet. Sci.* 130, 73-78. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.02.016>

Sucupira, C.A.S., Carolina, A.S.C.A., Souto, R.J.C., Afonso, J.A.B., 2021. Toxemia da prenhez em pequenos ruminantes. *Revista Brasileira de Buiatria.* 2, 1-19. <http://dx.doi.org/10.4322/2763-955X.2021.012>

Van Saun, R.J., 2000. Pregnancy toxemia in a flock of sheep. *Journal of American Veterinary Medical Association.* 217, 1536-1539.

Vasava, P.R., Jani, R.G., Goswami, H.V., Rathwa, S.D., Tandel, F.B., 2016. Studies on clinical signs and biochemical alteration in pregnancy toxemic goats. *Veterinary World.* 9, 869-874. <https://doi.org/10.14202%2Fvetworld.2016.869-874>

Vihan, V.S., Rai, P., 1987. Certain hematological and biochemical attributes during pregnancy, parturition and post-parturition in sheep and goats. *Indian Journal of Animal Science.* 57, 1200-1204.

Vijayanand, V., Balagangatharathilagar, M., Gnanaraj, P. T., Vairamuthu, S., 2021). Diagnostic indicators and therapeutic evaluation of clinical pregnancy toxemia in goats. *J Entomol Zool Stud.* 9, 1110-1119.

Yarin, G.F., Ciftci, G., 2009. Serum pattern in ewe with pregnancy toxemia. *Vet. Res. Commun.* 33, 431-438. <https://doi.org/10.1007/s11259-008-9189-9>

Yatoo, M.I., Deepa, P.M., Mandal, R.S.K., Sharma, B., Mendiratta, S.K., Patel, B.H.M., Dimri, U., 2015. Prevalence of subclinical diabetes in a commercial flock of dairygoats in India and its interaction with milk quality. *Small Ruminant Res.* 132, 1–11.
<https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2015.09.012>

Zamuner, F., Cameron, A.W.N., Leury, B.J., DiGiacomo, K., 2021. Comparison of measures of insulin sensitivity in early-lactation dairy goats. *JDS Communications.* 2, 300-304.
<https://doi.org/10.3168/jdsc.2021-0095>.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora no passado tenha-se postulado que a hipoglicemia seria uma condição inerente a totalidade dos animais acometidos, atualmente sabe-se que três status glicêmicos são encontrados em cabras com T.P: hipoglicemia, normoglicemia e hiperglicemia. Este estudo vem contribuir para o entendimento das alterações sobre o perfil metabólico ocasionado pelas concentrações de glicose sanguínea em cabras acometidas por toxemia da prenhez, auxiliando no entendimento da fisiopatogenia da enfermidade e fornecendo respaldo para a construção de diagnóstico e monitoramento da doença. Em posse dos resultados atuais ainda não é possível determinar a intensidade da doença em função de achados laboratoriais vinculados à glicemia. Estudos posteriores são necessários para investigação de sensibilidade e resposta individual à intensidade do deficit energético na toxemia da prenhez.

ANEXOS

ANEXO A - PROTOCOLO DE APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CEUA | Solicitação Aprovada | Pedido de nº: 54

Licença -> CEUAUFAPE2024050954

1. Dados Iniciais

Tipo: Pesquisa

Início: 01/05/2024

Fim: 30/07/2024

Título em Português: INFLUÊNCIA DAS CONCENTRAÇÕES DE GLICOSE SANGUÍNEA EM CABRAS E OVELHAS COM TOXEMIA DA PREENHEZ SOBRE O PERFIL ENERGÉTICO, PROTEICO, MINERAL E HORMONAL.

Título em Inglês (apenas para projeto): INFLUENCE OF GLUCOSE CONCENTRATIONS IN THE BLOOD OF GOATS AND SHEEP WITH PREGNANCY TOXEMIA ON THE ENERGY, PROTEIN, MINERAL AND HORMONAL PROFILE.

Grande Área do Conhecimento: Ciências Biológicas

Área do Conhecimento: Medicina Veterinária

Subárea do Conhecimento: Metabolismo e Bioenergética

2. Dados do Responsável

Nome Completo: Rodolfo José Cavalcanti Souto

E-mail: rodolfojsouto@gmail.com

Telefone: (87) 99669-6305

CPF: 051.964.864-10

Instituição: Universidade Federal do Agreste de Pernambuco (UFAPE)

Unidade: Federal | Garanhuns - PE

Departamento: Acadêmico | Garanhuns - PE

Vínculo: Pesquisador/Técnico Nível Superior Grau de Escolaridade: Doutorado Incompleto Treinamento:

3. Dados do(s) Colaborador(es)

Nome Completo: Thailan Arlindo da Silva E-mail: thailanarlindo@gmail.com Telefone: (87) 99156-1157

CPF: 109.722.024-98 Instituição: Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE) Grau de

Escolaridade: Mestrado Incompleto Treinamento: Nome Completo: Udhanysson Felipe dos Santos E-mail:

udhanysson@gmail.com Telefone: (88) 99779-0830 CPF: 044.445.983-95 Instituição: Universidade

Federal Rural de Pernambuco (UFRPE) Grau de Escolaridade: Mestrado Incompleto Treinamento: Não

4. Dados Complementares

Resumo do Projeto de Pesquisa / de Extensão / de Aula Prática / de Treinamento: A toxemia da prenhez é um distúrbio metabólico que acomete cabras e ovelhas no terço final de gestação, sendo mais frequente em gestações múltiplas. Quando o organismo não consegue suprir as demandas energéticas, os animais entram em balanço energético negativo e para manter a homeostase, há intensa lipólise e consequentemente produção de corpos cetônicos, dentre eles, o beta-hidroxibutirato que em grandes quantidades torna-se tóxico aos animais. O objetivo do presente estudo é avaliar a relação existente entre as diferentes concentrações séricas de glicose com a condição clínica e o perfil metabólico de cabras e ovelhas acometidas pela toxemia da prenhez clínica que foram atendidas na clínica de Bovinos de Garanhuns, além de utilizar esses perfis como elemento preditivo para o prognóstico da enfermidade. Espera-se contribuir para o entendimento da fisiopatogenia da toxemia da prenhez e na predição de prognóstico de ovelhas e cabras acometidas por

ANEXO B - INSTRUÇÕES AOS AUTORES (RESEARCH IN VETERINARY SCIENCE)



ScienceDirect[®]

Pesquisa em Ciências Veterinárias

Suporta acesso aberto

Guia para autores

Antes de começar

- Tipos de contribuição
- Artigos de pesquisa originais
- Comunicações curtas
- Artigos de revisão
- Cartas ao Editor
- Perspectivas
- Relatos de Casos
- Lista de verificação de envio
- Ética na publicação
- Bem-estar animal
- Consentimento informado e detalhes do paciente
- Declaração de interesse
- Declaração de IA generativa na escrita científica
- Autoria
- Declaração de submissão e verificação
- Publicação de pré-impressão no SSRN
- Uso de linguagem inclusiva
- Relatando análises baseadas em sexo e gênero
- Contribuições do autor
- Alterações na autoria
- Serviço de transferência de artigos
- Direitos autorais
- Compartilhamento responsável
- Fonte de financiamento
- Acesso aberto
- Linguagem
- Submissão
- Envie seu artigo

Preparação

- Consultas
- Revisão por pares
- Uso de software de processamento de texto
- Forma dos artigos
- Introdução
- Material e métodos
- Resultados
- Discussão