

# HIPOCALCEMIA SUBCLÍNICA EM BOVINOS LEITEIROS E SUA RELAÇÃO COM AS DOENÇAS NO PÓS-PARTO

## SUBCLINICAL HYPOCALCEMIA IN DAIRY CATTLE AND ITS RELATIONSHIP WITH POSTPARTUM DISEASES

Thais Helena Constantino Patelli<sup>1</sup> , Luis Gabriel Cucunubo Santos<sup>2</sup>  e  
Keli Daiane Cristina Libardi Ramella<sup>3</sup> 

### RESUMO

A evolução da capacidade de produção das vacas leiteiras tem despertado atenção nas últimas décadas. Entretanto, doenças metabólicas têm se tornado um sério entrave para a sanidade dos bovinos no período de transição, com destaque para a hipocalcemia pela importância do cálcio como componente do leite. Dessa forma, essa revisão tem como objetivo abordar a relação do cálcio com a imunidade e suas implicações quando ocorre a redução das suas concentrações sanguíneas no periparto. O conhecimento dessa relação pode propiciar ao clínico suspeitar que a hipocalcemia subclínica tanto pode estar presente no rebanho quanto ser a origem das doenças presentes no periparto.

**Palavras-chave:** cálcio, desequilíbrio, imunidade, periparto, vacas.

### ABSTRACT

The evolution of the production capacity of dairy cows has attracted attention in recent decades. However metabolic diseases have become a serious obstacle to the health of cattle in the transition period, with emphasis on hypocalcemia due to the importance of calcium as a milk component. Therefore, this review aims to address the relationship between calcium and immunity and its implications when there is a reduction in blood concentration during peripartum. knowledge of this relationship may enable the clinician to suspect that subclinical hypocalcemia may both be present in the herd and be the origin of the diseases present during the peripartum period.

**Keywords:** calcium, imbalance, immunity, peripartum, cows.

1 Universidade Estadual do Norte do Paraná, Bandeirantes, PR, Brasil.

2 Universidad Antonio Nariño, Bogotá, Colombia.

3 Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Toledo, PR, Brasil.



Autor para correspondência:  
thaispatelli@uenp.edu.br

Revista Brasileira de Buiatria  
Enfermidades Metabólicas,  
Volume 2, Número 6, 2021

Publicado em 13 de agosto de 2024

ISSN 2763-955X

DOI: 10.70061/2763-955X.2024.002



Associação Brasileira  
de Buiatria



## INTRODUÇÃO

O leite e seus derivados têm grande importância econômica no setor pecuário, tanto na geração de renda, quanto alimento de alto valor nutricional. O Brasil é o terceiro maior produtor mundial de leite, com 34 milhões de litros por ano em 98% dos municípios brasileiros, com empregabilidade de cerca de quatro milhões de pessoas<sup>1</sup>. Ao longo dos anos, o aumento do consumo de leite e seus derivados têm gerado demanda de novas tecnologias reprodutivas, que possibilitam o constante melhoramento genético das raças. Entretanto, essa evolução exige que o sistema de produção seja eficiente para atender a demanda dos animais que, quando não atendida, torna-se fator de risco para doenças, especialmente no período de periparto.

A transição entre o período pré-parto para o início da lactação, define um momento de grande desafio para vacas leiteiras, com implicação na função imune e no risco de doenças. O crescente aumento da demanda por nutrientes, especialmente quanto a exigência de minerais como o cálcio (Ca) para suportar a lactogênese no início da lactação<sup>2</sup>, além da inflamação sistêmica e estresse metabólico, determinam uma delicada fase na vida produtiva da vaca<sup>2-5</sup>. Essa situação é controlada por um rigoroso mecanismo homeorrético que atua constantemente, entretanto, quando a exigência de Ca é abrupta, ocorre a utilização de todo o elemento prontamente disponível, e considerando que a reabsorção óssea é um processo que necessita de 24 a 48 horas, instala-se um quadro de hipocalcemia<sup>6</sup>.

Com importante ação em muitos processos fisiológicos como coagulação sanguínea, condução nervosa, permeabilidade de membrana, contração muscular, processos enzimáticos, a concentração sanguínea do Ca é mantida pelos hormônios calcitriol, calcitonina e paratormônio (PTH)<sup>7,8</sup>. Quando a sua demanda excede a sua oferta, instala-se o quadro de hipocalcemia, que pode se apresentar na forma clínica ou subclínica, de acordo ou não com a presença de sinais clínicos.

Embora a hipocalcemia seja muito estudada, ainda há dúvidas sobre quais os principais aspectos a serem considerados na hipocalcemia subclínica (HSC). É fato que a hipocalcemia clínica é um fator de risco para a ocorrência de doenças no pós-parto, porém, a estimativa dos efeitos da HSC sobre a saúde e desempenho das vacas de leite ainda é inconsistente<sup>9</sup>, principalmente considerando que pode acometer 50% ou mais do rebanho. Diante disso, essa revisão tem o intuito de colaborar com os (as) profissionais Buiatras quanto à importância da HSC, desequilíbrio frequentemente presente nas propriedades leiteiras e muitas vezes precursora de outras afecções clínicas que culminam em sérios prejuízos econômicos.

A hipocalcemia é um desequilíbrio metabólico comum durante o período de transição que pode cursar na forma clínica ou subclínica, dependendo das concentrações sanguíneas de Ca. A HSC é caracterizada quando a concentração sanguínea de Ca está abaixo de 8,5mg/dL<sup>10-12</sup>. Independentemente da sua forma, essa enfermidade causa grandes prejuízos na atividade leiteira, com ação direta na redução da produtividade total da lactação e de forma indireta como fator de risco para outras doenças no pós-parto<sup>2,13</sup>. A hipocalcemia afeta a lucratividade, e estima-se que o custo de um caso de hipocalcemia seja em média U\$246.26 ± 52<sup>14</sup>.

A prevalência de HSC é consideravelmente alta, podendo acometer 50% ou mais das vacas<sup>15</sup>. Em rebanhos dos Estados Unidos da América, 73% das vacas com três partos ou mais apresentaram HSC nos primeiros três dias após o parto<sup>16</sup>. No Brasil, no estado da Paraíba, a prevalência de HSC foi de 40,34%<sup>17</sup> e em Botucatu, São Paulo, de 34,3% em estudo com vacas mestiças Holandesas x Gir, inferindo que esse desequilíbrio também é relevante em vacas mestiças<sup>12</sup>.

Para atender a demanda de cálcio no periparto, mecanismos homeorréticos são intensamente exigidos, no entanto, alguns animais não conseguem se moldar a essas exigências e desenvolvem hipocalcemia ao redor do parto que está associada ao aumento de doenças no pós-parto. De acordo com um estudo, a concentração



sérica de Ca diminuiu nove horas antes do parto e aumentou novamente após 72 horas<sup>18</sup>. Após o parto, quando os níveis de Ca diminuem, dentro de poucos minutos inicia a absorção intestinal, porém, com limitação da quantidade absorvida e da duração do efeito em relação a fonte de Ca ofertada<sup>11,19</sup>.

Ainda não há consenso entre os pesquisadores sobre o ponto de corte para definir HSC em bovinos leiteiros, que, de acordo com vários estudos, a média de Ca total pode variar de 7,5 a 9,4mg/dL<sup>9</sup>. Porém, para alguns autores, a concentração ideal de Ca sérico deve ser mantida em torno de 8,5 a 10mg/dL, o que caracteriza o animal como normocalcêmico. A concentração sanguínea de 8,0mg/dL foi admitida como ponto de corte durante muito tempo<sup>20</sup> e ainda é aceita por alguns pesquisadores<sup>16,21</sup>. Entretanto, a concentração de 8,5 mg/dL passou a ser considerada crítica<sup>11,22</sup>, quando houve a comprovação de que concentrações séricas de Ca abaixo de 8,6 mg/dL estavam relacionadas à diminuição da atividade dos neutrófilos<sup>23</sup>.

Ao considerar valores médios de Ca menores que 8,0mg/dL, estima-se que 25% das primíparas e mais de 50% das múltiparas sejam hipocalcêmicas<sup>20,24,25</sup>. Estudos mais recentes têm definido HSC quando valores de Ca são menores que 8,5mg/dL nos primeiros três dias de lactação e, com isso, mais de 80% das vacas desenvolvem HSC<sup>12,16,26</sup>.

### ■ Após o parto, quando considerar uma vaca com hipocalcemia subclínica (HSC)?

Um ponto importante a ser considerado é a persistência das baixas concentrações sanguíneas de Ca nas primeiras 72 horas após o parto. Sabe-se que o Ca atinge seu valor mais baixo de doze a 24 horas após o parto<sup>20</sup>, portanto, a sua concentração nas primeiras doze horas após o parto para determinar HSC não parece um bom indicador<sup>27</sup>. A HSC no primeiro dia de lactação apresentou associação positiva com o risco de desenvolvimento de doenças e redução na produção

leiteira<sup>28</sup>. Entretanto, vacas que desenvolveram HSC nos primeiros três dias de lactação, além de apresentarem maior risco para doenças, reduziram a chance de sucesso na reprodução, quando comparadas com vacas normocalcêmicas ou hipocalcêmicas por apenas um dia<sup>16</sup>.

Essas informações sugerem que após o parto, a queda transitória dos valores de Ca faz parte da adaptação para atender a demanda exigida para a lactação, mas reduções persistentes podem provocar desequilíbrios metabólicos que podem aumentar os riscos de desenvolvimento de doenças e redução da produtividade<sup>29</sup>.

### ■ Ao considerar a importância da hipocalcemia subclínica (HSC), como mensurar a concentração de Ca?

É importante salientar que o Ca se apresenta sob três formas no organismo: Ca ionizado ( $Ca_i$ ), Ca ligado a proteína (albumina) e na forma orgânica de sais (citrato, fosfato, acetato e bicarbonato). A forma ionizada ( $Ca_i$ ) representa entre 50 e 55% do Ca sanguíneo total, sendo considerada a forma biologicamente ativa, ou seja, pronta para ser utilizada<sup>6,9</sup>.

A mensuração de  $Ca_i$  requer a utilização de equipamento que envolve tecnologias de eletrodos seletivos de íons (analisadores de gases sanguíneos), o que torna os testes bastante caros. Os aparelhos portáteis para mensuração de Ca na rotina clínica requerem recalibração constante e funcionam em uma estreita faixa de temperatura. Pode-se ainda estimar o  $Ca_i$  por meio de uma fórmula fornecida pelo fabricante dos kits, mas que necessita dos valores das concentrações sanguíneas da proteína total, albumina e Ca. Ainda, a amostra deve ser processada logo após a coleta de sangue ou proceder a coleta com seringas balanceadas com heparina, que são de alto custo<sup>9</sup>.

Tem em vista as dificuldades econômicas e de logística para mensurar o  $Ca_i$ , frequentemente opta-se



pela mensuração do cálcio total (Ca), a qual necessita apenas de seringas simples e tubos sem a presença de anticoagulantes. Para a análise do  $Ca_i$ , as amostras podem permanecer até seis horas a temperatura de 22°C e por até 14 dias em refrigeração a 4°C, sem alterar a concentração final de cálcio<sup>30</sup>.

## A HIPOCALCEMIA SUBCLÍNICA E SUA RELAÇÃO COM A IMUNIDADE

Como período mais crítico da vida da vaca, o periparto está sujeito a uma série de alterações metabólicas, como desequilíbrios dos sistemas imune e endócrino que são reconhecidos como gatilhos para doenças em vacas no período de transição. Nesta fase a capacidade funcional dos neutrófilos é comprometida por diversos fatores como mobilização de gordura, que incrementa teores de betahidroxibutirato (BHB) e

ácidos graxos não-esterificados (AGNE), estresse oxidativo e social, que também aumentam a mobilização de gordura e disponibilidade de glicose e  $Ca^{31,32}$ .

A concentração de Ca sanguíneo em vacas multíparas começa a reduzir por volta de um a dois dias antes do parto<sup>18,31</sup>, com redução mais acentuada entre 48 e 72 horas após o parto<sup>10,18</sup>. Paralelamente, com a aproximação do parto também ocorre o declínio das funções das células periféricas mononucleares e dos neutrófilos e não há recuperação antes de duas a três semanas após o parto<sup>33</sup>.

Muitos receptores extracelulares de células imunes utilizam o Ca armazenado dentro da célula como um sinalizador<sup>34</sup> e, após um sinal de ativação, o grau desse aumento de  $Ca_i$  indica a capacidade de resposta das células imunes (Figura 1).

É importante saber que tanto a ativação quanto a migração de neutrófilos são Ca-dependentes. Muitos

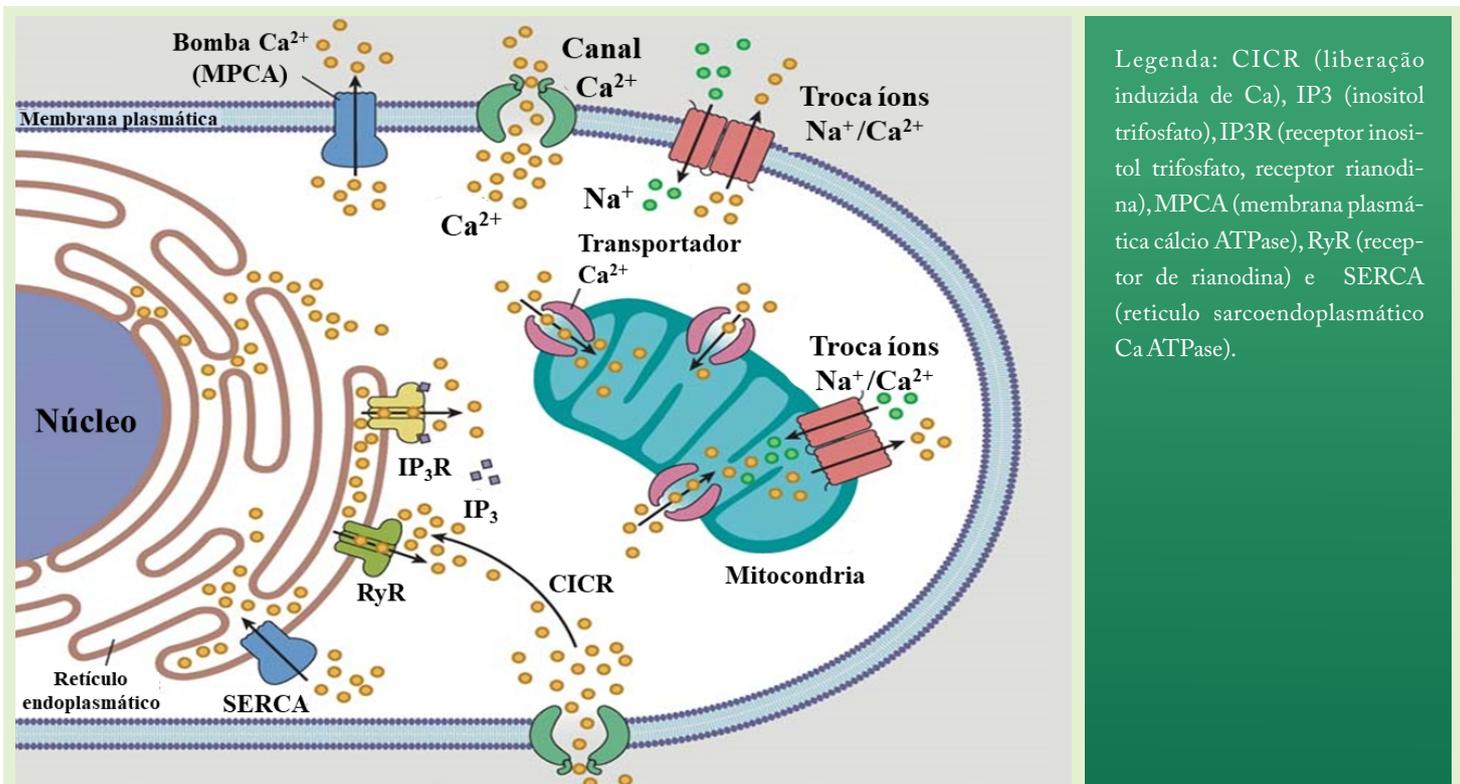


Figura 1. Mecanismo de controle das concentrações de Cálcio (Ca) citosólico. Os mensageiros extracelulares produzem sinais liberando Ca dos depósitos intracelulares mediante ação do PI3 abrindo os canais de Ca da membrana plasmática. Dessa forma, quando ocorre redução das concentrações sanguíneas de Ca, reduz a sua entrada na célula, e por sua vez, necessita esgotar o Ca armazenado, prejudicando assim suas funções. (Fonte: Adaptada de Dong et al.<sup>35</sup>).



receptores extracelulares de células imunes utilizam o cálcio armazenado dentro da célula como um sinalizador<sup>36</sup> (Figura 1) e, após um sinal de ativação, o grau desse aumento de  $Ca_i$  indica a capacidade de resposta das células imunes. Portanto, o aumento de  $Ca_i$  intracelular é necessário para que haja a adesão dos neutrófilos nas células endoteliais, sua transmigração dentro dos tecidos, quimiotaxia e fagocitose<sup>31,36</sup>. Um estudo com vacas normocalcêmicas e com HSC concluiu que os níveis de  $Ca$  nos neutrófilos do sangue periférico mediam a via glicolítica para regular a capacidade de adesão e fagocítica das células<sup>37</sup>. Dessa forma, quando ocorre diminuição da concentração sanguínea de  $Ca$ , reduz as concentrações de  $Ca_i$  nas células mononucleares e neutrófilos e, com isso, a redução da função imune (Figura 2).

A alta demanda de  $Ca$  para a produção de leite

frequentemente está associada a hipocalcemia, que pode afetar a quantidade desse elemento a ser liberada do retículo endoplasmático das células imunes, prejudicando assim a sua capacidade de resposta.

## HIPOCALCEMIA SUBCLÍNICA E SUA RELAÇÃO COM AS DOENÇAS

Durante o período de transição, mais de 50% das vacas leiteiras apresentam pelo menos um problema de saúde, especialmente no pós-parto, pela influência de fatores como nutrição, manejo, ambiência e desequilíbrios metabólicos. Considerando que vários processos fisiológicos dependem do  $Ca$ , os efeitos da hipocalcemia têm ações negativas sobre a saúde da vaca<sup>5</sup> e, como já descrito anteriormente, o  $Ca$  é crucial na ação dos neutrófilos, parte fundamental no controle das

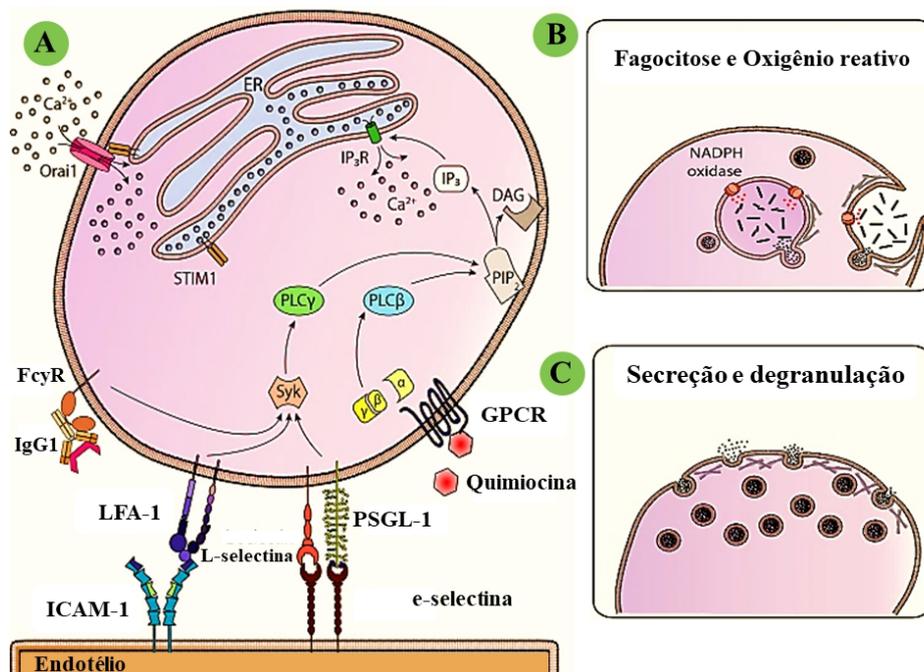


Figura 2. Cascata de sinalização do cálcio ( $Ca$ ) em neutrófilos. (A) O receptor  $IP_3$  acionado resulta no influxo do  $Ca$  do retículo endoplasmático (RE) para o citoplasma. Após a depleção do armazenamento de cálcio pelo RE, ocorre a ativação dos canais de  $Ca$  no neutrófilo e então, a entrada de cálcio extracelular nesta célula de defesa, desencadeando várias funções. (B) Fagocitose e produção de moléculas de espécies reativas de oxigênio (ERO). (C) Secreção e degranulação exercidas pelos neutrófilos<sup>38</sup>.



inflamações e nas respostas às doenças infecciosas<sup>9</sup>. Dessa forma, a hipocalcemia é um fator de risco para doenças como deslocamento de abomaso (DA), cetose, retenção de placenta, metrite e mastite<sup>10,12,39</sup> (Figura 3).

Estudos recentes têm despertado para o papel do Ca no processo inflamatório. Vacas lactantes e não gestantes foram desafiadas com infusão intravenosa de lipopolissacarídeos em grupos que receberam ou não suplementação de Ca e levedura e foram observadas durante quatro dias. As vacas desafiadas apresentaram redução do Ca, produziram 38% a menos de leite e reduziram ainda mais a ingestão de matéria seca (IMS)<sup>40</sup>.

A hipocalcemia como fator de risco para a ocorrência do DA é relatada em vários estudos<sup>41-44</sup>. Vacas hipocalcêmicas, além de apresentarem redução da motilidade intestinal, também apresentam redução da amplitude ruminal e da contração abomasal<sup>45,46</sup>. A importante função desempenhada pelo Ca na musculatura lisa pode explicar os efeitos negativos da hipocal-

cemia na contratilidade e na motilidade do sistema gastrointestinal, frente à redução nas concentrações sanguíneas desse mineral<sup>47,48</sup>. A hipocalcemia pode reduzir o tônus abomasal e resultar no acúmulo de gás<sup>41,49</sup>.

Na relação entre HSC e doenças no pós-parto, vacas hipocalcêmicas apresentaram 3,7 vezes mais chance de desenvolverem DA, quando comparadas às vacas normocalcêmicas<sup>12</sup>. No estudo com 39 vacas com DA realizado na região dos Campos Gerais, Paraná, 92,3% (36/39) apresentaram HSC quando o DA foi diagnosticado, atribuindo o DA à hipocalcemia<sup>50</sup>. Em outro estudo, 75% das vacas que desenvolveram DA estavam com concentrações sanguíneas de Ca < 2,2mmol/L<sup>51</sup>.

A HSC também pode predispor a ocorrência de cetose, pois concentrações sanguíneas de Ca têm sido negativamente correlacionadas com concentrações sanguíneas de AGNE, BHB e lipídeos no fígado<sup>23,52</sup>. Redução nas concentrações plasmáticas de insu-

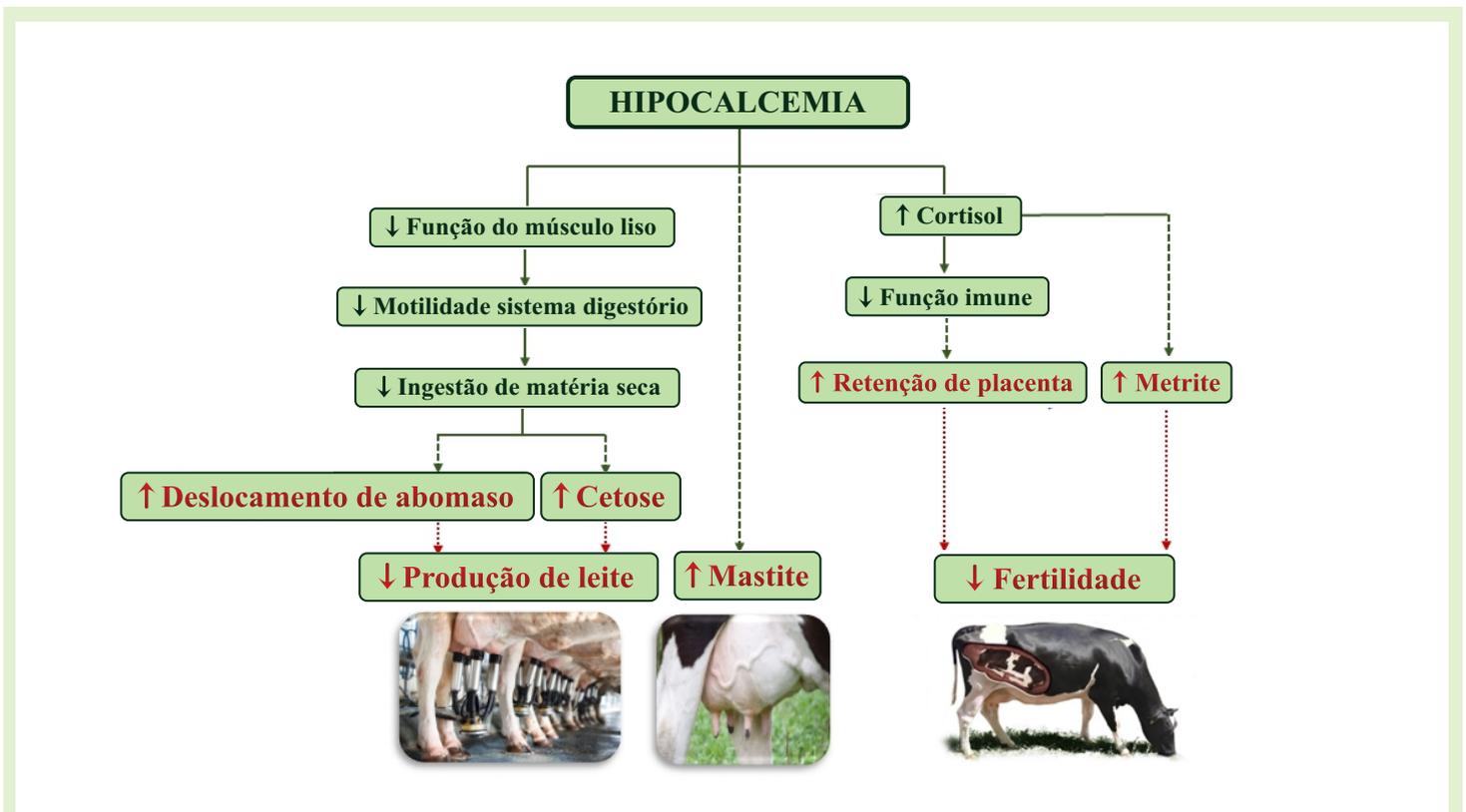


Figura 3. Relação da hipocalcemia com as doenças no pós-parto de vacas leiteiras.



lina e aumento dos teores de glicose e AGNE foram observados em vacas com HSC<sup>23</sup>. Porém, embora o mecanismo não seja bem esclarecido, vacas hipocalcêmicas apresentaram 5,5 vezes mais chance de desenvolverem cetose do que vacas normocalcêmicas<sup>12</sup>. O Ca possui importante função nos adipócitos para regular o metabolismo de lipídeos e o armazenamento de triglicérides e, por isso, especula-se que a hipocalcemia pode reduzir o Ca armazenado nos adipócitos, resultando no aumento da lipólise<sup>15</sup>.

A ruminação de 26 vacas foi acompanhada durante o parto e os autores concluíram que vacas com concentrações sanguíneas de Ca < 2,0mmol/L ruminaram 77 minutos a menos no primeiro dia após o parto do que vacas normocalcêmicas<sup>53</sup>. Embora a redução da IMS potencialize a mobilização de lipídeos e a produção de corpos cetônicos, o aumento das concentrações sanguíneas de AGNE e BHB são capazes de reduzir o apetite e, portanto, agravar a redução da IMS<sup>54</sup>.

Doenças uterinas também podem ocorrer em detrimento da hipocalcemia, não somente pelo efeito que o Ca exerce diretamente na musculatura lisa como também diminuição da função imune. A inflamação e infecção uterina estão principalmente relacionadas à presença e atividade dos neutrófilos. Em um estudo de vacas multíparas com metrite ou endometrite, a atividade da mieloperoxidase dos neutrófilos reduziu bruscamente uma semana antes do parto e permaneceu mais baixa por duas a três semanas após o parto quando comparadas com vacas saudáveis<sup>55</sup>. Reforçando esses resultados, vacas não prenhes e não lactantes com hipocalcemia induzida experimentalmente também apresentaram redução das atividades dos neutrófilos<sup>23</sup>. É importante salientar que a associação entre as concentrações, atividade dos neutrófilos e risco de doença uterina reflete uma relação complexa e multifatorial com esse mineral.

Ainda, a atividade miométrial é Ca-dependente e a diminuição das suas concentrações sanguíneas

ocasionam a redução do tônus do miométrio e podem enfraquecer as contrações uterinas<sup>56,57</sup>. A associação de HSC com retenção de placenta e metrite foi positiva quando o Ca foi mensurado duas horas após o parto<sup>58</sup>, mas não houve relação quando as concentrações de Ca foram mensuradas 24 horas após o parto. Porém, quando o Ca foi mensurado durante os primeiros três dias após o parto, houve associação entre HSC e retenção de placenta<sup>12</sup> ou metrite<sup>2,10,12</sup>, ressaltando a importância do período ideal para mensurar o Ca. Outra característica importante é por quanto tempo o Ca permanece abaixo dos valores normais. Trabalhos recentes têm destacado a importância da dinâmica do Ca sanguíneo após o parto, ou seja, se a sua redução nos valores é persistente, transitória ou tardia é o que determina o desempenho reprodutivo daquela vaca<sup>28,29</sup>.

Na literatura, há poucos dados que relacionem diretamente a hipocalcemia com a mastite. Entretanto, é sabido que após cada ordenha, o fechamento do teto depende do seu esfíncter e como a hipocalcemia prejudica a eficiência da contração da musculatura lisa, supõe-se que baixas concentrações sanguíneas aumentam o risco de mastite. Além da contração da musculatura lisa, como já descrito anteriormente, baixos níveis desse elemento comprometem as células de defesa, pois os neutrófilos são dependentes do Ca e, portanto, sua ativação e migração dependem das concentrações sanguíneas desse mineral<sup>21,59</sup>.

Vacas com mastite super aguda por coliformes apresentaram concentrações sanguíneas de Ca mais baixas do que vacas sadias e uma das explicações pode ser a produção de citocinas, que reduz a secreção de PTH e, conseqüentemente, reduz os níveis de Ca sanguíneo<sup>60</sup>. Porém, foi observado em um compilamento de artigos que estudos mais recentes não relacionaram a hipocalcemia com mastite<sup>9</sup>.

A hipocalcemia tanto pode ser sinal do desequilíbrio primário no metabolismo de Ca, quanto um reflexo do manejo nutricional inadequado. Porém, novos estudos sugeriram que a hipocalcemia pode ser



resultante de uma inflamação sistêmica. De qualquer forma, as concentrações de Ca no periparto continuam sendo um marcador útil para prever a saúde e o desempenho de vacas no pós-parto<sup>9</sup>.

Diferentes estratégias e protocolos de tratamento têm sido adotados nos últimos anos para minimizar a ocorrência da hipocalcemia. O monitoramento de Ca, magnésio (Mg) e potássio (K) nas dietas pré-parto, a incorporação de sais aniônicos à dieta do pré-parto acompanhado pelo monitoramento do pH da urina, a suplementação com fontes de vitamina D e a suplementação oral de cálcio ao parto tem sido utilizado<sup>21,22</sup>, e podem ser adotadas de forma combinada ou isoladamente.

Embora não haja um consenso entre os diferentes autores sobre a administração de Ca no tratamento da HSC, dois tipos de tratamentos foram propostos em vacas Holandesas após o parto com o objetivo de avaliar a melhor opção: administração de 41g de sais de Ca quelatado por via oral, com repetição da metade da dose após doze horas, infusão intravenosa de 12,5g gluconato de cálcio ( $C_{12}H_{22}CaO_{11}$ ), cloreto de magnésio ( $MgCl_2$ ) e ácido bórico ( $H_3BO_3$ ) e grupo controle composto por vacas não tratadas. Ambos os tratamentos apresentaram resultados satisfatórios, porém, o tratamento intravenoso da HSC foi capaz de manter as concentrações fisiológicas de Ca por 48 horas após, sem introduzir o animal a um estado de hipocalcemia transitória. Isso foi observado nas vacas que não receberam tratamento e restabeleceram a normocalcemia 48 horas após o parto, por meio da ativação dos mecanismos homeostáticos iniciados pelo PTH<sup>61</sup>.

Em contrapartida, um estudo conduzido no Paraná avaliou o efeito da administração oral de formiato de cálcio [ $Ca(HCOO)_2$ ] ao parto e 24 horas após em vacas da raça Holandesa submetidas à dieta aniônica no pré-parto e concluiu que não houve diferença na ocorrência de HSC em vacas de alta produção<sup>62</sup>.

Ruminantes que consomem forragens com elevados teores de  $K^+$  e  $Ca^{2+}$  e baixos teores de cloretos ( $Cl^-$ ), sulfato ( $SO_4^{-2}$ ) e fosfato ( $PO_4^{-3}$ ), têm o pH sanguí-

neo levemente mais alcalino, o que reduz a habilidade da vaca em manter a calcemia normal próximo ao parto<sup>2</sup>. Por isso, como forma preventiva para a hipocalcemia clínica, o fornecimento de componentes acidogênicos 21 dias que antecedem o parto têm sido utilizados para alterar a diferença cátion-aniônica da dieta e induzir a leve acidose metabólica<sup>21</sup>. Essa acidose metabólica está relacionada ao aumento da sensibilidade dos receptores do PTH nos ossos e nos rins, consequentemente, ocorre o aumento da mobilização das reservas de Ca dos ossos, reabsorção de Ca pelos rins e absorção intestinal, culminando na elevação das concentrações sanguíneas de  $Ca^{21,63}$ .

Dietas ricas em  $Cl^-$  e  $SO_4^{-2}$  promovem uma diferença cátion aniônica da dieta (DCAD) mais alta em ânions, portanto, reduzem as chances de hipocalcemia. Dessa forma, o aumento de ânions na dieta acarreta o aumento das concentrações de  $H^+$  nos fluidos corpóreos, redução do pH do sangue e, consequentemente, acidose metabólica. Como resposta a essas alterações, os rins reduzem a excreção de  $Na^+$  e  $K^+$  e reduzem o pH da urina como mecanismos compensatórios. Por isso, a avaliação do pH da urina de vacas submetidas à dieta acidogênica é um método rápido, eficaz e de baixo custo para avaliar a eficácia da dieta. Essa alteração do pH geralmente ocorre dentro de 48 a 72 horas após a introdução da dieta acidogênica<sup>5,21,63</sup>.

O grau de acidose metabólica refletido pelo pH da urina capaz de prevenir a hipocalcemia ainda é discutível<sup>9,21</sup>. Dietas com DCAD muito negativo ( $<200mEq/kg$  MS) e pH da urina menor que 6,0 podem provocar uma acidose metabólica não compensada, além de provocar a redução da ingestão de matéria seca. Para uma acidose metabólica leve, o pH da urina deve permanecer entre 6,0 e 6,8 para vacas Holandesas. Vacas que foram submetidas a dieta com DCAD ( $-100mEq/kg$  MS), o pH da urina permaneceu ao redor de 6,5 e a concentração sanguínea de Ca total foi de 8,5mg/dL (2,15mmol/L) a qual foi definida como concentração de corte para HSC<sup>64</sup>. Vacas que consomem dietas que resultam em pH entre 6,0 e 7,0 apre-



sentam menor risco de hipocalcemia clínica e menor gravidade na hipocalcemia subclínica. Porém, vacas no pré-parto que atingem pH menor que 6,0 ou maior que 7,0 tendem a reduzir as concentrações plasmáticas de Ca total e tendem a aumentar as concentrações sanguíneas de BHB<sup>65</sup>.

Ainda não existe uma definição de qual DCAD é melhor e qual o valor de pH da urina é o ideal, mas sabe-se que DCAD além de -100mEq/kg MS e pH < 6,0 não melhoram o desempenho de vacas em lactação e, pelo contrário, pode afetar negativamente o consumo de matéria seca, capacidade de resposta à insulina e a mobilização de tecido adiposo<sup>20</sup>.

Embora a dieta acidogênica tenha ótimos resultados na prevenção da hipocalcemia clínica, o mesmo efeito não pode ser considerado para a HSC. Vacas Holandesas que receberam dieta acidogênica rica em cloreto de amônio (NH<sub>4</sub>Cl) (-61mEq/kg MS)

21 dias antes do parto não foi capaz de prevenir a hipocalcemia clínica, embora tenha provocado acidose metabólica hiperclorêmica<sup>62</sup>.

Contudo, é interessante ressaltar que apesar das estratégias de controle, a incidência de HSC nos rebanhos ainda permanece alta<sup>5</sup> e estudos recentes têm destacado a dificuldade que clínicos e nutricionistas se deparam com os produtores para que colaborem na gestão da saúde das vacas de leite durante o período seco, sugerindo que existem barreiras à adoção e implementação de boas práticas<sup>66,67</sup>.

Quadro 1. Considerações quanto a hipocalcemia subclínica (HSC) em bovinos.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ocorrência</b> = alta (50% ou +).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Custo</b> = U\$246.26 ± 52 por vaca.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ca<sub>t</sub> no parto</b> = ↓ 9 horas pré-parto e ↑ 72 horas pós-parto.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mensuração Ca<sub>t</sub> (tubo seco)</b>: viabilidade amostra até 6 horas a 22°C e 14 dias a 4°C.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Concentração Ca<sub>t</sub></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Ideal</b>: 8,5 a 10mg/dL (normocalcêmico).</li> <li>- <b>Média</b>: 7,5 a 9,4mg/dL.</li> <li>- <b>Crítica</b>: &lt; 8,5 mg/dL (↓ atividade neutrófila).</li> <li>- <b>HSC</b>: 8,0 e 5,5mg/dL (25% primíparas e + 50% múltiparas) = ↑ doenças (cetose, DA, mastite, metrite, retenção de placenta) + ↓ produção e fertilidade.</li> <li>- <b>Hipocalcemia clínica</b>: &lt; 5,5mg/dL</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Prevenção</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Monitoramento de Ca, Mg e K nas dietas pré-parto.</li> <li>- Suplementação oral de Ca ao parto.</li> <li>- Suplementação com fontes de vitamina D.</li> <li>- Incorporar sais aniônicos à dieta pré-parto (acidogênicos 21 dias pré-parto) + monitoramento pH urina = ↓ pH urina 48 a 72 horas = acidose metabólica leve (pH 6,0 a 6,8).           <ul style="list-style-type: none"> <li>■ pH 6,0 a 7,0 = ↓ hipocalcemia clínica e ↓ gravidade na HSC.</li> <li>■ pH &lt; 6,0 = acidose metabólica não compensada e ↓ IMS.</li> <li>■ pH &lt; 6,0 ou &gt; 7,0 = ↓ Ca<sub>t</sub> e ↑ BHB.</li> <li>■ pH 6,5 (DCAD de -100mEq/kg MS) = 8,5mg/dL de Ca<sub>t</sub></li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>



## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O crescimento exponencial da bovinocultura leiteira com animais altamente produtivos tem trazido grandes desafios ao clínico Buiatra. Os desequilíbrios metabólicos que frequentemente ocorrem no período de transição desafiam a atenção do clínico, e por isso, a HSC por não ser facilmente diagnosticada exige uma visão holística dos aspectos que envolvem o período de transição de cada propriedade, considerando ainda os diferentes sistemas de produção. O conhecimento de que a HSC pode ser o gatilho para outras doenças pode auxiliar o profissional do campo a suspeitar que esse desequilíbrio esteja presente no rebanho. Alguns aspectos da HSC ainda necessitam de mais estudos para que se torne possível desenvolver estratégias de prevenção, considerando que as dietas acidogênicas são eficazes na prevenção da hipocalcemia clínica.

## REFERÊNCIAS

1. MAPA, Ministério da Agricultura e Pecuária. Mapa do leite. 2023.
2. GOFF, J.P. et al. Diet-induced pseudohypoparathyroidism: a hypocalcemia and milk fever risk factor. *Journal of Dairy Science*, v.97, n.3, p.1520-1528, 2014.
3. BRADFORD, B.J. et al. Inflammation during the transition to lactation: new adventures with an old flame. *Journal of Dairy Science*, v. 98, n.10, p.6631-6650, 2015.
4. PASCOTINNI, O.B. et al. Metabolic stress in the transition period of dairy cows: focusing on the prepartum period. *Animals*, v.10, n.8, 1419, 2020.
5. WILKENS, M.R. et al. Symposium review: Transition cow calcium homeostasis-Health effects of hypocalcemia and strategies for prevention. *Journal of Dairy Science*, v.103, n.3, p.2909-2927, 2020.
6. MARTÍN-TERESO, J.; VERSTEGEN, M.W. A novel model to explain dietary factors affecting hypocalcaemia in dairy cattle. *Nutrition Research Reviews*, v.24, n.2, p.228-43, 2011.
7. HERNÁNDEZ-CASTELLANO, et al. Review: endocrine pathways to regulate calcium homeostasis around parturition and the prevention of hypocalcemia in periparturient dairy cows. *Animal*, v.14, n.2, p.330-338, 2020.
8. NEDIC, S. et al. Parathyroid hormone response in treatment of subclinical hypocalcemia in postpartum dairy cows. *Research in Veterinary Science*, v.132, p.351-356, 2020.
9. SERRENHO, R.C. et al. Graduate student literature review: what do we know about the effects of clinical and subclinical hypocalcemia on health and performance of dairy cows? *Journal of Dairy Science*, v.104, n.5, p.6304-6326, 2021.
10. MARTINEZ, N. et al. Evaluation of periparturient calcium status, energetic profile, and neutrophil function in dairy cows at low or high risk of developing uterine disease. *Journal of Dairy Science*, v.95, n.12, p.7158-7172, 2012.
11. OETZEL, G. R. Oral calcium supplementation in periparturient dairy cows. *Veterinary Clinics of North America*



*ican Food Animal Practice*, v.29, n.3, p.447-455, 2013.

12. RODRÍGUEZ, E.M. et al. Associations between subclinical hypocalcemia and postparturient diseases in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, v.100, n.9 p.7427-7434, 2017.

13. ALVARENGA, E.A. et al. Avaliação do perfil metabólico de vacas da raça Holandesa durante o período de transição. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.35, n.3, p.281-290, 2015.

14. LIANG, D. et al. Estimating US dairy clinical disease costs with a stochastic simulation model. *Journal of Dairy Science*, v.100, n.2, p.1472-1486, 2017.

15. SEIFI, H.A.; KIA, S. Subclinical hypocalcemia in dairy cows: pathophysiology, consequences and monitoring. *Iranian Journal of Veterinary Science and Technology*, v.9, n.2, p.1-15, 2017.

16. CAIXETA, L.S. et al. The association of subclinical hypocalcemia, negative energy balance and disease with bodyweight change during the first 30 days postpartum in dairy cows milked with automatic milking systems. *Veterinary Journal*, v.204, n.2, p.150-156, 2015.

17. SILVA, D.C. et al. Prevalence of subclinical hypocalcemia in dairy cows in the Sousa city micro-region, Paraíba state. *Tropical Animal Health and Production*, v.51, n.1, p.221-227, 2019.

18. MEGAHEAD, A.A. et al. Plasma calcium concentrations are decreased at least 9 hours before parturition in multiparous Holstein-Friesian cattle in a herd fed an acidogenic diet during late gestation. *Journal Dairy Science*, v.101, n.2, p.1365-1378, 2018.

19. CARNEIRO, E.W. Efeito do uso de formiato de

cálcio via oral no pós-parto imediato sobre a hipocalcemia em vacas leiteiras. 2018. 144f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná.

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

21. GOFF, J.P. Calcium and magnesium disorders. *Veterinary Clinic North American Food Animal Practice*, v.30, n.2, p.359-381, 2014.

22. FARNIA, S.A. et al. Effect of postparturient oral calcium administration on serum total calcium concentration in Holstein cows fed diets of different dietary cation-anion difference in late gestation. *Research Veterinary Science*, v.117, p.118-124, 2018.

23. MARTINEZ, N. et al. Effect of induced hypocalcemia on physiological responses and neutrophil function in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, v.97, n.2, p.874-887, 2014.

24. REINHARDT, T.A. Prevalence of subclinical hypocalcemia in dairy herds. *Veterinary Journal*, v.188, n.1, p.122-124, 2011.

25. VENJAKOB, P.L. et al. Hypocalcemia-cow-level prevalence and preventive strategies in German dairy herds. *Journal of Dairy Science*, v.100, n.11, p.9258-9266, 2017.

26. MARTINEZ, N. et al. Effects of oral calcium supplementation on productive and reproductive performance in Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, v.99, n.10, p.8417-8430, 2016.

27. NEVES, R.C. et al. Association of immediate



postpartum plasma calcium concentration with early-lactation clinical diseases, culling, reproduction, and milk production in Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, v.101, n.1, p.547-555, 2018.

28. McART, J.A.A.; NEVES, R.C. Association of transient, persistent, or delayed subclinical hypocalcemia with early lactation disease, removal, and milk yield in Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, v.103, n.1, p.690-701, 2020.

29. SEELY, C.R. et al. Association of subclinical hypocalcemia dynamics with dry matter intake, milk yield, and blood minerals during the periparturient period. *Journal of Dairy Science*, v.104, n.2, p.4692-4702, 2021.

30. BACH, K.D. et al. Effect of storage time and temperature on total calcium concentration in blood bovine. *Journal of Dairy Science*, v.103, n.1, p.922-998, 2020.

31. KIMURA, K.T.A. et al. Parturition and hypocalcemia blunts calcium signals in immune cells of dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, v.89, n.7, p.2588-2595, 2006.

32. Le BLANC, S.J. Review: relationships between metabolism and neutrophil function in dairy cows in the peripartum period. *Animal*, v.14, n.51, p.44-54, 2020.

33. KEHRLI, M.E., Jr.; GOFF, J.P. Periparturient hypocalcemia in cows: effects on peripheral blood neutrophil and lymphocyte function. *Journal of Dairy Science*, v.72, n.5, p.1188-1196, 1989.

34. CLEMENS, R.A.; LOWELL, C.A. Store-operated calcium signaling in neutrophils. *Journal Leukocyte Biology*, v.98, n.4, p.497-502, 2015.

35. DONG, Z. et al. Calcium in cell injury and death.

*Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, v.1, p.405-434, 2006.

36. COHEN, M.S. Molecular events in the activation of human neutrophils for microbial killing. *Clinical Infectious Diseases*, v.18, Sup.2, p.170-179, 1994.

37. ZHANG, B. et al. Store-operated Ca<sup>2+</sup> entry-sensitive glycolysis regulates neutrophil adhesion and phagocytosis in dairy cows with subclinical hypocalcemia. *Journal of Dairy Science*, v.106, n.10, p.7131-7146, 2023.

38. IMMLER, R.; SIMON, S.I. Calcium signalling and related ion channels in neutrophil recruitment and function. *European Journal of Clinical Investigation*, v.48, Supl.2, e12964, 2018.

39. JAWOR, P.E. et al. Associations of subclinical hypocalcemia at calving with milk yield, and feeding, drinking, and standing behaviors around parturition in Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, v.95, n.3, p.1240-1248, 2012.

40. Al-QAISI, M. et al. Effects of an oral supplement containing calcium and live yeast on post-absorptive metabolism, inflammation and production following intravenous lipopolysaccharide infusion in dairy cows. *Research Veterinary Science*, v.129, p.74-81, 2020.

41. MASSEY, C.D. et al. Hypocalcemia at parturition as a risk factor for left displacement of the abomasum in dairy cows. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.203, n.6, p.852-853, 1993.

42. CHAPINAL, N. et al. The association of serum metabolites with clinical disease during the transition period. *Journal of Dairy Science*, v.94, n.10, p.4897-903, 2011.



43. BACH, K.D.; McART, J.A.A. Blood calcium as a prognostic indicator of success after surgical correction of left displaced abomasum. *JDS Communications*, v.2, n.4, p.207-211, 2021.
44. COSKUN, A. et al. Metabolic profile in dairy cattle with displacement of the abomasum. *Turkish Veterinary Journal*, v.4, n.1, p.18-23, 2022.
45. DANIEL, R.C. Motility of the rumen and abomasum during hypocalcaemia. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, v.47, n.3, p.276-280, 1983.
46. MURRAY, R.D. et al. 2008. Historical and current perspectives on the treatment, control and pathogenesis of milk fever in dairy cattle. *Veterinary Record*, v.163, n.19, p.561-565, 2008.
47. JORGENSEN, R.J. et al. Rumen motility during induced hyper- and hypocalcemia. *Acta Veterinaria Scandinavica*, v.39, n.3, p.331-338, 1998.
48. HEPPELMANN, M. et al. The effect of metritis and subclinical hypocalcemia on uterine involution in dairy cows evaluated by sonomicrometry. *Journal of Reproduction Development*, v.61, n.6, p.565-569, 2015.
49. DOLL, K. et al. New aspects in the pathogenesis of abomasal displacement. *The Veterinary Journal*, v.31, n.1, p.8190-8196, 2009.
50. PATELLI, T.H.C. et al. Hipocalcemia no deslocamento de abomaso de bovinos: estudo de 39 casos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.37, n.1, p.17-22, 2017.
51. BACH, K.D.; McART, J.A.A. Blood calcium as a prognostic indicator of success after surgical correction of left displaced abomasum. *JDS Communications*, v.2, n.4, p.207-211, 2021.
52. CHAMBERLIN, W.G. et al. Subclinical hypocalcemia, plasma biochemical parameters, lipid metabolism, postpartum disease, and fertility in postparturient dairy cows. *Journal of Dairy Science*, v.96, n.11, p.7001-7013, 2013.
53. GOFF, J.P. et al. Effect of subclinical and clinical hypocalcemia and dietary cation-anion difference on rumination activity in periparturient dairy cows. *Journal of Dairy Science*, v.103, n.3, p.2591-2601, 2020.
54. ALLEN, M.S. et al. Board-invited review: The hepatic oxidation theory of the control of feed intake and its application to ruminants. *Journal of Animal Science*, v.87, n.10, p.3317-3334, 2009.
55. HAMMON, D.S. et al. Neutrophil function and energy status in Holstein cows with uterine health disorders. *Veterinary Immunology Immunopathology*, v.113, n.1-2, p.21-29, 2006.
56. CORREA, M.T. et al. A nested case-control study of uterine prolapse. *Theriogenology*, v.37, p.939-945, 1992.
57. WRAY, S., et al. Calcium signaling and uterine contractility. *Journal of Society Gynecology Investigation*, v.10, n.5, p.252-264, 2003.
58. WILHELM, A.L. et al. Effect of serum calcium status at calving on survival, health, and performance of postpartum Holstein cows and calves under certified organic management. *Journal of Dairy Science*, v.100, n.4, p.3059-3067, 2017.
59. LIBERA, K. et al. The association between selected dietary minerals and mastitis in dairy cows—a review. *Animals*, v.11, n.8, 2330, 2021.
60. HISAEDA, K. et al. Changes in ionized calcium concentration in the blood of dairy cows with peracute coliform mastitis. *Journal Veterinary Medicine Science*,



v.82,n.4,p.457-462,2020.

61. NEDIĆ, S. et al. Parathyroid hormone response in treatment of subclinical hypocalcemia in postpartum dairy cows. *Research in Veterinary Science*, v.132, p.351-356,2020.

62. RAMELLA, K.D.C.L. et al. Effects of postpartum treatment with oral calcium formate on serum calcium, serum metabolites, and the occurrence of diseases at the beginning of lactation of high-producing dairy cows. *Preventive Veterinary Medicine*, v.185, 105180, 2020.

63. GOFF, J.P. Mineral absorption mechanisms, mineral interactions that affect acid-base and antioxidant status, and diet considerations to improve mineral status. *Journal of Dairy Science*, v.101, n.4, p.2763-2813, 2018.

64. GLOSSON, K.M. et al. Negative dietary cation-anion difference and amount of calcium in prepartum diets: Effects on milk production, blood calcium, and health. *Journal of Dairy Science*, v.103, n.8, p.7039-7054,2020.

65. MELENDEZ, P. et al. The association of prepartum urine pH, plasma total calcium concentration at calving and postpartum diseases in Holstein dairy cattle. *Animal*, v.15, n.3, 100148, 2020.

66. MILLS, K.E. et al. Identifying barriers to successful dairy cow transition management. *Journal of Dairy Science*, v.103, n.2, p.1749-1758, 2020.

67. REDFERN, E.A. et al. Why isn't the transition period getting the attention it deserves? Farm advisors' opinions and experiences of managing dairy cow health in the transition period. *Preventive Veterinary Medicine*, v.194, 105424, 2021.

# CALUP<sup>®</sup>

**+Saúde**

*Para o seu rebanho!*

**+Rentabilidade**

*Para o seu negócio!*

**+3L**  
**vaca/dia**  
Em 220 dias de DEL



**IBASA**

**DBR CÁLCIO É  
MUUUUUUUUITO  
MAIS LEITE!**



**A SUPLEMENTAÇÃO PRÉ E PÓS-PARTO,  
PARA VACAS MAIS SAUDÁVEIS  
E MAIOR PRODUTIVIDADE.**

 **Imeve**<sup>®</sup>

Saúde e Biotecnologia em Nutrição Animal

16 3209.7702 • [imeve.com.br](http://imeve.com.br)    