

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



INDICADORES LABORATORIAIS DE PROGNÓSTICO EM
CABRAS COM TOXÉMIA DE GESTAÇÃO

Diogo Henrique da Silva Vinhas

ORIENTADOR:
Doutor Miguel Luís Mendes Saraiva Lima

TUTORA:
Doutora Patrícia Belinda Alves Simões

2020

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



INDICADORES LABORATORIAIS DE PROGNÓSTICO EM
CABRAS COM TOXÉMIA DE GESTAÇÃO

Diogo Henrique da Silva Vinhas

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

JURÍ

PRESIDENTE:

Doutor Fernando Jorge Silvano Boinas

VOGAIS:

Doutor Miguel Luís Mendes Saraiva Lima

Doutor José Ricardo Dias Bexiga

ORIENTADOR:

Doutor Miguel Luís Mendes Saraiva Lima

TUTORA:

Doutora Patrícia Belinda Alves Simões

2020

Nome: Diogo Henrique da Silva Vinhas

Título da Tese ou Dissertação: _____

Ano de conclusão (indicar o da data da realização das provas públicas): _____

Designação do curso de
Mestrado ou de
Doutoramento: _____

Área científica em que melhor se enquadra (assinale uma):

- Clínica Produção Animal e Segurança Alimentar
 Morfologia e Função Sanidade Animal

Declaro sobre compromisso de honra que a tese ou dissertação agora entregue corresponde à que foi aprovada pelo júri constituído pela Faculdade de Medicina Veterinária da ULISBOA.

Declaro que concedo à Faculdade de Medicina Veterinária e aos seus agentes uma licença não-exclusiva para arquivar e tornar acessível, nomeadamente através do seu repositório institucional, nas condições abaixo indicadas, a minha tese ou dissertação, no todo ou em parte, em suporte digital.

Declaro que autorizo a Faculdade de Medicina Veterinária a arquivar mais de uma cópia da tese ou dissertação e a, sem alterar o seu conteúdo, converter o documento entregue, para qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, para efeitos de preservação e acesso.

Retenho todos os direitos de autor relativos à tese ou dissertação, e o direito de a usar em trabalhos futuros (como artigos ou livros).

Concordo que a minha tese ou dissertação seja colocada no repositório da Faculdade de Medicina Veterinária com o seguinte estatuto (assinale um):

- Disponibilização imediata do conjunto do trabalho para acesso mundial;
- Disponibilização do conjunto do trabalho para acesso exclusivo na Faculdade de Medicina Veterinária durante o período de 6 meses, 12 meses, sendo que após o tempo assinalado autorizo o acesso mundial*;

* Indique o motivo do embargo (OBRIGATÓRIO)

Nos exemplares das dissertações de mestrado ou teses de doutoramento entregues para a prestação de provas na Universidade e dos quais é obrigatoriamente enviado um exemplar para depósito na Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa deve constar uma das seguintes declarações (incluir apenas uma das três):

- É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
- É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TESE/TRABALHO (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
- DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TESE/TRABALHO.

Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, ____ de _____ de 20__

(indicar aqui a data da realização das
provas públicas)

Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

À professora Patrícia Simões por todo o apoio, simpatia e paciência que teve para me conseguir aturar principalmente durante os momentos mais complicados desta fase. Para além da parte profissional a professora mostrou-se ser sem dúvida uma inspiração e um modelo a seguir.

Ao professor Saraiva Lima um obrigado por me ter salvo na reta final pelo tempo despendido e simpatia com que me levou em todas as saídas e por estar sempre disponível a ajudar os alunos.

Ao professor Telmo Nunes por sem obrigação nenhuma me ter ajudado na parte de estatística, como faz com muitos dos alunos desta faculdade sem nunca pedir nada em troca.

À minha mãe por sempre acreditar em mim, me ter dado tudo o que eu precisava, mas acima de tudo por através das dificuldades dela me ter mostrado que tudo é ultrapassável. Tu és a melhor mãe que alguma vez podia ter tido, és a minha heroína e ídolo.

Ao meu pai por ter a força de tentar mudar tão tarde na vida e me ter ensinado que só dependemos de nós próprios para conseguir o queremos. Devo muito do homem que sou a ti.

Ao meu irmão que é metade de mim e a pessoa mais importante da minha vida, obrigado por olhares para mim como um exemplo e me motivares sempre a ser a melhor versão de mim possível. Quem diria que um puto estúpido como tu ia nascer de repente e mudar a minha vida para sempre da melhor maneira possível, obrigado só por existires basicamente.

Aos meus avós que construíram as fundações da pessoa que sou hoje, que sempre tiveram lá para mim quando precisei e nunca me faltaram com nada, principalmente carinho.

Um agradecimento especial á malta que me acompanhou de perto nestes 6 anos e mereciam um agradecimento individual; Obrigado Tójó, Eloy, Melo, Paula, Joel, Oliveira, Cláudia, Daniela, Dutra, Bruna, Mendes, Inês, Ritas, Juliana, Sandrine e outros tantos que tornaram a experiencia da faculdade a melhor da minha vida e me acolheram em Lisboa e a tornaram agora a minha casa. É com pena e saudade que esta jornada acaba, mas estaremos juntos nos próximos desafios das nossas vidas quer estejamos perto ou longe.

Aos meu conterrâneos e grandes amigos Xico, Tiago e João que me acompanham praticamente desde sempre vai também um obrigado e vai ser da primária até á cova.

RESUMO

A toxemia de gestação (TG) é uma das doenças diagnosticada em cabras e ovelhas em final de gestação, sendo caracterizada por uma taxa de mortalidade elevada (53% no presente estudo). Os desequilíbrios metabólicos característicos da doença são evidenciados por alterações em parâmetros sanguíneos, assim, o principal objetivo deste estudo foi investigar quais parâmetros bioquímicos seriam os melhores para definir um prognóstico no momento da avaliação do animal, com especial foco no lactato e pH.

A comparação dos parâmetros sanguíneos entre o grupo controlo e o grupo diagnosticado com a doença apresentou diferenças significativas entre os grupos, nomeadamente entre valores de BHBA, glucose e parâmetros demonstrativos de acidose metabólica, como o pH, a pCO₂, o HCO₃ e BE e, portanto, tidos como potenciais indicadores de diagnóstico. De realçar também que os valores pCO₂ encontram-se abaixo do valor de referência em 92% dos casos do grupo de TG, e em 80% e 97% para o HCO₃ e BE respetivamente.

Simultaneamente foi também conduzida uma comparação dos valores sanguíneos entre o grupo de cabras sobreviventes e cabras mortas, sendo de realçar as diferenças estatisticamente significativas registadas entre grupos nos valores de pH, cloro, pCO₂, HCO₃, BE. Com principal destaque para o pH no qual foi encontrado um *cut-off* no valor de 7,12, a partir do qual a sensibilidade para a morte de um animal doente com TG foi de 100%. A diferença de valores de lactato sanguíneo entre cabras que sobreviveram e cabras que morreram não se revelou significativa.

Em conclusão, se por um lado o lactato sanguíneo em caprinos adultos doentes com TG apresenta um valor prognóstico muito limitado, os resultados do estudo demonstraram que o lactato não se mostrou um bom indicador do evoluir da doença uma vez que a diferença entre animais que sobreviveram e animais que morreram não se revelou significativa. Por outro lado, o pH e os parâmetros representativos de acidose metabólica provaram ser uma mais valia no estabelecimento de um prognóstico.

Palavras chave: toxemia de gestação, cabras de leite, lactato, indicadores de prognóstico, desequilíbrios metabólicos.

ABSTRACT

Pregnancy toxemia (TG) is one of the diseases most commonly found in goats and sheep in late pregnancy and is associated with a high mortality rate (53% in our study). The metabolic imbalances characteristic of the disease are evidenced by changes in certain blood parameters, so the main objective of this study was to find which of these parameters would be better to define a prognosis, with special focus on lactate and pH.

Blood parameters were compared between the control group and the group diagnosed with the disease. The most relevant results were BHBA, glucose and those demonstrating metabolic acidosis such as pH, pCO₂, HCO₃ and BE, all with statistic differences between groups and therefore good diagnostic indicators. It should also be noted that pCO₂ values are below the reference value in 92% of cases in the TG group, and in 80% and 97% for HCO₃ and BE respectively.

At the same time, a comparison of blood values between the group of surviving goats and dead goats was also conducted, where the differences between groups in pH, chlorine, pCO₂, HCO₃, BE values were all statistically significant. Finally, a cut-off value of 7.12 for pH was found, from which the sensitivity to death of a sick animal with TG was 100%.

In conclusion, the results of the study showed that lactate was not a good indicator of disease progression as the difference between surviving and dying animals was not significant. On the other hand, pH and representative parameters of metabolic acidosis proved to be an added advantage in establishing a prognosis of goats sick with TG.

Key words: Pregnancy toxemia, dairy goats, Lactate, prognosis index, metabolic imbalances.

ÍNDICE GERAL

1	RELATÓRIO DE ACTIVIDADES	1
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	2
2.1	Introdução.....	2
2.1.1	Fisiologia da toxémia de gestação.....	3
2.1.2	Sinais de toxémia de gestação	4
2.1.3	Etiologia da cetose e fígado gordo em TG.....	5
2.1.4	Diagnóstico de toxémia da gestação.....	9
2.1.5	Tratamento de toxémia da gestação	10
2.1.6	Prevenção da toxémia da gestação.....	12
2.2	Lactato.....	14
2.2.1	Produção e fisiologia do lactato	15
2.2.2	Hiperlactémia	17
2.2.3	Valor prognóstico do lactato	19
2.2.4	Medição de lactato.....	21
3	OBJECTIVOS	21
4	MATERIAIS E MÉTODOS	22
4.1	Caracterização geral da exploração	22
4.2	Caracterização dos animais e alojamento.....	22
4.3	Caracterização do maneio alimentar e reprodutivo	22
4.4	Caracterização do estudo e amostra.....	26
4.5	Procedimento e critérios de inclusão.....	26
4.6	Análise estatística.....	27
5	RESULTADOS	28
5.1	Comparação das cabras controlo com as cabras com TG.....	28
5.2	Comparação das cabras sobreviventes com as cabras mortas	30
6	DISCUSSÃO	36
7	CONCLUSÃO	39
8	BIBLIOGRAFIA	41

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1-Causas de hiperlactémia (adaptado de Karagiannis et. al 2006)	19
Tabela 2-Ingredientes da primeira dieta usada na exploração.....	24
Tabela 3- Informação nutricional da primeira dieta	24
Tabela 4- Ingredientes da segunda dieta	25
Tabela 5-Informação nutricional da segunda dieta	26
Tabela 6- Análise descritiva contendo média, desvio padrão (DP), mediana e intervalo interquartil (IQ) de cada parâmetro, bem como os intervalos de referência associados a cada parâmetro, para o grupo CT e TG. Os intervalos de referência (IR), foram retirados de Pugh and Baird (2012).	28
Tabela 7- Valores de P dos parâmetros em estudo, determinados por t-test ou Wilcoxon test segundo está identificado	30
Tabela 8-Análise descritiva contendo média, desvio padrão (DP), mediana e intervalo interquartil (IQ) de cada parâmetro, bem como os intervalos de referência associados a cada parâmetro, para o grupo Cabras vivas (CV) e Cabras mortas (CM). Os intervalos de referência (IR), foram retirados de Pugh & Baird (2012).	32
Tabela 9- Tabela com os valores de AUC, P, Cut off, sensibilidade e especificidade da ROC curve efectuada para os parâmetros pH e lactato.....	35

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1-Cabra com membros posteriores edemaciados (Imagem cedida por Patrícia Simões)	4
Figura 2- Cabra com Star-gazing (imagem cedida por Patrícia Simões).....	5
Figura 3-Ciclo de reutilização de triglicerídeos no tecido adiposo (Imagem adaptada de Herdt 2000).....	6
Figura 4-Influência do balanço dos carboidratos no metabolismo dos AGNES no fígado. (Adaptado de Herdt 2000).....	8
Figura 5- Estrutura química do lactato L e D (Adaptado de Ewaschuk et al 2005)	15
Figura 6-Glicólise aeróbica e anaeróbica (Adaptado de Karagiannis et al 2006).....	16
Figura 7-Gráfico de sinais clínicos em função da mortalidade.....	31
Figura 8- Caixa de bigodes da distribuição dos valores de L-lactato em função da sobrevivência	33
Figura 9- Caixa de bigodes da distribuição dos valores de pH	34
Figura 10- Caixa de bigodes da distribuição dos valores de BHBA	34
Figura 11- Roc curve do pH e lactato.....	35

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AGNE	ácidos gordos não-esterificados
AGV	ácidos gordos voláteis
AST	aspartato aminotransferase
ATP	adenosina trifosfato
AUC	area abaixo da curva (do inglês <i>area under the curve</i>)
BE	excesso de base (do inglês <i>base excess</i>)
BEN	balanço energético negativo
BHBA	ácido β -Hidroxibutírico (do inglês <i>β-Hydroxybutyric acid</i>)
BRD	doença respiratória bovina (do inglês <i>bovine respiratory disease</i>)
BUN	ureia sanguínea (do inglês <i>blood urea nitrogen</i>)
Ca ²⁺	cálcio ionizado
Cl ⁻	cloro
CO ₂	dióxido de carbono
coA	coenzima A
CPT1	carnitina O-palmitoiltransferase
CM	grupo de cabras mortas
CT	grupo de controlo
CV	grupo de cabras vivas
FC	frequência cardíaca
FR	frequência respiratória
G	Gauge
GGT	gamaglutamiltransferase
HCO ₃ ⁻	bicarbonato
IC	intervalo de confiança
IM	intra-muscular
IV	intravenoso
K ⁺	potássio
LAC	concentração sanguínea de L-lactato
LDH	lactato desidrogenase
mg	miligramas
mg/dL	miligramas por decilitros
mg/Kg	miligramas por quilograma
mmol/L	milimoles por litro
μ L	microlitro
Na ⁺	sódio
NADH	dinucleótido de nicotinamida e adenina
pCO ₂	pressão parcial de dióxido de carbono
POC	<i>point of care</i>
ROC	receiver operating characteristic
TG	toxémia de gestação
TMR	alimento composto (do inglês <i>total mixed ration</i>)
vs	versus

TERMOS LATINOS

e.g.	<i>exempli gratia</i> (por exemplo)
et al.	<i>at alia</i> (e outros)
PO	<i>per os</i> (oralmente)

1 RELATÓRIO DE ACTIVIDADES

A corrente dissertação de mestrado “Indicadores laboratoriais de prognóstico em cabras com toxémia de gestação”, foi elaborada no âmbito do estágio curricular do MIMV da Faculdade de Medicina Veterinária de Lisboa.

Este estágio foi focado em animais de produção e durante cerca de oito meses, acompanhei os docentes da unidade curricular de clínica de espécies pecuárias, nas aulas práticas pertencentes ao 5º ano curricular do MIMV, sob a orientação da professora Patrícia Simões, onde nos deslocámos a várias explorações agrícolas na zona de Lisboa e arredores para realizar diversos procedimentos.

A prática clínica focou-se essencialmente em bovinos e caprinos de leite, onde as intervenções mais comuns foram recolha dos sinais clínicos, deteção e tratamento de doenças respiratórias, gastrointestinais, reprodutivas e metabólicas, exames *pós mortem* em ruminantes, procedimentos cirúrgicos como cesarianas em cabras e correção de deslocamento de abomaso em bovinos e atividades de manejo como vacinação, desparasitação e corte de cornos e unhas.

Durante o mês de Outubro acompanhei também o veterinário João Camejo na exploração JMPC em Alcochete, onde as principais atividades foram relativas a sanidade animal, nomeadamente despiste de tuberculose e brucelose e partos distócicos, ambos em bovinos de carne.

Acompanhei ainda a Dr. Patrícia Simões durante o mês de julho, à exploração Barão e Barão, onde eram feitos exames ginecológicos e recolhas de sangue às vacas selecionadas para o estudo.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Introdução

A toxémia de gestação (TG) é uma doença metabólica que normalmente afeta cabras e ovelhas durante as últimas semanas de gestação, podendo, contudo, sob certas condições de manejo acontecer também em bovinos (Smith and Sherman 2009; Reece et al. 2015). A grande importância desta doença no mundo da produção de pequenos ruminantes deve-se principalmente às graves perdas económicas que resultam desta, o que se deve especialmente à elevada mortalidade tanto das mães como dos seus fetos (Browning et al. 2008; Lima et al. 2012; Rowe 2014).

Independentemente da espécie, os sinais clínicos associados podem acontecer em animais com condição corporal normal, baixa ou alta, sendo mais comum por diferentes razões nestes dois últimos casos, a doença é pouco comum em animais com apenas um feto ou animais na primeira gestação (Rook 2000; Olfati et al. 2013; Lima et al. 2016). Fatores de risco incluem ainda animais com altas cargas parasitárias, alimentação desequilibrada e a presença de mais do que um feto (Rook 2000; Olfati et al. 2013; Lima et al. 2016).

A TG pode ser dividida em 4 categorias etiológicas; a primária, a TG em animais com excesso de condição corporal, a TG associada a jejum prolongado e fome e a TG secundária (Smith and Sherman 2009; Pugh and Baird 2012). A TG primária resulta de um problema do plano nutricional, nomeadamente aquando da utilização de dietas compostas por alimentos de pouca qualidade ou devido a um curto período de jejum (Smith and Sherman 2009; Pugh and Baird 2012). TG em animais com excesso de condição corporal, como o nome indica ocorre devido a um excesso de gordura corporal que leva à diminuição da quantidade de comida ingerida e capacidade de ingestão de alimento, na parte final da gestação. Esta diminuição resulta de uma diminuição do tamanho do rúmen decorrente da redução do espaço disponível na cavidade abdominal devido à presença de elevada quantidade de gordura intra-abdominal e do útero distendido pela presença dos fetos (Smith and Sherman 2009; Pugh and Baird 2012). A TG associada a jejum prolongado e fome ocorre tal como o nome sugere em cabras ou ovelhas extremamente magras normalmente como consequência de falta de alimento disponível (Smith and Sherman 2009; Pugh and Baird 2012). Por último a TG secundária manifesta-se concomitantemente e a partir de outras doenças como claudicações, problemas dentários ou parasitas (Smith and Sherman 2009; Pugh and Baird 2012).

2.1.1 Fisiopatologia da toxemia de gestação

A fisiopatologia exata da TG é pouco conhecida. Estudos nutricionais e experiência clínica sugerem que a maioria dos casos clínicos podem ser prevenidos se as necessidades alimentares do animal forem satisfeitas. Por exemplo, na fase final da gestação estima-se que as necessidades nutricionais da cabra aumentem em cerca de 150%, no caso de esta ter um único feto, e em 200%, no caso de gêmeos, acima do nível de manutenção. Este aumento deve-se principalmente ao facto de quase 80% do crescimento fetal ocorrer durante as últimas 6 semanas da gravidez (Lima et al. 2012; Olfati et al. 2013). Durante a fase final da gestação a energia veiculada pela placenta é proveniente quase exclusivamente de glucose e lactato, com uma contribuição mínima de aminoácidos, consumindo perto de 30% a 40% da glucose produzida pela progenitora (Marteniuk and Herdt 1988; Rook 2000). Se esta não receber pelo menos metade da energia requerida durante este período as reservas de gordura são mobilizadas em grandes quantidades. O aumento dos corpos cetónicos como o BHBA (ácido beta-hidroxibutírico) vai ainda inibir a gliconeogénese hepática, aumentando portanto ainda mais a hipoglicemia materna (Ismail et al. 2008; Olfati et al. 2013).

O aumento das exigências energéticas coincide com a diminuição da capacidade do rúmen uma vez que esta está a ser comprometida pelo desenvolvimento do feto (Goff et al. 2015), sendo que em animais com mais que um feto ou com um feto de grandes dimensões vão ter este espaço ruminal proporcionalmente mais diminuído (Lima et al., 2012; Pugh and Baird 2012). Para além disto a utilização de glucose por parte do feto parece funcionar independentemente da regulação da glucose sanguínea da mãe, pelo que enquanto a produção de glucose da mãe diminui, as exigências fetais continuam satisfeitas (Marteniuk and Herdt 1988; Rook 2000; Lima et al. 2012). O feto de ovinos tem dois mecanismos que garantem a sobrevivência do mesmo, ambos às custas da produção energética da progenitora. Tal como dito em cima a placenta ovina tem a capacidade de transferir glucose para o feto mesmo que a progenitora tenha níveis de glucose sanguínea muito baixos. Isto acontece porque o feto ovino mantém um nível muito baixo de glucose plasmática (cerca de 8mg/dl). Para além disto o feto mantém um nível plasmático relativamente alto de frutose (80-100mg/dl), o que funciona como reserva de hidratos de carbono para os tecidos fetais. Esta frutose é inteiramente sintetizada a partir de glucose na placenta e apesar de ser mais abundante no plasma fetal do que a glucose estima-se que o feto use aproximadamente o dobro da glucose (Lima et al. 2012). Este fluxo unidirecional para o feto acontece então às custas da homeostasia da glucose materna. Portanto apesar de este mecanismo garantir a

viabilidade do feto a curto prazo, pode em último caso colocar a sobrevivência da cabra e do feto, em causa a longo prazo.

Esta interrupção abrupta da homeostasia é tida como o evento metabólico que dá início à TG propriamente dita (Rook 2000).

2.1.2 Sinais de toxémia de gestação

A TG abrange um leque variado de sinais clínicos indo estes desde sinais não específicos como anorexia a sinais muito evidentes como *star-gazing* (Ismail et al. 2008; Smith and Sherman 2009; Lima et al. 2016). Durante as fases iniciais da doença, sinais ligeiros passam muitas vezes despercebidos. Animais afetados aparentam estar lentos, podendo ter membros edemaciados (Fig. 1), e se observados atentamente por vezes mesmo aproximando-se dos comedouros acabam por não se alimentar, o que leva ao desenvolvimento de hipoglicemia, cetonémia e cetonúria. Com a progressão da doença os animais separam-se do grupo e aparentam estar cegos ou desorientados, não fugindo das pessoas (Rook 2000; Smith and Sherman 2009; Pugh and Baird 2012).



Figura 1-Cabra com membros edemaciados (Imagem cedida por Patrícia Simões)

Nas fases finais da doença com o aumentar da fraqueza muscular e ataxia os animais apresentam-se prostrados, levantando-se quando ajudados mas caindo poucos momentos depois. Na última fase da doença os animais são incapazes de se manter em pé e muitas vezes apresentam sinais como “*star-gazing*”, orelhas caídas, tremores musculares e convulsões ligeiras (Rook 2000; Smith and Sherman 2009; Pugh and Baird 2012). Atonia ruminal também pode fazer parte do quadro de sinais da TG (Ismail et al. 2008; Smith and Sherman 2009; Lima et al. 2016).

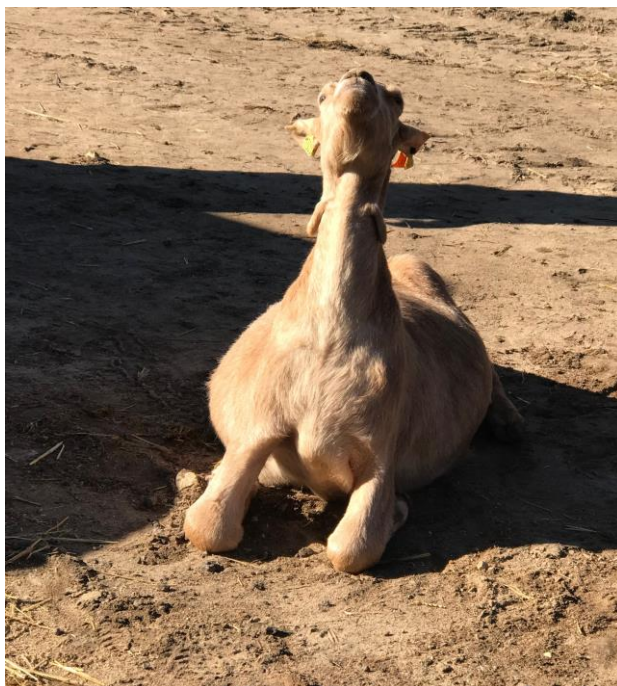


Figura 2- Cabra com *Star-gazing* (imagem cedida por Patrícia Simões)

Nas fases mais iniciais da doença pode haver recuperação se ocorrer o parto naturalmente ou por indução com corticosteroides ou se os fetos forem removidos por cesariana (Smith and Sherman 2009). Contudo os animais que não morrem têm tendência para desenvolver distocias, retenções placentárias e terem uma produção de leite mais baixa, enquanto os recém-nascidos têm uma taxa de mortalidade aumentada (Smith and Sherman 2009).

2.1.3 Etiologia da cetose e fígado gordo em TG

A cetose e fígado gordo são doenças associadas com balanço energético negativo (BEN), tal como sucede na TG, estando estas muitas vezes mutuamente presentes (Herdt 2000). As fontes de energia animal baseiam-se em hidratos de carbono, aminoácidos e gorduras, a adaptação ao BEN consiste em mudanças fisiológicas no uso e conservação destas fontes. Na maioria das espécies herbívoras e omnívoras, os hidratos de carbono são a principal fonte de energia durante os períodos de balanço energético positivo. Porém o armazenamento destes é limitado pelo que quando não são ingeridos em quantidades suficientes para irem ao encontro das necessidades do animal têm de ser sintetizados a partir de outras moléculas ou outras fontes têm de ser usadas (Bergman 1993). Nos Ruminantes a conservação de hidratos de carbono é especialmente crítica uma vez que as bactérias ruminais que possibilitam

que os ruminantes degradem os hidratos de carbono estruturais do material vegetal também degradam a grande maioria do amido e dos açúcares, transformando-os em ácidos gordos voláteis (AGV), antes de eles entrarem na corrente sanguínea (Goff et al. 2015). Deste modo grande parte da energia proveniente da alimentação deriva de AGVs, como o proprionato, o butirato e o acetato. No entanto apenas o proprionato pode ser usado como precursor da glucose, sendo ele responsável por 70% da glucose produzida nos ruminantes (Goff et al. 2015).

Vários autores sugerem que a reserva corporal de glucose e glicogénio tem pouca influência em situações de BEN, uma vez que a sua quantidade é muito limitada para satisfazer as necessidades energéticas do animal (Bergman 1993; Herdt 2000). Por outro lado, o tecido adiposo representa uma grande reserva corporal de energia, consistindo em células repletas de triglicerídeos chamados adipócitos. Os triglicerídeos são moléculas constituídas por 3 ácidos gordos de cadeia longa esterificados com uma molécula de glicerol. Dentro dos adipócitos os triglicerídeos estão constantemente a ser degradados e re-sintetizados. Da degradação dos triglicerídeos resulta a libertação de ácidos gordos não esterificados (AGNE) e glicerol, sendo este processo designado lipólise (Figura 3) (Bergman 1993).

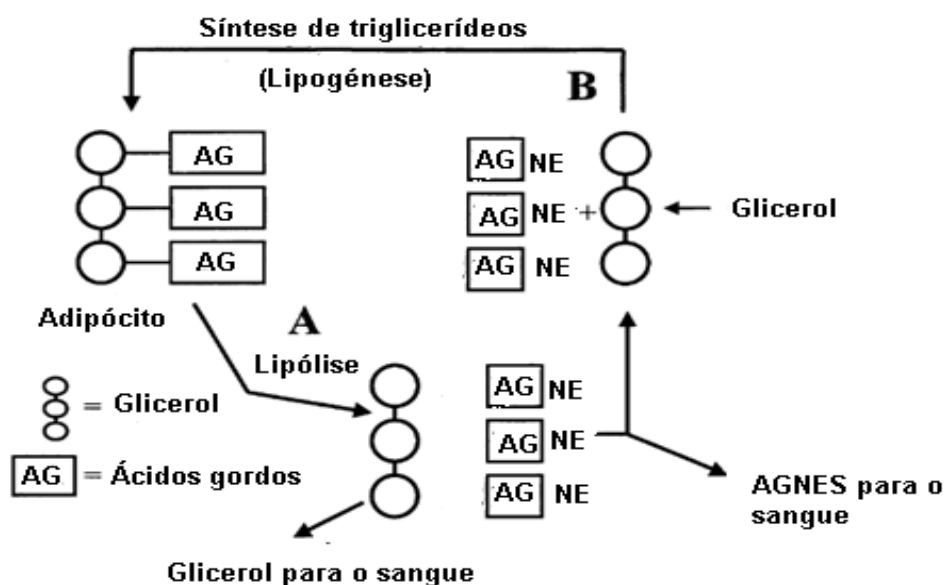


Figura 3-Ciclo de reutilização de triglicerídeos no tecido adiposo (Imagem adaptada de Herdt 2000)

Na forma de AGNEs, os ácidos gordos são transportados para fora da célula, para a corrente sanguínea para uso energético por outros tecidos. A quantidade de AGNEs libertados é regulada pela lipogénese e pela lipólise, portanto um aumento de

AGNEs pode tanto resultar de um aumento de lipólise ou da diminuição da lipogênese (Herdt 2000). Esses processos são regulados pelo sistema endócrino e nervoso. Durante o jejum e especialmente hipoglicemia, ocorre uma diminuição de glicose que resulta num decréscimo da taxa de síntese de triglicerídeos (Bergman 1993). Quando ocorre hipoglicemia, a primeira resposta endócrina é a diminuição da secreção de insulina, aumento do glucagon e estimulação do hipotálamo para produzir epinefrina. Estes mecanismos vão aumentar a glicogenólise no fígado e também causar a mobilização de glicerol e AGNEs do tecido adiposo (Bergman 1993). Para além disto a glândula pituitária aumenta a secreção de hormona do crescimento e hormona adrenocorticotrófica, através do cortisol, o que também aumenta a taxa de mobilização de AGNEs e glicerol (Bergman 1993).

O fígado tem também um papel fundamental no metabolismo das gorduras, especialmente durante os períodos de balanço energético negativo. Durante um período de BEN ocorre uma libertação de grandes quantidades de AGNEs do tecido adiposo. No fígado, os AGNEs podem sofrer oxidação completa no ciclo de Krebs, oxidação parcial em corpos cetónicos ou re-esterificação em triglicerídeos (Bergman 1993). Para entender a relação do fígado com os AGNEs é importante lembrar que reações metabólicas dentro dos hepatócitos estão separadas entre as que acontecem dentro das mitocôndrias e as que acontecem no citosol, sendo que o ciclo de Krebs e a cetogénese ocorrem dentro da mitocôndria (Herdt 2000). Portanto os AGNEs que não entram na mitocôndria para oxidação ou conversão em corpos cetónicos são re-esterificados em triglicerídeos, estes por sua vez necessitam de ser incorporados em lipoproteínas de baixa densidade de forma a serem removidos do fígado (Herdt 2000). Os ruminantes no geral são pouco eficientes no transporte de lipoproteínas para fora do fígado. Isto leva a que durante períodos de intensa mobilização de lípidos e concentrações sanguíneas de AGNEs elevadas, a incapacidade de transportar estes triglicerídeos até aos adipócitos cause o chamado “fígado gordo” (Pugh and Baird 2012).

A distribuição dos AGNEs hepáticos para cetogénese ou para a síntese de triglicerídeos é uma parte importante da adaptação ao BEN por parte das cabras. O evento metabólico que parece ser determinante para a conversão dos AGNEs em corpos cetónicos está no transporte dos mesmos para o interior da mitocôndria. Quando o acesso a glicose e aos seus precursores está limitada e portanto há pouca glicose disponível para o ciclo de Krebs, pouco ou nenhum citrato deixa a mitocôndria para a produção de malonil-CoA. Baixas concentrações de malonil-CoA resultam na ativação

do CPT I, o que induz o transporte de AGNEs para a mitocôndria (figura 4) (Bergman 1993; Herdt 2000).

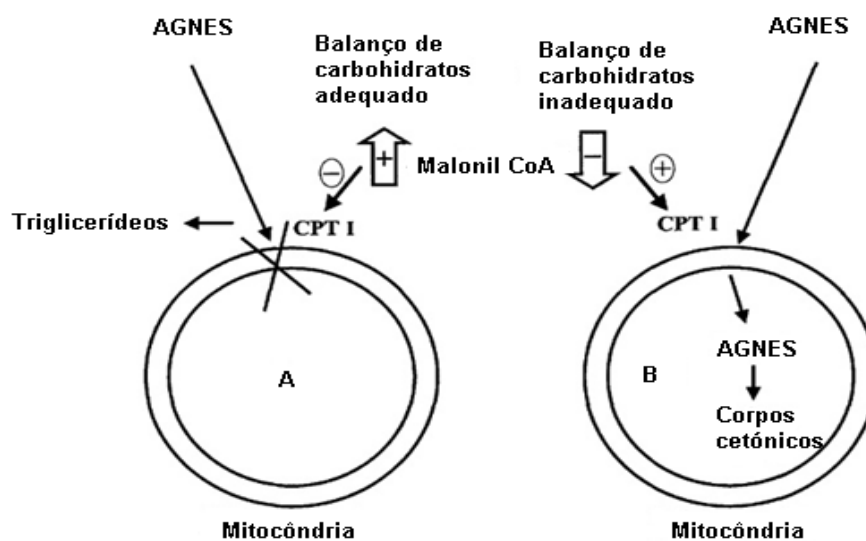


Figura 4-Influência do balanço dos carboidratos no metabolismo dos AGNEs no fígado. (Adaptado de Herdt 2000)

A oxidação dos ácidos gordos na mitocôndria requer que eles entrem no ciclo de krebs, para isto acontecer a acetil CoA tem de se combinar com uma molécula de oxalato para formar citrato. A principal teoria que pretende explicar a diminuição da oxidação total de AGNE em CO₂ prende-se com uma deficiência em oxaloacetato, que influencia tanto a neoglucogénese como a produção de CO₂ no ciclo de Krebs. Para além de ser necessário para produzir CO₂, através da sua combinação com a acetil-CoA, o oxaloacetato encontra-se também envolvido no metabolismo de todos os precursores da glucose, exceto o glicerol. A hipótese mais aceite como justificação para a diminuição de oxaloacetato prende-se com a falta de precursores, como o propionato, aminoácidos ou lactato. Assim, quando existe uma deficiência em oxaloacetato, ocorre uma oxidação parcial de AGNE em corpos cetónicos (Bergman 1993; Pugh and Baird 2012; Goff et al. 2015). Os corpos cetónicos podem então servir como uma fonte energética adicional para o tecido muscular esquelético, coração, rim e glândula mamária, diminuindo o uso de glucose, promovendo valores sanguíneos maiores da mesma. Para além desta função os corpos cetónicos atuam como feedback negativo na libertação de AGNEs, diminuindo a lipólise nos adipócitos (Herdt 2000).

2.1.4 Diagnóstico de toxemia da gestação

O diagnóstico de TG deve ser considerado sempre que cabras, ovelhas ou vacas nas últimas semanas de gravidez exibam sinais neurológicos ou fraqueza muscular que leve a morte em 3 a 10 dias. Diagnósticos diferenciados normalmente relacionados são hipocalcemia, listeriose, poliencefalomalacia, hipomagnesemia, trauma e parasitismo (Rook 2000; Ismail et al. 2008).

Atualmente, o BHBA, sendo o corpo cetônico mais estável e que representa 85% do total dos corpos cetônicos em ovelhas e cabras com TG, é o que recebe mais atenção em laboratório (Smith and Sherman 2009). Algumas pessoas conseguem detectar o odor de cetona no hálito do animal, contudo a maior parte depende de tiras de urina ou o uso de aparelhos portáteis (Rook 2000; Smith and Sherman 2009). As tiras de urina usadas contêm nitroprussiato que reage na presença de acetoacetato, mas reage pouco com a acetona e o BHBA, portanto o aparecimento dos aparelhos portáteis para testar os valores de BHBA no sangue em humanos veio trazer uma alternativa eficaz de os medir no campo (Smith and Sherman 2009).

A maior parte dos autores considera então os níveis de BHBA sanguíneos fundamentais para a confirmação do diagnóstico, apesar de os valores para cabras ainda não estarem definidos e os diferentes autores diferirem quanto aos valores (Marteniuk and Herdt 1988; Rook 2000; Smith and Sherman 2009; Pugh and Baird 2012; Olfati et al. 2013). Por exemplo para Olfati et al. (2013) os valores de BHBA em cabras com alimentação correta estão normalmente abaixo de 0.5mmol/L, com cetonúria a desenvolver-se quando estes excedem os 0.7mmol/L e cabras que exibem TG por norma a ter valores elevados de corpos cetônicos (superiores a 3 mmol/L). A nível do rebanho, níveis de BHBA abaixo de 0.8 mmol/L são tidos como normais, entre 0.8 e 1.6 mmol/L sugerem uma nutrição moderadamente deficiente e concentrações acima de 1.6 mmol/L indicam uma subnutrição severa. Por outro lado, Rook (2000) considera que quando os valores de BHBA do rebanho aumentam acima de 0.8mmol/L o potencial de casos clínicos de toxemia de gestação também aumenta. Para além disso quando os valores *post-mortem* de BHBA são registados acima de 2.0 mmol/L tal pode ser considerado diagnóstico de toxemia de gestação. Para Pugh e Baird (2012) animais com TG apresentam consistentemente valores iguais ou superiores a 7 mmol/L e teste de urina positivo à presença de corpos cetônicos. Já Smith e Sherman (2008) assumem que valores abaixo de 1 mmol/L podem ser considerados normais, valores entre 1,5 e 3 mmol/L são indicadores de subnutrição severa e animais com TG frequentemente apresentam valores superiores a 3 mmol/L.

Frutosamina diminuída no sangue pode também ser um indicador precoce de TG, mesmo no caso dos valores de BHBA no sangue estarem normais (Rook 2000). A frutosamina é um composto cetoamínico formado quando a glucose reage com o grupo amina nas proteínas. Quando as concentrações de proteína são estáveis, a concentração sérica de frutosamina está relacionada com a concentração média de glucose no período anterior de 3 a 4 semanas (Rook 2000). As concentrações séricas de frutosamina são menores nos animais com hipoglicemia persistente (Rook 2000).

Embora as concentrações séricas de BHBA e frutosamina possam ser indicadores úteis de TG, a combinação de análise da forragem e uma boa gestão e equilíbrio da ração dada aos animais gestantes, principalmente nas fases finais da gestação, é um meio mais prático e realista de evitar esta doença (Olfati et al. 2013).

Embora as alterações bioquímicas mais observadas sejam os valores aumentados de BHB, hipoglicemia, hipocaliémia e diminuição do pH sanguíneo, outras alterações metabólicas como hipocalcémia, hipofosfatémia e um aumento da atividade da AST e da GGT também podem ocorrer (Ismail et al. 2008; Smith and Sherman 2009; Pugh and Baird 2012; Lima et al. 2016). Em humanos foi demonstrado que em quadros clínicos de cetoacidose e cetonúria existe uma perda marcada de potássio na urina, levando a hipocaliémia, pelo que é possível que a hipocaliémia presente na TG ocorra pelos mesmos mecanismos (Rose 2001). Contudo e ao contrário dos humanos muitas das cabras com a doença tem um consumo de alimentos mais reduzido o que pode contribuir também para esta diminuição do potássio (Lima et al. 2016). Num estudo de 2008 os valores de ureia e de proteínas totais também foram constantemente encontrados aumentados em cabras afetadas quando comparados com os valores de cabras saudáveis, contudo tal pode-se dever à desidratação, também encontrada nessas cabras (Ismail et al. 2008).

2.1.5 Tratamento de toxémia da gestação

A primeira decisão a ser tomada é simplesmente se se trata o animal, através da administração de terapia de suporte, na tentativa de corrigir as alterações metabólicas presentes e pelo término da gravidez ou se se procede à eutanásia. Desta forma podemos evitar o sofrimento do animal numa fase da doença em que o prognóstico é muito reservado e o tratamento pouco eficaz (Lima et al. 2016). Os veterinários quando confrontados com uma situação de toxémia devem então rever todas as opções de tratamento e custos, bem como os prognósticos com os donos da exploração, uma vez que estes vão desde tratamento farmacológico (comparativamente

barato) até intervenção cirúrgica, bem mais dispendiosa (Rook 2000). A decisão do tratamento deve passar pelo valor económico da mãe e das crias, bem como pelos sinais clínicos e certos parâmetros sanguíneos (Lima et al. 2016). Segundo Smith e Sherman (2009) sempre que uma cabra de valor considerável esteja bastante abatida ou não responda ao tratamento passado um dia, deverá realizar-se a cesariana, apesar de este procedimento ter uma taxa de sucesso reduzida (Smith and Sherman 2009). Normalmente, a menos que a progenitora seja de grande valor, o objetivo do produtor é salvar as crias (Rook 2000). O uso de ecografia para examinar o útero e determinar a viabilidade do feto através de movimento fetal e presença de batimento cardíaco, pode ser bastante útil para se decidir entre as diferentes opções terapêuticas possíveis (indução, cesariana e eutanásia) (Olfati et al. 2013).

O tratamento e prognóstico dependem da fase da doença. Na terapia tradicional o objetivo é reverter o BEN, aumentando o nível sanguíneo de glucose e estimular o apetite (Rook 2000). Nas fases iniciais da forma clínica o animal ainda come se lhe for oferecido alimento de qualidade, pelo que a sua dieta deve ser melhorada com forragem de melhor qualidade e um aumento do nível de concentrado (Smith and Sherman 2009). Propilenoglicol oral também deve ser administrado (cerca de 60ml) duas a três vezes por dia como precursor da glucose (Smith and Sherman 2009; Olfati et al. 2013). Em animais em fases mais avançadas da doença a absorção de propilenoglicol *per os* pode estar afetada devido a atonia ruminal e a sua metabolização comprometida devido à presença de esteatose hepática (Lima et al. 2012). Na presença de hipocalcémia deve ser administrado borogluconato de cálcio (60 ml de uma solução de 23%-25%) por via SC (Smith and Sherman 2009). Animais nas fases iniciais frequentemente respondem a este tratamento e continuam normalmente com a gestação (Rook 2000).

Normalmente quando o animal é tratado ele já está nas fases finais da doença onde o tratamento é pouco eficaz, portanto e se o valor do animal compensar o ideal é usar terapêutica intravenosa com eletrólitos, fluidos e glucose baseada no perfil sanguíneo bioquímico do animal (Rook 2000).

Na fase mais avançada onde o animal não mostra vontade de comer nem de se erguer o prognóstico é reservado. Glucose intravenosa nas concentrações de 5% a 10%, vitaminas do complexo B e alimentação forçada são então acrescentadas ao tratamento (Smith and Sherman 2009; Olfati et al. 2013). No tratamento intensivo para uma cabra ou ovelha outros autores sugerem que o protocolo deva envolver colocação de cateter intravenoso para administração de 5 a 7 g de glucose numa solução a 50% a cada 3 horas, recebendo adicionalmente também injeções intramusculares de 20 a 40 unidades de insulina zinco protamina em dias alternados durante 3 dias, contudo na

maior parte dos serviços veterinários ambulatoriais este tipo de assistência é muito pouco prática (Marteniuk and Herdt 1988; Rook 2000).

A remoção do(s) feto(s) é bastante usada como tratamento, com o objetivo de reduzir o uso de glucose e normalmente faz-se por indução química ou cesariana (Olfati et al. 2013). Por norma as datas do início de gestação são incertas e em situações normais o neonatal raramente sobrevive se a indução for feita a mais de uma semana do parto (Rook 2000).

Se a cabra estiver a uma semana ou menos da data do parto, indução hormonal do parto com 10 mg de prostaglandina F2 alfa irá provocar o mesmo. Se a data é incerta como normalmente é e o dono deseja salvar as crias, 20 a 25 mg de dexametasona pode ser usada para a indução e para além disso auxilia no processo de neoglucogénese, aumenta o apetite do animal e prepara os pulmões dos fetos imaturos para o nascimento. Na fase final da gestação quando induzidos com corticosteróides os fetos nascem em cerca de 48 horas (Smith and Sherman 2009; Olfati et al. 2013)

Segundo Zamir a hipercetonémia na gravidez pode também estar associada a uma reação inflamatória, pelo que o uso de anti-inflamatório pode ser benéfico no tratamento de cabras e ovelhas afetadas. Com base nos resultados de Zamir et al. (2002) é sugerido que o tratamento com flunixin meglumina pode ser um meio para atingir uma melhor prolificidade através da diminuição da perda de crias e do aumento do bem-estar dos animais (Zamir et al. 2002).

Apesar disto o tratamento da TG geralmente não tem grande sucesso e, portanto, é fundamental deixar explícito para o produtor que a prevenção no restante efetivo não afetado é mais importante e económico que o tratamento individual (Olfati et al. 2013).

2.1.6 Prevenção da toxémia da gestação

A TG é uma doença metabólica que provoca perdas económicas significativas principalmente devido às mortes dos fetos e das progenitoras, em surtos severos a morbilidade pode chegar aos 20%, com 80% de mortalidade nos animais afetados. O prognóstico é geralmente muito reservado (Ismail et al. 2008).

Um diagnóstico precoce e preciso da doença ainda na fase subclínica é importante na indústria da produção de cabras e ovelhas, uma vez que tal aumenta consideravelmente a probabilidade de sucesso do tratamento e pode prevenir a evolução da doença para estados mais avançados e conseqüentemente mais difíceis de tratar (Marteniuk and Herdt 1988; Olfati et al. 2013; Lima et al. 2016). Os sistemas

de produção comercial são compostos por uma variedade de fatores nutricionais, metabólicos, genéticos, fisiológicos, ambientais, económicos e de gestão que em conjunto influenciam a expressão clínica na exploração. Reconhecer o papel desses fatores e a importância da gestão dos mesmos é uma parte crucial da prevenção e tratamento da doença (Brozos and Mavrogianni 2011). Numa exploração ou rebanho os problemas de TG podem normalmente ser resolvidos através da gestão nutricional e protocolos nutricionais desenvolvidos em torno das exigências do rebanho, contudo este apoio nutricional só é útil se os produtores perceberem os problemas inerentes á doença e estiverem dispostos a cooperar com as sugestões de manejo.

Devido à TG ocorrer durante as últimas semanas da gestação o manejo nutricional durante os períodos de cobrição, início de gestação e fim de gestação é o que tem uma ação mais direta na doença. (Rook 2000). Antes da cobrição e no início da gestação deve-se ter especial atenção para os animais não acumularem gordura excessiva, pois como dito anteriormente, cabras com uma condição corporal excessiva tem uma maior propensão para desenvolverem TG (Marteniuk and Herdt 1988). Outros autores apontam que se necessário, cabras com uma condição corporal excessiva no final do primeiro mês de gestação podem ser alimentadas de modo a perder 0,5 de *score* corporal durante o terceiro mês de gestação sem nenhuma perda significativa no tamanho dos cabritos ou na sua viabilidade (Radostits 2007). Se uma cabra já tiver condição corporal excessiva no último trimestre é tarde para propor uma dieta de redução de peso, pelo que aí os animais deverão continuar a ter ao dispor uma alimentação de qualidade, com um máximo de 500g de concentrado por dia (Smith and Sherman 2009). Qualquer condição que disturbe o conforto da cabra, como falta de exercício, má ventilação, etc, devem ser corrigidos (Smith and Sherman 2009).

No início do quarto mês de gestação o rebanho pode ser classificado e dividido consoante a sua condição corporal em três grupos: os com uma condição corporal aceitável, os com uma condição corporal deficiente e os com uma condição corporal excessiva e serem alimentados consoante a sua classificação (Radostits 2007). As chibas devem ser alimentadas separadamente de modo a fornecer o alimento necessário para tanto as suas necessidades de crescimento como para a gravidez (Radostits 2007). Para além deste agrupamento se o número de fetos já tiver sido determinado ecograficamente a divisão devem também ser feita por fases de gestação e número de fetos, evitando alimentar em excesso animais no início de gestação ou com apenas um feto (Rook 2000; Smith and Sherman 2009; Brozos and Mavrogianni 2011). Contudo, ressalva-se que a condição corporal em caprinos nem sempre é fácil de avaliar com precisão, devido à sua acumulação de gordura intra-abdominal.

Segundo Pugh e Baird (2012) devem ser oferecidos cerca de 0,5 a 1 Kg de cereais (milho, cevada, aveia ou uma combinação) às cabras e ovelhas todos os dias durante os meses finais da gestação. Para Radostits et al. (2007), durante as últimas 6 semanas, as cabras devem receber cereais ou concentrado (contendo 10% de proteína) numa proporção de 0,25 Kg por dia, aumentando para 1 Kg por dia nas últimas duas semanas de gestação. Rook (200) também sugere os mesmos 0,25 Kg pelo menos 4 semanas antes do parto, aumentando essa dose para 0,75 Kg nas últimas duas semanas. Por fim para Olfati et al (2013) é fundamental ter em atenção os seguintes princípios. Fornecer energia adequada da ração principalmente durante as últimas 4-6 semanas de gestação, fornecer feno de qualidade com suplementação de grão, evitar mudanças bruscas da alimentação, assim como *stress*, ter espaço suficiente no comedouro, manter os animais numa condição corporal entre 3 a 3,5 aquando do parto. Durante o final da gestação indivíduos com perda de peso devem receber uma suplementação alimentar adicional. Para além disto o recurso ao exercício físico também tem sido reportado como uma prevenção da TG diminuindo a frequência do seu aparecimento. Este exercício pode ser implementado através da colocação dos comedouros de modo a que os animais tenham de se deslocar à área de alimentação ou através do acesso por 2 a 3 horas por dia a uma área ao ar livre (Marteniuk and Herdt 1988; Smith and Sherman 2009).

É importante ainda ter em atenção a animais “tímidos” ou *slow eaters*, pois estes apesar de poderem estar agrupados apropriadamente, podem não obter o alimento necessário devido a outros animais mais dominantes ou agressivos, pelo que se deve identificar estes animais e se possível isolá-los. Outra opção passa por aumentar o espaço de alimentação ou reduzir a densidade animal do parque (Marteniuk and Herdt 1988; Smith and Sherman 2009; Lima et al. 2012).

Por fim fatores de risco como problemas dentários, claudicações, parasitismos e outras doenças devem ser também controladas (Smith and Sherman 2009).

2.2 Lactato

A medição de lactato sanguíneo em medicina humana já provou ser uma ferramenta útil no diagnóstico, monitorização e prognóstico de um leque variado de doenças. O seu uso na clínica de pequenos e grandes animais tem também aumentado e vários estudos demonstraram a sua maior valia (Pang and Boysen 2007). Na doença respiratória bovina (BRD), por exemplo, Buczinski et al. (2015) associaram com sucesso o aumento do lactato com uma maior probabilidade de vitelos não tratados não

sobreviverem. Já Coghe et al. (2000), concluíram também que níveis de lactato plasmático de >4 mmol/L conferiam um prognóstico fidedigno de mortalidade dentro de 24H, adicionando ainda que estes podem ser medidos com eficácia usando medidores portáteis uma vez que os seus resultados se mostraram altamente correlacionados com os resultados obtidos através do método de referência. Relativamente à TG num artigo recente realizado por Andrade et al. (2019) foi reportada uma relação entre a presença de valores elevados de L-lactato em cabritos recém-nascidos de cabras com TG e o aumento de mortalidade neonatal, em partos por cesariana. Neste âmbito será interessante verificar se este valor prognóstico se poderá também aplicar a animais adultos.

2.2.1 Produção e fisiologia do lactato

Antes de mais é importante notar que o lactato ou 2-hidróxiopropanóico é o ácido hidroxicarboxílico conhecido mais simples e que existem dois tipos de estereoisómeros (L e D) devido à assimetria do seu átomo C2 (Ewaschuk et al. 2005; Pang and Boysen 2007). Isômeros que desviam a luz polarizada para a direita são chamados D os que a desviam para a esquerda são chamados L (Ewaschuk et al. 2005; Pang and Boysen 2007).

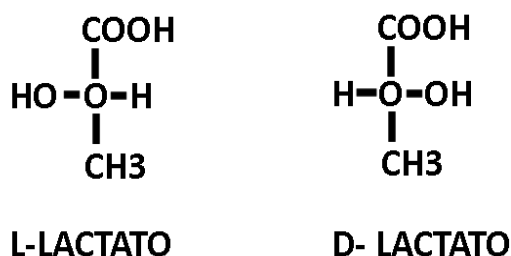


Figura 5- Estrutura química do lactato L e D (Adaptado de Ewaschuk et al 2005)

As células dos mamíferos produzem quase exclusivamente L-Lactato, com exceção do D-Lactato formado em concentrações nanomolares devido ao metabolismo metilglioxal, contudo estas concentrações podem aumentar, em virtude da produção excessiva deste por microrganismos gastrointestinais, como o *Streptococcus bovis* e os *lactobacillus*, principalmente devido a mudanças para dietas ricas em hidratos de carbono facilmente fermentescíveis ou fermentação ruminal indevida de leite em animais com poucos dias de vida em consequência do mau funcionamento da goteira

esofágica ou administração excessiva de leite (Goff and Horst 1997; Ewaschuk et al. 2005). Posto isto e uma vez que que o estereoisómero L tem um significado clínico muito mais relevante a seguinte revisão vai se focar mais neste (Pang and Boysen 2007).

Como dito anteriormente a maioria do lactato endógeno é L-lactato produzido nas células do animal, sendo formado principalmente como o produto final da glicólise anaeróbica, embora pequenas quantidades possam ser encontradas durante o metabolismo aeróbico, pois uma reduzida porção do piruvato é convertido em lactato através da enzima lactato desidrogenase (LDH) (Ewaschuk et al. 2005). A glicólise é o primeiro passo na via metabólica que quebra a glicose para produzir energia na forma de trifosfato de adenosina (ATP). Esta ocorre no citosol das células e não necessita de oxigênio. (Gaddini et al. 2018). Durante a glicólise, a metabolização de uma mole de glicose gera duas moles de ATP, duas moles de nicotinamida adenina dinucleótido reduzido (NADH) e duas moles de piruvato (Gaddini et al. 2018). Na presença de oxigênio, este difunde-se para as mitocôndrias entrando no ciclo de krebs que se encontra representado na figura 2 (Karagiannis et al, 2006), contudo em condições de anaerobiose como o ciclo de Krebs e a fosforilação oxidativa não se realizam, a glicólise continua a fornecer a célula com ATP e, como consequência, piruvato, protões e NADH que se acumulam. Este piruvato vai por sua vez ser convertido pela LDH em lactato fornecendo à célula um mecanismo para a conversão de NADH em nicotinamida oxidada dinucleótidos de adenina (NAD⁺). A formação de lactato é então um passo necessário e crítico na produção contínua de ATP em situações de metabolismo anaeróbico (Baird et al. 1983; Pang and Boysen 2007; Gaddini et al. 2018).

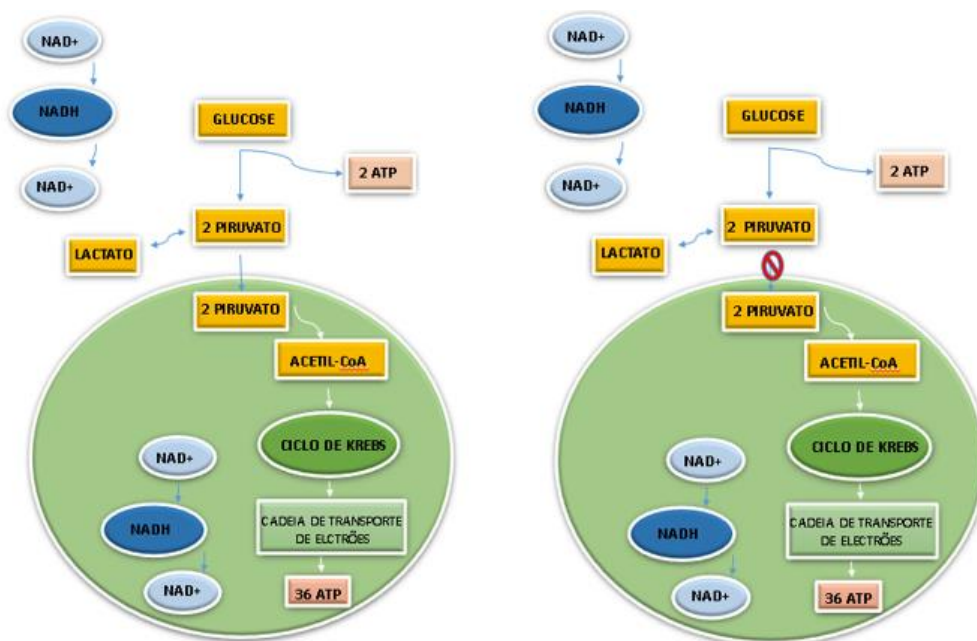


Figura 6-Glicólise aeróbica e anaeróbica (Adaptado de Karagiannis et al 2006)

A quantidade de lactato relativamente pequena produzida sob condições normais é consumida primariamente pelo fígado (60% a 70%) e pelos rins (20% a 30%). Nestes órgãos o lactato é convertido novamente para piruvato numa reação catalisada pela lactato desidrogenase (Toffaletti 1991; Pang and Boysen 2007). A maioria deste piruvato vai depois entrar no ciclo de Krebs ou na gluconeogénese (Pang and Boysen 2007). Em condições aeróbias ditas saudáveis, o fígado vai utilizar mais lactato do que aquele que é produzido, nos animais saudáveis o fígado utiliza o lactato para produção de glucose, contudo em condições de doença dá-se uma acumulação patológica que resulta ou de um aumento da sua produção ou de uma diminuição da sua utilização (Karagiannis et al 2006).

2.2.2 Hiperlactémia

A hiperlactémia não é mais que a presença de um excesso de lactato a nível sanguíneo. Existem dois mecanismos importantes que podem estar na origem do aumento da produção desta molécula, a hipoxia tecidular e o aumento do metabolismo celular (Ewaschuk et al. 2005; Karagiannis et al 2006). Visto que a formação de lactato através da glicólise é mais rápida que a oxidação do piruvato, o aumento da produção deste pode ocorrer na ausência de hipoxia tecidular e na presença de vários mecanismos que tenham a capacidade de aumentar a própria glicólise como por exemplo a alcalose, a infusão contínua de glucose e ainda a sepsis sem hipoperfusão sanguínea (Karagiannis et al 2006). Quando a hipoxia tecidular origina um aumento dos níveis sanguíneos de lactato, é referida como hiperlactémia A e é o tipo mais comum. O tipo B acontece quando existem níveis sanguíneos de lactato elevados mas sem sinais de hipoperfusão sanguínea. Existem 3 subcategorias de hiperlactémia B. Tipo B1, hiperlactémia provocada por doenças como por exemplo a diabetes mellitus, sepsis, feocromocitoma e ainda insuficiência hepática severa; tipo B2, causada por drogas ou toxinas e o tipo B3, provocada por problemas metabólicos congénitos como uma deficiência a nível das mitocôndrias (Ewaschuk et al. 2005; Karagiannis et al. 2006). Existe ainda outro tipo de hiperlactémia B que não se enquadra em nenhuma das 3 subcategorias e refere-se a situações de hipoglicémia, deficiência em tiamina, hipoperfusão por alcalose e hiperlactémia por D-Lactato (Karagiannis et al. 2006; Pang and Boysen 2007). As causas mais comuns de hiperlactémia estão esquematizados na tabela 1.

A hiperlactémia A é nesse caso e como já referido anteriormente uma hiperlactémia causada por qualquer processo que afete de forma negativa a chegada do oxigênio aos tecidos. Por sua vez o oxigênio que chega aos tecidos depende do débito cardíaco assim como do grau de oxigenação que se encontra na circulação sanguínea arterial. Algumas das causas que provocam hiperlactémia tipo A incluem uma hipoperfusão sistêmica ou local, anemia severa, hipoxémia severa e ainda uma intoxicação por monóxido de carbono, sendo considerada a hipoperfusão como a principal causa de hiperlactémia A (Toffaletti 1991; Karagiannis et al. 2006; Pang and Boysen 2007). A hipoxia tecidual pode, também, causar hiperlactémia através do aumento da necessidade de oxigênio. O exercício muscular excessivo causado por convulsões, exercício extremo ou até tremores, aumentam a necessidade de oxigênio relativamente ao oxigênio disponível, levando a situações de metabolismo anaeróbio (Karagiannis et al. 2006; Pang and Boysen 2007). Estudos demonstraram que apesar de um adequado fornecimento de oxigênio, a atividade muscular elevada aumenta os níveis de lactato, devido ao aumento da glicólise e à conversão do piruvato em lactato no músculo (Gladden et al 2004). Algumas situações patológicas, como a neoplasia podem causar um misto de hiperlactémia A e hiperlactémia B. Por exemplo as células neoplásicas podem bloquear a regeneração do NAD⁺, ou preferencialmente usar a via da glicólise anaeróbia para produção de energia, constituindo assim um tipo B de hiperlactémia (Karagiannis et al. 2006). Por outro lado se uma neoplasia aumentar significativamente de tamanho e por consequência diminuir o seu próprio fluxo sanguíneo, a hiperlactémia do tipo A acontece secundariamente devido a hipoxia tecidual (Karagiannis et al. 2006).

O choque séptico pode também dar origem a hipoxia tecidual através de diminuição da contractilidade cardíaca, hipovolémia e má distribuição do volume sanguíneo corporal (Toffaletti 1991; Karagiannis et al. 2006). No entanto, a hiperlactémia pode também ocorrer em pacientes que estão em sepsis e que têm uma adequada perfusão tecidual (Karagiannis et al. 2006). Outro fator que pode gerar uma hiperlactémia sem ter que existir uma hipóxia tecidual, é a disfunção da enzima piruvato desidrogenase, que tem como função converter o piruvato em acetil-coenzima A. Em consequência desta deficiência, o piruvato vai aumentar a sua concentração sanguínea, acabando o lactato por aumentar (Karagiannis et al. 2006).

Tabela 1-Causas de hiperlactémia (adaptado de Karagiannis et. al 2006)

Causas de hiperlactémia	
Tipo A (hiperlactémia devido a hipóxia dos tecidular)	Tipo B (hiperlactémia sem hipóxia)
<p><i>Hipoperfusão sistémica</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipovolémia/choque hipovolémico • Resposta inflamatória sistémica, sepsis, anafilaxia, choque neurogénico • Choque cardiogénico • Falha do miocárdio, doença valvular, arritmias • Choque obstructivo • Tamponamento cardíaco <p><i>Hipoperfusão local</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tromboembolismo arterial • Dilatação gástrica/ volvus <p>Diminuição da capacidade de transporte do oxigénio</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intoxicação por monóxido de carbono • Meta-hemoglobinémia <p><i>Actividade muscular excessiva</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Exercício • Tremores • Convulsões <p><i>Hipoxémia (severa)</i></p> <p><i>Anemia (severa)</i></p>	<p><i>Tipo B1</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doença hepática severa • Sepsis • Diabetes mellitus • Feocromocitoma <p><i>Tipo B2</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Catecolaminas • Cianeto • Etilenoglicol • Acetaminofeno • Terbutalina • Salicilato • Morfina <p><i>Tipo B3</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Miopatia mitocondrial <p><i>Outros</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoglicémia • Alcalose severa • D-lactose <p>Deficiência em tiamina</p>

2.2.3 Valor prognóstico do lactato

O uso do L-lactato como biomarcador na prática veterinária tem vindo a crescer substancialmente, principalmente na área de medicina de ruminantes, devido ao aparecimento e validação de testes rápidos e portáteis, sendo um fator importante para estabelecer certos prognósticos (Figueiredo et al. 2006; Kaynar et al. 2015). Cada vez mais, o lactato é usado como uma ajuda preciosa para diferenciar a severidade de certas condições. Os níveis sanguíneos de lactato, mais a presença de sinais clínicos, podem vir a ser usados como um ponto de referência para se determinar a resposta do paciente ao tratamento instituído (Baird et al. 1983; Figueiredo et al 2006; Pang and Boysen 2007; Kaynar et al 2015; Gaddini et al. 2018). Como já foi referido em cima foram realizados múltiplos estudos em humanos (Fall et al 2005; Pang e Boysen 2007) e animais (Coghe et al. 2000; Buczinski et al. 2015; Andrade et al 2019), onde o valor

do lactato é relacionado com sucesso com a taxa de sobrevivência dos pacientes, na maioria dos estudos também se verificou que uma recolha seriada de amostras a acompanhar o período de tratamento, apresenta melhores resultados em termos de valor de prognóstico (Pang and Boysen 2007).

Num estudo levado a cabo por McMichael et al. (2005) realizado com o objetivo de estabelecer um intervalo de referência para os níveis plasmáticos de lactato em cães cruzados jovens e adultos, saudáveis, verificou-se que os animais jovens tinham níveis mais elevados de lactato circulante e que estes valores iam diminuindo até os animais experimentais atingirem os 80 dias, idade na qual estabilizavam e igualavam os dos adultos.

Apesar do seu uso na procura de um prognóstico em várias doenças a medição do lactato, pode por vezes ser pouco sensível. A hiperlactémia ocorre quando o oxigénio diminui até um ponto em que começa a haver alterações no consumo do mesmo, além disso, o lactato produzido tem que exceder a capacidade de metabolização, logo por vezes pode não ser possível detetar hipoperfusões iniciais ou regionais (Karagiannis et al. 2006). O modo como as amostras são obtidas, afeta de certa maneira as concentrações de lactato, o *stress* provocado no animal pelo manuseamento do mesmo na hora da recolha pode causar elevações moderadas na concentração sanguínea. (Karagiannis et al. 2006; Pang and Boysen 2007). A produção de catecolaminas tanto endógenas como exógenas faz com que a glicólise aumente no músculo-esquelético, resultando assim num aumento do metabolismo e da produção de lactato mesmo em condições adequadas de oxigenação tecidual (Karagiannis et al. 2006; Pang and Boysen 2007). Rand et al (2002) efetuaram um ensaio em gatos, com o objetivo de avaliar a subida do lactato em animais saudáveis sobre situações de *stress* (neste caso banho), constatando que houve um aumento significativo da norepinefrina e da produção de lactato em cerca de 1000%. A hemólise, exercício, administração de glucose e hiperventilação levam também a aumentos significativos dos níveis de lactato. As amostras de sangue retiradas do paciente que não são usadas a tempo podem também apresentar concentrações elevadas de lactato formado pelos eritrócitos (Karagiannis et al 2006). Deste modo, todas as amostras devem ser imediatamente utilizadas ou centrifugadas com o objetivo de separar o plasma do concentrado de eritrócitos. Caso não seja possível centrifugar logo, a amostra deve ser mantida refrigerada até ser testada (Karagiannis et al 2006).

2.2.4 Medição de lactato

O lactato pode ser medido quer laboratorialmente quer em aparelhos *point-of-care* (POC). Uma das maiores vantagens do POC é que permite um acesso aos resultados dos exames muito mais rápido, permitindo uma decisão clínica também mais célere e uma escolha de tratamento mais apropriada (Kazmierczak 2011). Para além do referido o POC permite reduzir alterações nas amostras, especialmente no caso do lactato, decorrentes do tempo de transporte. Por fim os métodos POC requerem também quantidades de amostra menores o que especialmente em casos de cuidados neonatais acaba por ser importante (Vap and Weiser 2007; Kazmierczak 2011).

Os medidores de lactato portátil, que utilizam tiras reagentes, foram desenvolvidos para testes em humanos durante o treino de desportivo de alta competição. Eles podem ser usados em temperaturas entre 5°C e 45°C e até 90% de humidade (Vap and Weiser 2007). O i-STAT, sensor devices incorporated, Waukesha, WI; USA também mede o L-lactato amperometricamente num cartucho que inclui análise dos gases sanguíneos. Em termos de desvantagens os POC nem sempre apresentam os mesmos níveis de precisão e exatidão dos exames convencionais (razão pela qual os *golden standart* são normalmente testes laboratoriais), além do mais, por serem realizados em um ambiente sem o correto controle higiénico e sanitário, os exames estão expostos a uma série de interferentes externos (Vap and Weiser 2007; Kazmierczak 2011).

3 OBJECTIVOS

O principal objetivo deste estudo passa por identificar diferenças significativas em parâmetros sanguíneos entre caprinos com a presença clínica da doença toxémia de gestação que sobreviveram à mesma e animais que pereceram. Avaliando posteriormente se os resultados dos valores obtidos no POC permitem estabelecer um prognóstico nestes animais, com especial foco no L-lactato e no pH.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Caracterização geral da exploração

O presente estudo foi efetuado numa exploração localizada em Benavente, situada no distrito de Santarém, cuja produção inclui leite de cabra e vaca, ambos em regime intensivo. Apesar de o principal objetivo ser a produção de leite, tanto os vitelos como os cabritos são também vendidos pelo valor da sua carne e/ou reprodutivo. Possui um efetivo total de cerca de 1600 caprinos, das quais cerca de 1100 se encontram em lactação, onde a produção média diária ronda os 3,3 L de leite por dia/cabra.

4.2 Caracterização dos animais e alojamento

Como se trata de uma exploração de regime intensivo, os animais encontram-se divididos em parques cobertos durante todo o ano, de acordo com o seu estado produtivo/reprodutivo, dispondo sempre de camas de palha. Para além de se dividirem em animais de alta (acima de 2,5L leite/dia) e baixa produção (entre 0,5 e 2,5L leite/dia), as cabras secas encontram-se também num parque separado. O critério de secagem das cabras é a sua produção ser inferior a 0,5L leite/dia, quer pelo facto de se encontrarem muito próximas do parto, quer devido a quebras de produção com diferentes etiologias (e.g. doença).

As cabras em lactação são ordenhadas duas vezes por dia mecanicamente, incluindo algumas que não passam pelo período seco, encontrando-se em produção leiteira permanente. Apenas as cabras consideradas altas produtoras (acima de 2.5L leite por dia) são mantidas em produção contínua, sendo a percentagem destas cerca de 15% por ano. Para além das cabras lactantes e cabritas de reposição, fazem parte do efetivo machos reprodutores e cabritos, que tanto podem ser utilizados para recria como ser vendidos pela sua carne ou aptidão reprodutiva.

São utilizadas duas raças distintas, Sannen e Alpina, existindo ainda animais resultantes do cruzamento entre as duas raças.

4.3 Caracterização do manejo alimentar e reprodutivo

O manejo reprodutivo nesta exploração encontra-se adaptado de forma a que a produção de leite seja contínua ao longo de todo o ano, sendo as épocas de parto planeadas de maneira a que os cabritos possuam um tamanho suficiente para serem

abatidos e consumidos na época do Natal (Dezembro) e Páscoa (Março/Abril), alturas em que o seu valor de mercado é superior. Assim, existem três épocas de cobertura (Agosto, Novembro e Maio) que se iniciam no primeiro dia de cada mês, prolongando-se por quarenta e cinco dias. O diagnóstico de gestação é realizado quarenta e cinco dias após a remoção dos bodes do parque, podendo ocorrer uma reavaliação alguns dias depois nos casos em que não foi possível confirmar a gestação. Os animais são então divididos em grupos de acordo com o seu estado reprodutivo, sendo as fêmeas gestantes separadas das não-gestantes. Contudo, as fêmeas gestantes não são separadas conforme o tamanho da sua ninhada ou condição corporal que apresentam. Um bom manejo alimentar é essencial para que os animais atinjam o seu potencial produtivo máximo. Nesta exploração durante a duração do estudo existiram duas dietas diferentes. A primeira representada pela tabela 2 e a segunda pela tabela 4.

A dieta completa *ad-libitum* (TRM) era constituída essencialmente por feno-silagem, silagem de milho, feno de luzerna, cevada, feno de azevém e um alimento completo comercial. A percentagem de incorporação dos diferentes compostos no TMR variava de acordo com a produtividade das cabras (alta produção, baixa produção e secas), sendo fornecido um alimento completo específico às cabritas. O alimento composto oferecido às cabras secas era constituído essencialmente por cevada, milho, bagaço de soja, *gluten feed* de milho, bagaço de colza, melaço de cana-de-açúcar, polpa de citrinos, polpa de beterraba, sementes de soja, bicarbonato de sódio, sêmea de trigo, farinha forrageira de milho, óleo de palma, banha pura de suíno, cloreto de sódio, óxido de magnésio, vitaminas e pro-vitaminas. Já o alimento composto fornecido às cabras em lactação possuía na sua constituição milho, bagaço de soja, bagaço de colza, melaço de cana-de-açúcar, polpa de citrinos, bagaço de palmiste, bicarbonato de sódio, sêmea de trigo, farinha forrageira de milho, óleo de palma, carbonato de cálcio, vitaminas e provitaminas. Enquanto a percentagem de proteína bruta do alimento composto para as cabras secas era cerca de 17%, para as cabras em produção este valor aumentava até cerca de 19%. A fibra bruta rondava os 6,9% para as cabras em lactação e os 6,4% para as cabras secas, enquanto a gordura era 4,7% e 4,2% para as cabras produtoras e secas, respetivamente. O TRM era distribuído uma vez por dia e todas as cabras possuíam acesso livre a blocos de sais minerais e água à discrição. Um mês antes do parto, as cabras que produzissem menos de 0,5L de leite seriam transferidas para o parque das cabras secas, onde deixavam de ser alimentadas com TRM, passando a ser-lhes oferecida palha *ad libitum*. Para além disso, era também fornecido 1kg de alimento composto por cabra/dia, distribuído em quatro porções ao longo do dia.

Tabela 2-Ingredientes da primeira dieta usada na exploração

	CABRAS SECAS	CABRAS EM LACTAÇÃO
Cevada	X	
Milho	X	X
Bagaço de soja	X	X
Gluten feed de milho	X	
Bagaço de colza	X	X
Melaço de cana-de-açúcar	X	X
Polpa de citrinos	X	X
Polpa de beterrabas	X	
Sementes de soja	X	
Bicarbonato de sódio	X	X
Sêmeda de trigo	X	X
Farinha forrageira de milho	X	X
Óleo de palma	X	X
Banha pura de suíno	X	

Tabela 3- Informação nutricional da primeira dieta

	CABRAS SECAS	CABRAS EM LACTAÇÃO
Proteína Bruta	17%	19%
Fibra Bruta	6,4%	6,9%
Gordura	4,2%	4,7%

Na segunda dieta a silagem foi substituída por feno disponível à descrição. O alimento composto fornecido às cabras em lactação é então constituído por milho, cevada, cascas de soja, bagaço de palmiste, bagaço de girassol, polpa de beterraba, trigo, bagaço de soja, melaço de cana-de-açúcar, bagaço de colza, óleo de palma, glicerina, carbonato de cálcio, cloreto de sódio, bicarbonato de sódio e fosfato dicálcico, vitaminas, pró-vitaminas e antioxidantes. Por outro lado, o alimento composto fornecido aos restantes animais é essencialmente constituído por cevada, bagaço de palmiste, luzerna, alfarroba, cascas de soja, polpa de beterraba, carbonato de cálcio, farinha forrageira de milho, cloreto de sódio, bicarbonato de sódio, fosfato dicálcico e óxido de

magnésio, vitaminas, pró-vitaminas e oligoelementos. A proteína bruta contida no alimento composto passou a ser de 15% para as cabras em lactação e de 12,5% para as restantes cabras, enquanto a percentagem de fibra bruta aumentou para 13,1 e 13,3%, para as cabras em lactação e restantes animais, respetivamente. Já a gordura bruta passou para os 2,9% no alimento para a maioria dos animais, mantendo-se mais ou menos no mesmo valor (4,5%) para as em lactação. A alimentação das cabritas manteve-se inalterada, assim como se mantém a presença de blocos de sais minerais e água fresca à disposição.

Tabela 4- Ingredientes da segunda dieta

	CABRAS SECAS	CABRAS EM LACTAÇÃO
Cevada	X	X
Milho		X
Bagaço de girassol		X
Glicerina		X
Bagaço de soja		X
Melaço de cana-de-açúcar		X
Polpa de beterrabas		X
Casca de soja	X	X
Bicarbonato de sodio	X	X
Trigo		X
Óleo de palma		X
Cloreto de sódio	X	X
Fosfato dicálcio	X	X
Vitaminas	X	x
Bagaço de palmiste	X	X
Carbonato de cálcio	X	X
Antioxidantes		X
Óxido de magnésio	X	
Luzerna	X	
Alfarroba	X	
Farinha forrageira de milho	X	
Oligoelementos	X	
Provitaminas	X	X

Tabela 5-Informação nutricional da segunda dieta

	CABRAS SECAS	CABRAS EM LACTAÇÃO
Proteína Bruta	12,5%	15%
Fibra Bruta	13,1%	13,3%
Gordura	2,9%	4,5%

4.4 Caracterização do estudo e amostra

O presente estudo recorreu retrospectivamente a dados recolhidos na exploração durante atividade clínica prévia ao início do estágio curricular do autor desta dissertação, e a dados clínicos recolhidos entre Outubro de 2018 e Junho de 2019, período de estágio do autor.

Foram incluídos neste estudo dados de 43 cabras, das quais 19 eram da raça sannen, 17 da raça alpina e 7 um cruzamento entre estas duas raças, 35 das quais foram diagnosticadas com TG.

Todos os dados foram recolhidos durante a atividade clínica e de acordo com os protocolos de manejo do rebanho existentes na exploração. Todos os procedimentos foram realizados de modo a minimizar qualquer stress e desconforto. O autor obteve autorização do proprietário da exploração para o uso da informação da exploração e dados clínicos dos animais na elaboração desta dissertação.

4.5 Procedimento e critérios de inclusão

Qualquer cabra gestante no parque das secas que se recusasse a comer ou apresentasse qualquer sinal de TG, como por exemplo membros edemaciados, prostração ou *stargazing*, era considerada suspeita e o seu valor de BHBA sanguíneo era determinado por um aparelho portátil na exploração (Precision Xceed®, Abbott, UK), cuja precisão foi demonstrada num estudo realizado por Dore et al. (2013). As amostras de sangue para esta determinação foram colhidas da veia jugular, com uma agulha de 20G e uma seringa de 1mL, contendo cerca de 10 µL de heparina. Se este valor fosse superior a 3mmol/L esta era considerada como tendo TG. No momento do diagnóstico foi realizado um exame físico completo que incluiu a medição da temperatura rectal (T), determinação da frequência cardíaca (FC) e frequência respiratória (FR), avaliação da

motilidade ruminal. Todos estes parâmetros eram devidamente registados, bem como qualquer sinal clínico que o animal apresentasse.

Posteriormente, procedia-se à medição do lactato dos animais a partir do sangue restante após a medição de BHBA. Inicialmente foi utilizado um aparelho portátil que permite a medição de vários parâmetros sanguíneos (i-Stat®, Sensor Devices Incorporated, Waukesha, WI; USA). O aparelho funciona através da colocação de uma gota de sangue num cartucho apropriado, que é então inserido no aparelho para que sejam medidos os valores sanguíneos de lactato. No entanto, uma grande parte dos cartuchos utilizados apresentou um erro ao ser inseridos no aparelho, o que impossibilitou a medição do LAC em alguns dos casos inicialmente selecionados. Recorreu-se então a um segundo aparelho portátil (The Edge®, ApexBio, Taiwan), que permitiu uma leitura mais coerente dos valores de LAC nos animais selecionados para este estudo. No entanto este último aparelho tem um limite inferior de deteção de valores superiores a 0,7 mmol/L.

Uma gota de sangue da mesma amostra era colocada num novo cartucho próprio para o i-Stat®, permitindo a medição dos seguintes parâmetros: iões (Na⁺, K⁺, Cl⁻ e HCO₃⁻), pH, glucose, BE, pCO₂ e BUN.

Foram considerados para controlo os dados retrospectivos de cabras com valores de BHBA inferiores a 0,8 mmol/l e ausência de qualquer sinal clínico compatível com TG, recolhidos para outro estudo coordenado pelo Prof Saraiva Lima.

4.6 Análise estatística

Os dados foram analisados com recurso ao Microsoft® Excel 2016, R© para Windows 10 (versão 3.6.0) e IBM SPSS Statistics 20.0. Foi realizada uma análise descritiva dos parâmetros considerados mais importantes neste estudo, que incluiu a média, desvio padrão, mediana e intervalos interquartil.

Foi usado um teste de normalidade para cada um dos parâmetros para atestar a distribuição dos mesmos. Consoante o resultado desse primeiro teste, era então usado um *two-tailed t test* para amostras independentes, no caso de uma distribuição normal, para verificar se existiam diferenças entre as médias dos grupos testados e um *Wilcoxon rank sum test*, no caso de uma distribuição não normal, para o mesmo efeito. Por fim foi feita uma *Roc curve*, no software IBM SPSS Statistics 20.0, dos valores de pH e lactato.

5 RESULTADOS

5.1 Comparação das cabras controlo com as cabras com TG

Na tabela abaixo (tabela 6) encontram-se representadas as médias e medianas da idade, sinais clínicos e parâmetros sanguíneos dos animais controlo e dos animais com toxémia de gestação, bem como os seus respetivos desvios padrões, intervalos interquartil e intervalos de referência.

Tabela 6- Análise descritiva contendo média, desvio padrão (DP), mediana e intervalo interquartil (IQ) de cada parâmetro, bem como os intervalos de referência associados a cada parâmetro, para o grupo CT e TG. Os intervalos de referência (IR), foram retirados de Pugh and Baird (2012).

	MÉDIA CT (+DP)	MEDIANA CT (+IQ)	MÉDIA TG (+DP)	MEDIANA TG (+IQ)	I.R.
Idade	3,1 (2,3)	2,5 (2,2)	4,0 (2,0)	4,0 (3,0)	NA
T (°C)	38,89 (0,26)	38,85 (0,45)	38,43 (0,60)	38,6 (0,60)	38,9–40
FC (BPM)	120 (18)	120 (12)	121 (20)	120 (20)	70-90
FR (RPM)	56 (18)	60 (17)	47 (17)	44 (21)	15-30
L-lactato (mmol/L)	1,18 (1,04)	0,70 (0,25)	1,19 (1,25)	0,70 (0,60)	1–1,33*
pH	7,38 (0,05)	7,40 (0,08)	7,19 (0,18)	7,20 (0,25)	7,32–7,5
BHBA (mmol/L)	0,3 (0,1)	0,3 (0,1)	6,1 (1,8)	6,0 (2,0)	<0,8
Sódio (mmol/L)	137,1 (15,3)	142,0 (1,8)	137,8 (5,2)	139,5 (5,3)	142–155
Potássio (mmol/L)	4,3 (0,3)	4,4 (0,4)	3,2 (0,6)	3,2 (0,8)	3,5–6,7
Cloro (mmol/L)	108,4 (1,9)	108,0 (1,5)	109,3 (4,6)	109,0 (6,5)	99–110,3
Glucose (mmol/L)	65,0 (18,0)	60,0 (7,0)	44,3 (42,0)	32,0 (14,5)	50–75
BUN (mg/d)	14,0 (4,2)	14,0 (4,5)	17,6 (11,9)	14,0 (6,25)	10–20
pCO ₂ (mmHg)	40,75 (5,70)	41,50 (9,75)	29,12 (6,44)	27,50 (11,25)	38–45
HCO ₃ (mmol/L)	23,8 (2,9)	23,0 (2,8)	12,8 (6,8)	10,5 (13,0)	20–25*
BE (MMOL/L)	-1,4 (3,4)	-1,5 (2,8)	-15,6 (9,6)	-17,5 (18,0)	0–6**

Legenda: *T* corresponde à temperatura rectal medida em graus Celsius; *FC* corresponde à frequência cardíaca medida em batimentos por minuto; *FR* corresponde à frequência respiratória medida em inspiração/expiração por minuto; *BHBA* corresponde ao valor sanguíneo de ácido β-hidroxibutírico medido em milimoles por litro; *Glu* corresponde à glucose sanguínea medida em miligramas por decilitro; *pCO₂* corresponde à pressão parcial de dióxido de carbono sanguínea medida em milímetros de mercúrio; *HCO₃* corresponde ao bicarbonato sanguíneo medido em milimoles por litro; *BUN* corresponde à ureia sanguínea medida em miligramas por decilitro; *BE* corresponde ao excesso de base; *Lactato* corresponde à concentração sanguínea de lactato medida em milimoles por litro.

*Como não existem valores publicados para cabras, utilizaram-se intervalos de referência relativos a ovelhas.

**Radostits et al. (2007)

A temperatura em ambos os grupos está ligeiramente abaixo do valor de referência mais baixo, não havendo diferença entre animais com toxemia e animais do controle (Tabela 7).

Os valores das frequências cardíacas e respiratórias estão consideravelmente acima do valor superior dos respectivos intervalos de referência, contudo estatisticamente não há diferença significativa entre os grupos como é evidenciado pelo valor de p representado na tabela 7.

O lactato está dentro dos valores de referência em ambos os casos não havendo mais uma vez diferença significativa entre as médias dos grupos.

No que toca ao pH e ao BHBA, ambos os parâmetros estão dentro dos valores considerados normais no grupo controle e aumentados no grupo de toxemia de gestação, apresentando ambos diferenças significativas entre grupos como é demonstrado pelos resultados do *Welch Two Sample t-test* mais uma vez representado na tabela 7. O pH está abaixo do valor de referência em 74% dos casos em TG.

Nos restantes parâmetros o grupo de controle exibe valores dentro da normalidade com exceção do sódio e do BE, em que estes estão abaixo dos limites inferiores do intervalo, por outro lado o grupo da toxemia tem valores inferiores aos intervalos de referência em todos os parâmetros exceto o cloro e o BUN, onde estes são normais, com especial destaque para a glucose, pCO₂, HCO₃ e BE. Estes últimos 4 demonstraram diferenças significativas com os respectivos valores do grupo de controle (tabela 7). É importante também destacar que os valores pCO₂ encontram-se abaixo do valor de referência em 92% dos casos do grupo de TG, e em 80% e 97% para o HCO₃ e BE respetivamente.

Foram realizados testes de normalidade e testes paramétricos ou não paramétricos consoante a distribuição era normal ou não. O valor de p desses mesmos testes está apresentado na tabela abaixo.

Tabela 7- Valores de P dos parâmetros em estudo, determinados por *t-test* ou *Wilcoxon test* segundo está identificado

	Tipo de teste estatístico	Valor de P
T (°C)	<i>Wilcoxon test</i>	<0,05
FC (BPM)	<i>t.test</i>	0,9
FR (RPM)	<i>Wilcoxon test</i>	0,2
L-lactato	<i>Wilcoxon test</i>	0,7
Ph	<i>t.test</i>	<0,05
BHBA	<i>t.test</i>	<0,05
Sódio	<i>Wilcoxon test</i>	0,9
Potássio	<i>t.test</i>	<0,05
Cloro	<i>t.test</i>	0,4
Glucose	<i>Wilcoxon test</i>	<0,05
BUN	<i>Wilcoxon test</i>	0,6
pCO2	<i>t.test</i>	<0,05
HCO3	<i>Wilcoxon test</i>	<0,05
BE	<i>t.test</i>	<0,05

Os parâmetros temperatura retal, pH, BHBA, K, Glu, pCO₂, HCO₃ e BE mostraram ter diferenças entre as médias e medianas do grupo de controlo e do grupo toxémia, uma vez que o valor de p destes é inferior a 0,05.

Para os restantes parâmetros tanto o *t teste* como o *Wilcoxon test* revelaram um valor de p > 0,05, pelo que não foram demonstradas diferenças estatisticamente significativas entre os valores obtidos no grupo TG e os valores obtidos no grupo CT.

5.2 Comparação das cabras sobreviventes com as cabras mortas

Neste estudo nos casos em que foi identificado hipomotilidade do rúmen (11 casos), cerca de 64% das vezes esses animais acabaram por morrer, com percentagens de mortalidade de cerca 42% para cabras com patas inchadas, 52% para

animais prostrados, 60% com polipneia e 100% em animais com presença de *stargazing*.

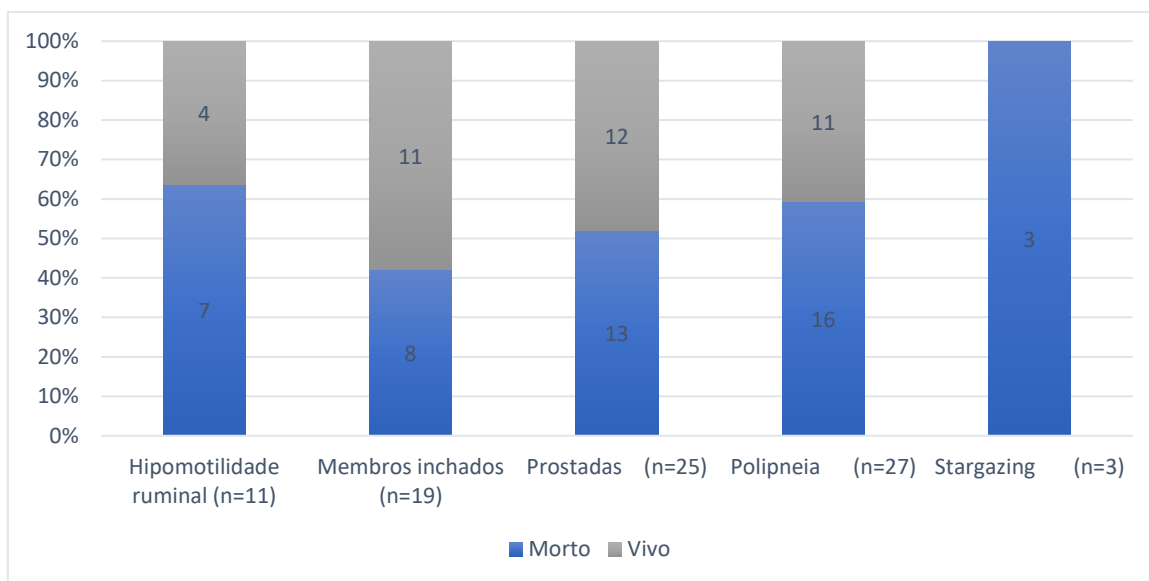


Figura 7-Gráfico de sinais clínicos em função da mortalidade

As médias e medianas da idade, sinais clínicos e parâmetros sanguíneos das 16 cabras vivas e 18 mortas, com toxemia de gestação está sumarizado na tabela 8.

Tabela 8-Análise descritiva contendo média, desvio padrão (DP), mediana e intervalo interquartil (IQ) de cada parâmetro, bem como os intervalos de referência associados a cada parâmetro, para o grupo Cabras vivas (CV) e Cabras mortas (CM). Os intervalos de referência (IR), foram retirados de Pugh & Baird (2012).

	Média CV (+DP)	Mediana CV (+IQ)	Média CM (+DP)	Mediana CM (+IQ)	IR
Idade	4 (2)	3 (4)	4 (2)	4 (1)	NA
T (°C)	38,66 (0,32)	38,70 (0,45)	38,12 (0,73)	38,30 (1,23)	38,9–40
FC (BPM)	123,37 (20,86)	122,00 (28,00)	118,75 (19,08)	122,00 (17,00)	70-90
FR (RPM)	41,0 (12,7)	32,0 (16,0)	52,0 (18,0)	32,5 (24,0)	15-30
L-lactato (mmol/L)	1,22 (1,59)	0,70 (0,60)	1,17 (1,04)	0,70 (0,73)	1–1,33*
pH	7,30 (0,12)	7,31 (0,10)	7,06 (0,16)	7,09 (0,19)	7,32–7,5
BHBA (mmol/L)	5,63 (1,71)	5,85 (2,66)	6,55 (1,82)	6,00 (2,23)	<0,8
Sódio (mmol/L)	138,30 (4,99)	138,00 (4,50)	137,30 (5,75)	140,00 (5,00)	142–155
Potássio (mmol/L)	3,36 (0,43)	3,50 (0,58)	2,98 (0,66)	2,90 (0,60)	3,5–6,7
Cloro (mmol/L)	107,4 (107,4)	106,0 (3,64)	111,1 (4,8)	111,0 (6,5)	99–110,3
Glucose (mmol/L)	37,62 (15,99)	60,00 (11,75)	49,89 (57,00)	32,00 (18,75)	50–75
BUN (mg/d)	13,5 (3,8)	13,5 (6,0)	22,5 (15,9)	16,0 (13,5)	10–20
pCO ₂ (mm/Hg)	33,01 (5,59)	34,50 (6,75)	24,77 (4,51)	23,00 (4,50)	38–45
HCO ₃ (mmol/L)	17,16 (5,83)	19,5 (7,0)	8,4362 (4,60)	7,0 (4,0)	20–25*
BE (mmol/l)	-9,50 (7,70)	-6,50 (8,25)	-21,62 (6,97)	-24,00 (8,00)	0–6***
Número de fetos	2,44		2,88		
% de fetos mortos	15%		47%		

Legenda: *T* corresponde à temperatura rectal medida em graus Celsius; *FC* corresponde à frequência cardíaca medida em batimentos por minuto; *FR* corresponde à frequência respiratória medida em inspiração/expiração por minuto; *BHBA* corresponde ao valor sanguíneo de ácido β-hidroxibutírico medido em milimoles por litro; *Glu* corresponde à glucose sanguínea medida em miligramas por decilitro; *pCO₂* corresponde à pressão parcial de dióxido de carbono sanguínea medida em milímetros de mercúrio; *HCO₃* corresponde ao bicarbonato sanguíneo medido em milimoles por litro; *BUN* corresponde à ureia sanguínea medida em miligramas por decilitro; *BE* corresponde ao excesso de base; *Lactato* corresponde à concentração sanguínea de lactato medida em milimoles por litro.

*Como não existem valores publicados para cabras, utilizaram-se intervalos de referência relativos a ovelhas.

**Radostits et al. (2007)

Dos valores apresentados, os com maiores diferenças observáveis entre animais vivos e mortos são a frequência respiratória, o pH, a glucose, o cloro, o BUN, a pCO₂, o HCO₃, o BE, o de BHBA e o do rácio de fetos mortos vs. fetos vivos. Contudo apenas os de pH, cloro, PCO₂, HCO₃, BE revelaram uma diferença estatisticamente significativa (p≈0,0001, p≈0,016, p≈0,00009, p≈0,00004, p>0,00001 respetivamente).

A comparação da distribuição dos valores de lactato, pH e BHBA entre cabras mortas e cabras sobreviventes encontram-se representados nas caixas de bigodes abaixo (Figuras 8 e 9).

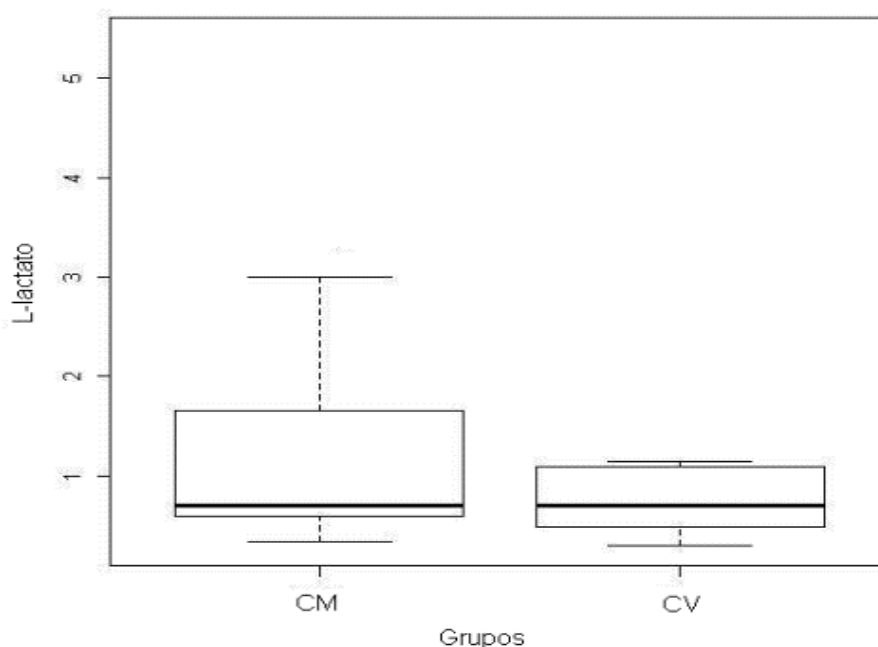


Figura 8- Caixa de bigodes da distribuição dos valores de L-lactato em função da sobrevivência

Para as cabras mortas, o lactato apresentou uma mediana de $0,7 \pm 0,72$ mmol/L e uma média de 1.17 ± 1.02 mmol/L, enquanto que nas cabras vivas a mediana era também $0,7 \pm 0,60$ mmol/L com 20 uma média de 1.17 ± 1.44 mmol/l com uma distribuição muito mais assimétrica no caso das cabras mortas.

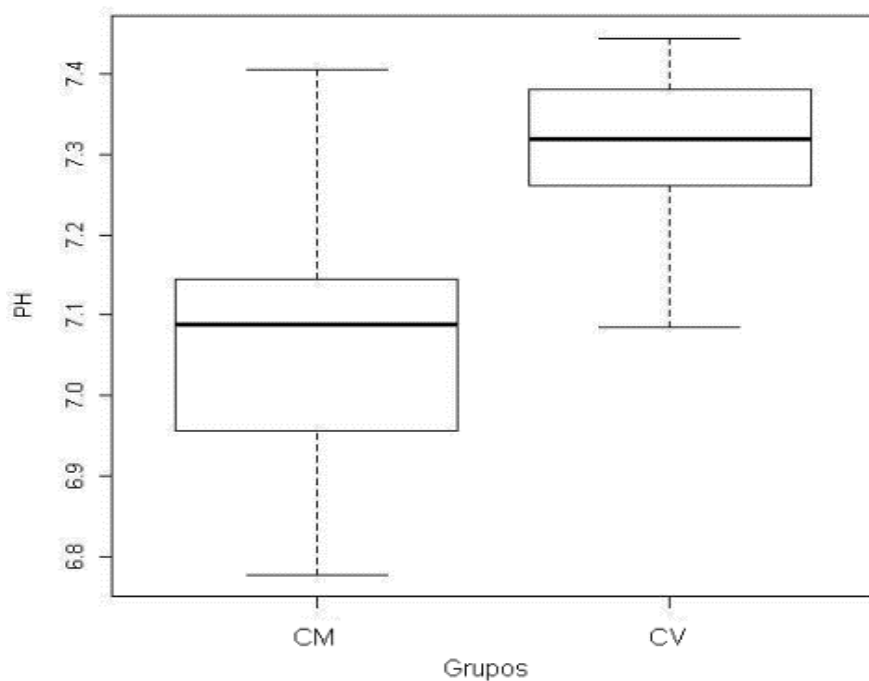


Figura 9- Caixa de bigodes da distribuição dos valores de pH

Para as cabras mortas, o pH apresentou uma mediana de $7,09 \pm 0,19$ e uma média de $7,06 \pm 0,16$, enquanto que nas cabras vivas a mediana era $7,31 \pm 0,10$ com uma média de $7,30 \pm 0,12$, sendo que como fica visível na caixa de bigodes a distribuição de pH nas cabras mortas situa-se em valores inferiores, com cerca de 50% desta distribuição a ficar abaixo do valor mais baixo registado nas cabras vivas).

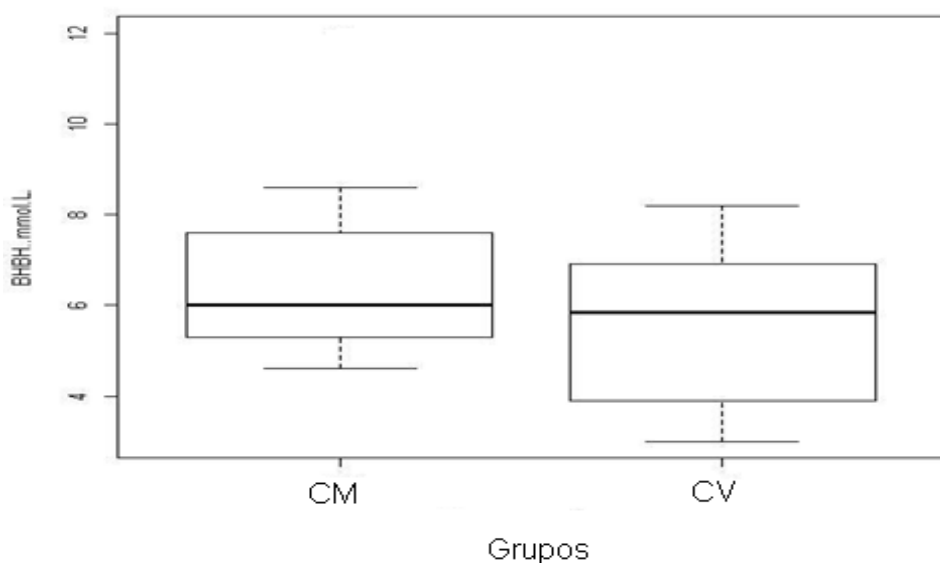


Figura 10- Caixa de bigodes da distribuição dos valores de BHBA

Nas cabras vivas, o BHBA apresentou uma mediana de $5,85 \pm 2,65$ mmol/L e uma média de $5,63 \pm 1,71$ mmol/L, enquanto que nas cabras mortas a mediana era $6,00 \pm 2,23$ mmol/L com uma média de $6,55 \pm 1,82$ mmol/L, sendo que como fica visível na caixa de bigodes a distribuição de BHBA nas cabras vivas situa-se em valores inferiores .

Na figura 11 está representada uma ROC curve dos parâmetros pH e L-lactato e na tabela 9 os respetivos valores de P, AUC, bem como o *cut off* para 100% de sensibilidade.

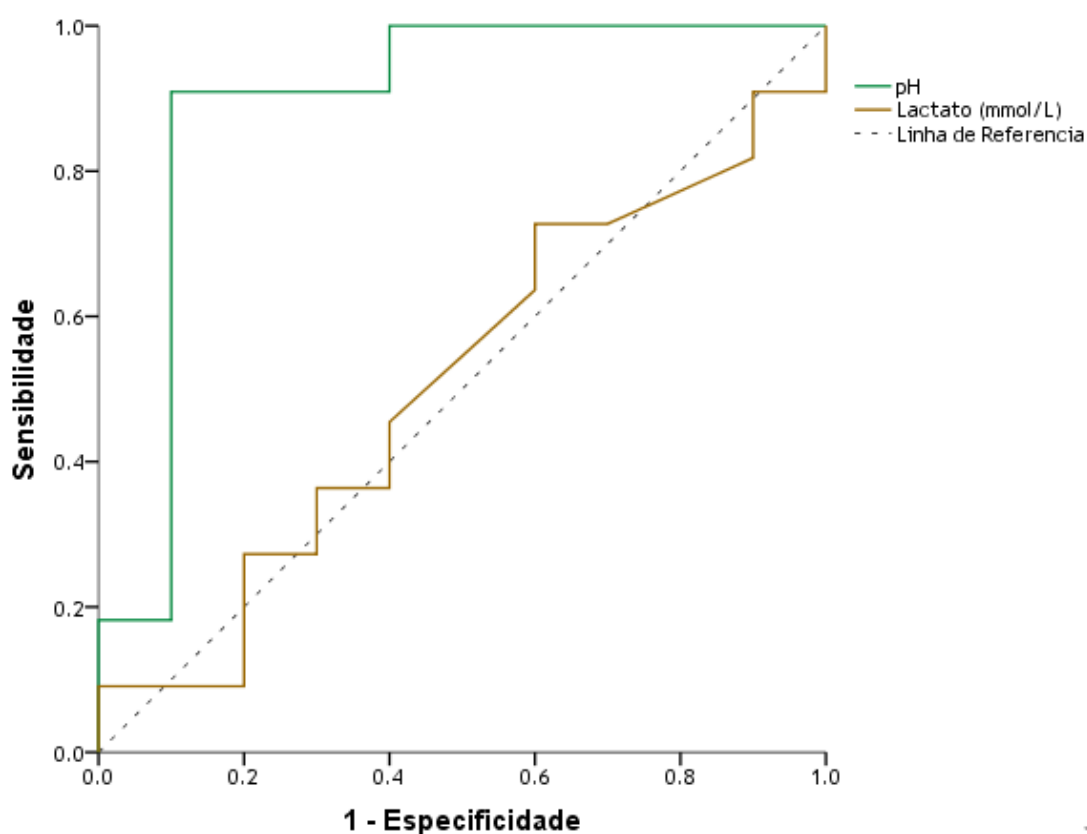


Figura 11- Roc curve do pH e lactato

Tabela 9- Tabela com os valores de AUC, P, Cut off, sensibilidade e especificidade da ROC curve efectuada para os parametros pH e lactato

	AUC	Valor de p	Cut off	Sensibilidade	Especificidade
pH	0,891	0,002	7,12	100%	60%
Lactato	0,509	0,944	0,712	72%	40%

Como pode ser observado o valor de AUC é bastante positivo com um valor 0,891 com um valor de $p = 0,002$ a corroborar a significância estatística do teste. O *cut off* a partir do qual o teste apresenta um valor de 100% de sensibilidade é 7,12. Por sua vez, o lactato apresenta um valor de AUC de apenas 0,509 com um valor de $p > 0,05$, o que não valida o lactato como um bom parâmetro de prognóstico.

6 DISCUSSÃO

A toxémia de gestação é uma doença caracterizada por uma alta taxa de mortalidade e uma evolução da doença muito rápida depois da observação dos primeiros sinais clínicos (Rook 2000; Lima et al. 2012; Doré et al. 2015). A presença de sinais clínicos em conjunto com a informação dada por determinados parâmetros podem ajudar a estabelecer o prognóstico de cabras com toxémia de gestação.

A taxa de mortalidade presente na população cujos dados recolhemos verificou-se ser de cerca de 53%. Este valor acaba por ser muito mais baixo que os 80 a 100% reportados por outros autores (Rook 2000; Brounts et al. 2004; Zamir et al. 2009), mas continua a ser uma taxa elevada de uma perspetiva de performance da exploração, indicando a necessidade de alteração do manejo da exploração. A diferença observada neste estudo poderá dever-se à identificação dos casos quando estes apresentam ainda uma fase da doença relativamente inicial e rápida intervenção para minimizar o impacto da doença. Deve ainda considerar-se hipótese de alguns dos casos terem sido mal classificados devido à falta de *gold standard* para esta doença (Doré et al. 2015).

Uma vez que muitos autores consideram também a idade como um fator de risco para o desenvolvimento da TG (Bulgin 2005; Olfati et al. 2013), esta foi analisada. O facto de as cabras mais velhas geralmente apresentarem mais problemas de dentição, de locomoção, de infeções concomitantes e maior acumulação de gordura intra-abdominal que podem contribuir para a diminuição da ingestão de alimento, pode precipitar o desenvolvimento de TG (Bulgin 2005; Olfati et al. 2013). No entanto, na exploração onde foi realizado este estudo não foi encontrada uma relação direta da TG com a idade, aparecendo este problema em cabras de idades variadas, encontrando-se, contudo nos nossos dados mais cabras doentes com cerca de 4 anos.

Nenhuma das 35 cabras com TG tinha apenas 1 feto sendo que a média de fetos nas cabras que sobreviveram foi 2,44 e nas que morreram foi 2,88 (tabela 8). Vários autores referem que a múltipla gestação é um dos maiores fatores de risco em

pequenos ruminantes e tal observou-se com clareza neste estudo (Marteniuk and Herdt, 1988; Smith and Sherman 2009; Reece et al. 2015).

Os sinais clínicos observados no nosso estudo foram também os mais comumente encontrados noutros estudos em cabras doentes com TG (Smith & Sherman, 2009; Ajuda et al., 2012; Lima et al., 2012a; Doré et al., 2015). O sinal clínico que apresentou uma maior taxa de mortalidade foi o *stargazing*, contudo o baixo número de casos sinalizados não permite infelizmente que se tire uma conclusão. Os outros sinais encontrados, não obstante de serem bons parâmetros de diagnóstico, segundo a figura 7 não revelaram grandes diferenças percentuais entre o grupo das cabras sobreviventes e das cabras que morreram pelo que não se verificaram bons para o prognóstico.

A acidose metabólica é uma ocorrência comum em cabras afetadas com toxemia de gestação. A severidade desta acidose pode ser determinada pelos níveis sanguíneos do pH, HCO₃ e BE. Apesar da forma mais precisa e eficaz de medir estes parâmetros em simultâneo no campo passe pela utilização de um aparelho portátil (i-Stat®, Sensor Devices Incorporated, Waukesha, WI; USA), o elevado custo dos cartuchos necessários para a sua medição constitui muitas vezes uma desvantagem, uma vez que o proprietário da exploração poderá entender que o seu custo não se justifica. Neste estudo, a maioria (mais de 73%) dos animais pertencentes ao grupo com TG apresentou valores baixos de pH, HCO₃, pCO₂ e BE, o que indica a presença de uma acidose metabólica em grande parte dos animais afetados pela doença. Como os valores de pH, BE, pCO₂ e HCO₃ foram significativamente mais baixos no grupo de cabras que morre, tal como está apresentado na tabela 9, assim estes podem ser considerados conjuntamente para ser usados como indicadores de prognóstico. O resultado obtido na ROC curve (figura 11) permitiu ainda estabelecer um *cut off* de 7,12 (p=0,002) (tabela 9), para o pH, valor a partir do qual a sensibilidade do teste é de 100% e, portanto, podemos assumir que, pelo menos segundo esta amostra, abaixo desse valor a probabilidade do animal morrer é bastante elevada se não certa. Desta forma os valores de pH sanguíneo poderão ser usados isoladamente como indicador prognóstico quando são $\leq 7,12$, podendo ser agora uma mais valia aquando da decisão terapêutica do animal, optando-se pela eutanásia ou cesariana (com o objetivo de salvar as crias). Deste modo é possível reduzir o sofrimento do animal, numa fase da doença em que o prognóstico é muito reservado, bem como uma redução de custos na ótica do proprietário da exploração. Estas conclusões vêm de encontro ao que já tinha sido indicado por Lima et al (2012).

Num artigo recente realizado por Andrade et al. (2019) foi relacionada com sucesso a presença de valores elevados de L-lactato em recém-nascidos com a morte,

em cabritos cujas progenitoras foram diagnosticadas com TG e submetidas a cesariana. A relação de pior prognóstico aquando da presença de níveis elevados de L-lactato sanguíneo foi também reportada em estudos com vitelos (Buczinski et. al 2015; Coghne et.al 2000). Considerando o valor prognóstico do L-lactato em ruminantes jovens, esteve na base de um dos objetivos deste estudo, transpor estes pressupostos para cabras adultas e investigar o seu valor como indicador de prognóstico para cabras adultas com TG. Contudo e apesar dos valores mais altos se encontrarem no grupo das cabras mortas (Figura 8), os resultados obtidos relativos à medição das concentrações sanguíneas de L-lactato não revelaram qualquer significado estatístico, não tendo sido demonstrada qualquer diferença estatisticamente significativa entre os valores do grupo de animais doentes e os valores do grupo de animais controlo, bem como entre animais que sobreviveram à doença e animais que acabaram por morrer no decorrer da mesma, (como é visível na tabela 6 e na tabela 8), pelo que este não aparenta ter o mesmo valor prognóstico que apresenta em recém-nascidos. Porém a amostra compreende um pequeno número de observações e, portanto, surge a possibilidade de o número de casos não ser suficiente para encontrar uma diferença entre grupos.

A hipercetonémia tal como foi selecionado é uma constante nos animais com TG, sendo este parâmetro associado com os sinais clínicos a maneira mais consensual de diagnosticar TG (Marteniuk and Herdt 1988; Rook 2000; Smith and Sherman 2009; Pugh and Baird 2012; Olfati et al. 2013). O aparecimento dos aparelhos portáteis (Precision Xceed®, Abbott, UK) para testar a presença de BHBA no sangue em humanos veio trazer uma forma fácil e precisa de medir estes no campo. O baixo custo associado às tiras necessárias à realização da medição deste parâmetro representa uma enorme vantagem na sua utilização (Smith and Sherman 2009). Contudo neste estudo foi verificado que a diferença de valores no grupo de animais que sobreviveram e nos animais que acabaram por perecer não foi estatisticamente significativa (tabela 8). O que poderá querer dizer que apesar de este ser o parâmetro de eleição para o diagnóstico da doença, o mesmo não se verifica no que toca a estabelecer o prognóstico da mesma.

Durante a TG, os níveis sanguíneos de glucose encontram-se geralmente baixos. No entanto, Smith and Sherman (2009) associaram a presença de hiperglicemia a casos terminais. No nosso estudo, o valor médio da concentração sanguínea de glucose nos animais de controlo foi de 65 mg/dl enquanto nos animais com TG foi de 44,29 mg/dl (tabela 6), apresentando estas médias diferenças significativas do ponto de vista estatístico (tabela 7). Este último grupo revelou-se abaixo do referido intervalo de referência (50 – 75 mg/dl) indo de encontro ao esperado. Lima et al. (2012) e Bulgin (2005) sugeriram ainda que a variação das concentrações de glucose sanguínea em

cabras com TG pode estar relacionada com a viabilidade dos seus fetos. No seu estudo, Lima et al. (2012) conseguiram confirmar a existência de uma correlação entre os elevados valores de glucose sanguínea materna e a morte fetal, o que poderá ser a justificação para o surgimento de valores tão discrepantes nos animais doentes. O facto de se poder utilizar o mesmo aparelho portátil utilizado para a medição dos valores sanguíneos de BHBA, cujo custo é bastante apelativo, apresenta uma grande vantagem na medição deste parâmetro.

O grupo de animais que sobreviveram apresenta uma média de cerca de 37,62 mg/dl enquanto que a média do grupo de animais que morreram é 49,89, sendo que os 2 valores mais altos registados (124 mg/dl e 258 mg/dl) se encontram neste último grupo, o que em parte corrobora o estabelecido por Smith and Sherman (2009), porém e mais uma vez a diferença mostrou-se não ser significativa estatisticamente (tabela 8). Seria interessante por isso a realização de um novo ensaio com uma amostra mais significativa para a verificação deste fato, pois se tal se confirmar este poderá ser mais um parâmetro para prever o prognóstico da doença.

7 CONCLUSÃO

É pouco realista que numa exploração com um grande número de animais produtores, como é o caso do local onde foi realizado este estudo, não exista nenhum caso de TG, pelo que, como já foi dito anteriormente, a prevenção, numa doença que tem uma evolução clínica tão rápida quanto a TG, torna-se a melhor opção no combate à mesma, principalmente em rebanhos grandes. O médico veterinário tem um papel fundamental neste processo, não só por identificar animais que sejam suspeitos, mas por identificar também fatores de manejo que predisponham para o aparecimento da doença.

Um prognóstico baseado em critérios que sejam fáceis de obter e baratos de usar pode permitir ao médico veterinário tomar a melhor decisão possível em relação à abordagem terapêutica a usar. Neste estudo, os parâmetros que se mostraram mais úteis para estabelecer este prognóstico em cabras com TG foram o pH, o cloro, a pCO₂, o HCO₃ e a BE. Com especial destaque para o pH, pois para além de ser o valor que apresentou maior significância também é o que se torna mais fácil e barato de medir devido aos meios disponíveis.

Infelizmente, e apesar da glucose e os BHBA sanguíneos serem valores úteis para diagnóstico da doença, não foi encontrada uma correlação entre estes parâmetros

e o prognóstico nas cabras clinicamente doentes. Pensa-se que a toxemia de gestação resulta da interrupção do mecanismo homeostático de glucose da cabra em resposta ao aumento da demanda nutricional da unidade placentária fetal em rápido desenvolvimento. Contudo, são necessários mais estudos para explorar o potencial papel do diagnóstico, tratamento e prevenção da doença. As informações aqui recolhidas e analisadas podem ser usadas por veterinários no futuro com o objetivo de auxiliar na prática clínica de rebanhos e cabras individuais na fase final da gestação e ajudar a entender as alterações fisiopatológicas que ocorrem nestes animais.

8 BIBLIOGRAFIA

Andrade, I. M., Simões, P. B. A., Lamas, L. P., Carolino, N., & Lima, M. S. (2019). Blood lactate, pH, base excess and pCO₂ as prognostic indicators in caesarean-born kids from goats with pregnancy toxemia. *Irish Veterinary Journal*, 72(1). doi:10.1186/s13620-019-0149-1

Baird, G., Van Der Walt, J. and Bergman, E. (1983). Whole-body metabolism of glucose and lactate in productive sheep and cows. *British Journal of Nutrition*, 50(02), pg.249.

Bergman, E.N. (1993). Disorders of carbohydrate and fat metabolism. In: M.J. Swenson & W.O. Reece, *Dukes' physiology of domestic animals*, 11th ed., (pp.412-421). Ithaca, NY, The United States of America: Cornell University Press

Brounts, S. H., Hawkins, J. F., Baird, A. N., & Glickman, L. T. (2004). Outcome and subsequent fertility of sheep and goats undergoing cesarean section because of dystocia: 110 cases (1981-2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 224(2), 275–281. doi:10.2460/javma.2004.224.275

Brozos, C., & Mavrogianni, V. S. (2011). Treatment and Control of Peri-Parturient Metabolic Diseases: Pregnancy Toxemia, Hypomagnesemia. *Veterinary Clinics of NA: Food Animal Practice*, 27(1), 105–113. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2010.10.004>

Buczinski, S., Rademacher, R. D., Tripp, H. M., Edmonds, M., Johnson, E. G. & Dufour, S.(2015). Assessment of L-lactatemia as a predictor of respiratory disease recognition and severity in feedlot steers. *Preventive Veterinary Medicine* 118, 306-318.

Coghe, J., Uystepuyst, CH., Bureau, F., Dettleux, J., Art, T. & Lekeux, P. (2000). Validation and prognostic value of plasma lactate measurement in bovine respiratory disease. *The Veterinary Journal*, 160, 139-146.

Doré, V., Dubuc, J., Bélanger, A. M., & Buczinski, S. (2013). Short communication: Evaluation of the accuracy of an electronic on-farm test to quantify blood β -hydroxybutyrate concentration in dairy goats. *Journal of Dairy Science*, 96(7), 4505–4507. doi:10.3168/jds.2012-6321

Doré, V., Dubuc, J., Bélanger, A. M., & Buczinski, S. (2015). Definition of prepartum hyperketonemia in dairy goats. *Journal of Dairy Science*, 98(7), 4535–4543. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-9172>

Ewaschuk, J. B., Naylor, J. M., & Zello, G. A. (2005). D-Lactate in Human and Ruminant Metabolism. *The Journal of Nutrition*, 135(7), pg.1619–1625.

Fall PJ, Szerlip HM. Lactic acidosis: from sour milk to septic shock. *J Intensive Care Med* 2005;20:255-271.

Figueiredo, M., Nydam, D., Perkins, G., Mitchell, H. and Divers, T. (2006). Prognostic Value of Plasma L-Lactate Concentration Measured Cow-Side with a Portable Clinical Analyzer in Holstein Dairy Cattle with Abomasal Disorders. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(6), pg.1463-1470.

Gardini, L., Alencar, C., & Taffarel, M. (2018). Uso do lactato para auxílio no prognóstico de pacientes críticos. *Centro Científico Conhecer- Goiânia*, 15(28), 916–930. <https://doi.org/10.18677/EnciBio>

Gladden, L. B. (2004). Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *The Journal of Physiology*, 558(1), 5–30. doi:10.1113/jphysiol.2003.058701

Goff, J. P., & Horst, R. L. (1997). Physiological Changes at Parturition and Their Relationship to Metabolic Disorders. *Journal of Dairy Science*, 80(7), 1260–1268. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(97\)76055-7](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(97)76055-7)

Herdt, T. H. (2000). Ruminant adaptation to Influences on the Etiology of Ketosis and Fatty Liver. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 16(2), 215–230. [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30102-X](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30102-X)

Ismail, Z. A. B., Al-Majali, A. M., Amireh, F., & Al-Rawashdeh, O. F. (2008). Metabolic profiles in goat does in late pregnancy with and without subclinical pregnancy toxemia. *Veterinary Clinical Pathology*, 37(4), 434–437. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2008.00076.x>

Kaynar, O., Karapinar, T., Hayirli, A., & Baydar, E. (2015). Reliability of the Lactate Scout point-of-care instrument for the determination of blood L-lactate concentration in sheep. *Veterinary Clinical Pathology*, 44(4), 559–563. <https://doi.org/10.1111/vcp.12288>

Karagiannis, M.H., Reniker, A.N., Kerl, M.E., & Mann, F.A. (2006). Lactate measurement as an indicator of perfusion. *Compend Contin Educ Prac Vet* 28, pg.287-300.

Lima, M S, Pascoal, R. A., Stilwell, G. T., & Hjerpe, C. A. (2012). Clinical findings , blood chemistry values , and epidemiologic data from dairy goats with pregnancy toxemia

Lima, Miguel S., Pascoal, R. A., & Stilwell, G. T. (2012). Glycaemia as a sign of the viability of the foetuses in the last days of gestation in dairy goats with pregnancy toxemia. *Irish Veterinary Journal*, 65(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/2046-0481-65-1>

Lima, Miguel S., Silveira, J. M., Carolino, N., Lamas, L. P., Pascoal, R. A., & Hjerpe, C. A. (2016). Usefulness of clinical observations and blood chemistry values for predicting clinical outcomes in dairy goats with pregnancy toxemia. *Irish Veterinary Journal*, 69(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s13620-016-0075-4>

Marteniuk, J. V., & Herdt, T. H. (1988). Pregnancy toxemia and ketosis of ewes and does. *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*, 4(2), 307–315. [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)31050-1](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)31050-1)

McMichael, M. A., Lees, G. E., Hennessey, J., Sanders, M., & Boggess, M. (2005). Serial plasma lactate concentrations in 68 puppies aged 4 to 80 days. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 15(1), 17–21. doi:10.1111/j.1534-6935.2005.04026.x

Olfati, A., Moghaddam, G., & Bakhtiari, M. (2013). Diagnosis, Treatment and Prevention of Pregnancy Toxemia in Ewes. *International Journal of Advanced Biological and Biomedical Research*, 1(11), 1452–1456.

Pang, D., & Boysen, S. (2007). Lactate in Veterinary Critical Care : Pathophysiology and Management. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 43, 270–279.

Pugh, D. G., & Baird, A. N. (2012). *Sheep and Goat Medicine*, 2nd edition. The Canadian Veterinary Journal (Vol. 55). Maryland Heights, Missouri: Elsevier Inc. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3953935/>

Radostits, O. M., Gay C. C., Hinchcliff K. W. & Constable, P. D. (2007). Metabolic diseases: pregnancy toxemia in sheep. In *Veterinary Medicine. A Textbook of the Diseases of Cattle, Horses, Sheep, Pigs and Goats*. Vol 2. 10th ed., (p. 1168-1671). Philadelphia, PA, The United States of America: Elsevier.

Reece, W. O., Erickson, H. H., Goff, J. ., & Uemura, E. E. (2015). *Dukes' physiology of domestic animals* (13th ed.). Ithaca, NY.: John Wiley & Sons, Inc.

Rook, J. S. (2000). Pregnancy toxemia of ewes, does, and beef cows. *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*, 16(2), 293–317. [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30107-9](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30107-9)

Smith, M. C., & Sherman, D. M. (2009). *Goat Medicine* (2nd ed.). Ames, Iowa: Wiley-Blackwell.

Steven C. Kazmierczak (2011), Point-of-Care Testing Quality: Some Positives but Also Some Negatives, *Clinical Chemistry* , 57 (9) 1219-1220

Toffaletti, J. G. (1991). Blood Lactate: Biochemistry, Laboratory Methods, and Clinical Interpretation. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 28(4), 253–268. doi:10.3109/10408369109106865

Vap, L. M., & Weiser, M. G. (2007). Field Chemistry Analysis. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice*, 23(3), 427–442. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2007.07.001>

Zamir, S., Rozov, A., & Gootwine, E. (2002). Short communications. *Bone*, 28(5), S90–S100. [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(01\)00453-7](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(01)00453-7)