

HIPOCALCEMIA EM VACAS E CADELAS¹

Introdução

Os elementos minerais são importantes para o desenvolvimento dos animais e do homem, desempenhando funções essenciais no funcionamento do organismo, participando como componentes estruturais dos tecidos corporais (Ca, P), atuando na manutenção do equilíbrio ácido-básico, pressão osmótica e permeabilidade das membranas celulares (Ca, P, Na, Cl) e ainda funcionando como ativadores enzimáticos (Cu, Mn) ou integrantes estruturais de metalo-enzimas (Zn, Mn) ou vitaminas (Co).

O cálcio (Ca) é um macroelemento essencial na formação do esqueleto, na coagulação sanguínea, na regulação do ritmo cardíaco, na contração muscular, controlando a liberação de trifosfato de adenosina (ATP) no sistema actina miosina. Serve como cofator enzimático, atua na alteração do potencial de membrana, entre outras importantes funções. O Ca encontra-se no plasma na forma ionizada (45%), ligado a proteínas como a albumina (aproximadamente 45%), e o restante ligado a ácidos orgânicos (SANTOS, 2006).

Concentrações sanguíneas adequadas de cálcio (Ca), magnésio (Mg) e fósforo (P) são vitais para a função normal dos animais. Os mecanismos para manter as concentrações sanguíneas de Ca, Mg e P dentro de limites normais são eficientes na maior parte do tempo. Concentrações sanguíneas inadequadas de Ca, P, Mg ou K podem fazer com que a vaca perca sua capacidade de levantar-se e ficar em pé, uma vez que esses minerais são necessários para a função de nervos e músculos. Transtornos menos graves nas concentrações sanguíneas destes minerais podem causar redução do consumo de ração, baixa motilidade do rúmen e dos intestinos, baixa produtividade e maior susceptibilidade a outras doenças metabólicas e infecciosas.

A hipocalcemia é encontrada comumente na prática médica. A sua apresentação clínica varia desde pacientes assintomáticos até com sintomatologia clínica severa. A manifestação da hipocalcemia ocorre quando as demandas diárias de Ca pela glândula mamária, sobrepõem a capacidade do PTH e vitamina D de manter a homeostase da calcemia, ocorrendo graves problemas para o organismo animal, levando a alteração na ativação de proteínas fosforiladoras, devido ao Ca^{2+} atuar como mensageiro celular necessário para o potencial membrana requerido para acionar a secreção de insulina.

¹ Seminário apresentado pela aluna Gabriela Fredo na disciplina de TRANSTORNOS METABÓLICOS DOS ANIMAIS DOMÉSTICOS, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no segundo semestre de 2012. Professor responsável pela disciplina: Félix H. D. González.

Essa alteração metabólica é regulada por dois mecanismos compensatórios: o aumento da absorção intestinal e a ressorção óssea. No entanto, quando os mecanismos de regulação falham, os animais podem desenvolver manifestações clínicas nas primeiras 72 horas em relação ao parto. As manifestações clínicas cursam com disfunção neuromuscular, paralisia flácida, colapso circulatório, depressão e até morte em casos não tratados.

Em bovinos, a Febre do Leite ou Hipocalcemia Puerperal, é uma das doenças de produção que tem causado uma série de prejuízos em criações de alta genética. Em animais de companhia, com maior incidência em cadelas do que em gatas, a eclampsia também é uma patologia que pode cursar com morte da mãe e perda de ninhadas durante o parto.

A hipocalcemia é um distúrbio metabólico que exerce importância econômica na atividade leiteira. Nos EUA, a média de ocorrência fica ao redor de 5%, podendo chegar a 10%. Pesquisadores da Universidade de Cornell (EUA) verificaram que ocorre morte em 8% dos casos, em 12% há descarte dos animais, há perda média de 500 kg de leite na lactação e há um aumento de 5 dias no intervalo parto-concepção por vaca, resultando em custo de U\$334 para cada caso verificado. Exemplificando, uma fazenda com 100 vacas com 5% de incidência, teria prejuízo anual de U\$1.670.

O tratamento e a prevenção são estipulados através da manipulação da dieta e medidas adequadas de manejo durante o final da gestação, sendo assim possível reduzir a níveis mínimos a incidência desse distúrbio com o potencial de aumentar a produção subsequente, elevar a produção de leite, promover a saúde e a eficiência reprodutiva do rebanho.

CÁLCIO

O cálcio é o elemento mineral mais abundante encontrado no organismo animal, exercendo funções plasmáticas e dinâmicas. O Ca é o principal mineral dos ossos; o esqueleto de uma vaca de 600 kg contém, cerca de 8,5 kg de Ca. O Ca extracelular também é essencial para assegurar a transmissão de impulsos nos tecidos nervosos, a excitação da contração do músculo esquelético e cardíaco, na coagulação do sangue e como componente do leite. Ainda que seja 1/10.000 da concentração de Ca extracelular.

O Ca intracelular está envolvido na atividade de uma ampla gama de enzimas e serve como importante segundo mensageiro, levando informações da superfície para o interior da célula. Baixas concentrações extracelulares de Ca causam hiperexcitabilidade do sistema nervoso, provocando fasciculação muscular ou até mesmo tetania. Na junção mioneural, o teor de acetilcolina liberado durante uma ação potencial da placa terminal está diretamente relacionada com o teor de Ca que entra na extremidade terminal do neurônio motor que, por sua vez, depende da concentração extracelular de Ca. Assim sendo, a hipocalcemia reduz a intensidade da contração muscular resultando em paresia. Em muitas espécies (cães, gatos,

homem, equinos), os efeitos predominantes da hipocalcemia resultam em tetania. Na vaca e nos ovinos, a hipocalcemia se apresenta como paresia, ainda que seja importante enfatizar que os dois efeitos da hipocalcemia ocorrem ao mesmo tempo, e a cuidadosa avaliação de um animal hipercalcêmico irá revelar os dois sintomas.

Homeostasia do Ca

A concentração sanguínea de Ca na vaca ou no ovino adulto é mantida em 8,5-10 mg/dL (2,1-2,5 mmol/L) e é ligeiramente mais elevada nos animais jovens. Todo o *pool* plasmático de uma vaca de 600 kg contém apenas em torno de 3 g de Ca. Todo o *pool* extracelular contém apenas 8-9 g de Ca. A concentração de Ca no sangue é fortemente regulada, principalmente, pela glândula paratireoide, que responde mesmo a pequena diminuição na concentração de Ca secretando o hormônio da paratireoide (PTH) para o sangue. Inicialmente, o PTH irá atuar sobre o rim para aumentar a reabsorção tubular renal de Ca do filtrado glomerular (Figura 1). Entretanto, como somente pequenas quantidades de Ca são perdidas na urina (na vaca, menos de 1-2 g Ca/dia é perdida na urina na maior parte do tempo), esta ação do PTH é suficiente para restaurar a concentração sanguínea normal de Ca, apenas se o déficit total de Ca for pequeno.

O déficit prolongado de Ca aumenta a secreção de PTH (horas a dias), o que estimula a reabsorção osteoclástica do Ca dos ossos e estimula a produção renal de 1,25-dihidroxitamina D. A 1,25-dihidroxitamina D estimula as células epiteliais do intestino a produzir proteínas que se ligam ao Ca e bombeiam Ca, de modo que o Ca dentro da luz intestinal seja eficientemente transportado para o sangue através da célula epitelial intestinal. Se alimentado com dieta deficiente em Ca ou vitamina D, o animal geralmente mantém a concentração sanguínea de Ca normal durante semanas e até meses porque retira o Ca dos ossos. Mas isto acaba por causar doenças ósseas, como osteoporose e osteomalácia. Uma elevação no Ca sanguíneo acima dos níveis normais interrompe o PTH e estimula a liberação de calcitonina pelas células C da glândula tireoide. Este hormônio pode aumentar o *clearance* de Ca e diminuir a atividade dos osteoclastos para que mais Ca seja retido nos ossos.

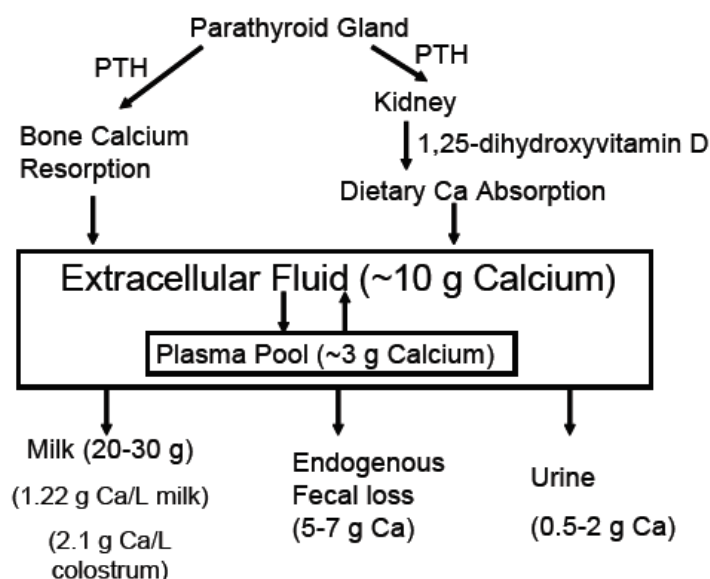


Figura 1. Resposta homeostática de cálcio em uma vaca de 600 kg na fase inicial da lactação, frente a uma diminuição na concentração sanguínea de Ca no início da lactação. PTH = Hormônio da paratireóide.

Regulação da bioquímica óssea

Para a homeostase do cálcio (Ca), são três os hormônios envolvidos (Tabela 1) no controle do seu metabolismo: a vitamina D ativa, o paratormônio (PTH) e a calcitonina. As concentrações aproximadas de Ca no sangue variam entre 8,2 mg/dL a 12 mg/dL entre as espécies animais, podendo também ter a mesma variação dentro da espécie.

Tabela 1. Ações biológicas dos hormônios no metabolismo do Cálcio e do fósforo (Adaptado de Nelson, 2001).

Hormona	Osso	Rim	Intestino	Calcio sérico
PTH	↑ reabsorção óssea	↑ absorção Ca^{2+}	Sem efeito directo	↑
Calcitonina	↓ reabsorção óssea	↓ reabsorção Ca^{2+}	Sem efeito directo	↓
Calcitriol	Mantém sistema de transporte do cálcio	↓ reabsorção Ca^{2+}	↑ absorção Ca^{2+}	↑

Vitamina D

Em 1971, identificou-se o 25-hidroxi-colecalciferol (25-OH- D_3) e, em 1976, o 1,25-dihidroxi-colecalciferol (1,25(OH) $_2\text{D}_3$) considerado o metabólito ativo da vitamina D, responsável, entre outras funções, pela absorção intestinal de cálcio e fósforo. A vitamina D na forma de ergocalciferol (D_2) é encontrada no feno, por exemplo, e o colecalciferol (D_3) é produzida por tecidos animais. A vitamina D ativa é originada do colecalciferol formado na pele pela ação não enzimática a partir do precursor 7-deidrocolesterol, através dos raios solares

ultravioletas. A partir daí, a vitamina D deve sofrer duas hidroxilações em sequência, sendo uma na posição 25 ocorrida no fígado através da 25-hidrolase e outra na posição 1, nos rins, através da 1- α -hidrolase, sendo que então a vitamina está ativa.

Nos ruminantes, o metabolismo da vitamina D ocorre no rúmen, onde os microorganismos convertem grande quantidade da vitamina D em 10-ceto-19nor-vitamina D. Segundo González e Silva (2003), a luminosidade é imprescindível para a síntese de vitamina D. Portanto, locais onde a radiação solar é reduzida os animais devem receber suplementação via dieta.

A vitamina D está relacionada com a absorção de Ca e P na luz intestinal, promovendo a síntese de uma proteína carreadora de Ca. Atua sobre a paratireoide, estimulando a liberação do PTH. Já os rins estimulam a reabsorção de Ca e de P. As baixas concentrações de Ca estimulam a síntese de vitamina D através da ativação da enzima 1- α -hidrolase presente nos rins. Dessa forma, eleva-se a síntese de vitamina D ativa e aumenta a absorção de Ca no lúmen intestinal.

A ação sobre os ossos promove a mobilização de Ca e P, pela ativação dos osteoclastos. Nos rins, a ação da 1,25(OH) $_2$ D $_3$ é controversa e atua diminuindo a reabsorção tubular de P. No tecido ósseo, uma das funções da 1,25(OH) $_2$ D $_3$ é a de induzir a diferenciação dos osteoclastos, que proliferam e aumentam a reabsorção óssea. Sabe-se que os osteoclastos não apresentam receptores para 1,25(OH) $_2$ D $_3$. Sua ação é provavelmente indireta, ativando inicialmente os osteoblastos (células envolvidas na formação óssea), os quais, através de fatores locais, ativam os osteoclastos. A 1,25(OH) $_2$ D $_3$ atua também nas glândulas paratireoides através de receptores específicos, diminuindo a secreção de PTH.

Estudos mostram que, se os animais recebem dietas ricas em Ca, mais de 50% do Ca será absorvido por difusão passiva. Entretanto, quando o Ca dietético estiver baixo ou a demanda muito elevada, a absorção ocorrerá por transporte ativo através das células epiteliais. Este processo requer 1,25(OH) $_2$ D $_3$. As concentrações de Ca dentro dos enterócitos são cerca de 100 vezes mais baixas do que do lúmen intestinal (mesmo em animais com dieta pobre em Ca). Por isso, a entrada de Ca na célula epitelial ocorre imediatamente a favor de um gradiente de concentração. O 1,25(OH) $_2$ D $_3$ estimula a síntese da proteína ligadora do Ca, a qual transporta o Ca do lado luminal dos enterócitos para a membrana basolateral. O Ca é extrusado para fora do enterócito, no fluido extracelular, pelas bombas dependentes de cálcio-magnésio ATPase.

PTH

O PTH é um polipeptídeo de cadeia simples, que é secretado como um precursor maior chamado pré-proPTH, o qual vai ao retículo endoplasmático, onde algumas peptidases o convertem em proPTH, por segmentação proteolítica no extremo amino terminal. O proPTH

viaja pelos canais do retículo endoplasmático, até o complexo de Golgi, onde outras peptidase remove 6 aminoácidos do extremo amino-terminal, e o PTH restante resultante é incorporado aos grânulos secretores.

O PTH atua no aumento da calcemia, sendo que a secreção do PTH promove a desmineralização óssea, aumentando os níveis de Ca no sangue. Atua sobre os rins diminuindo a excreção de Ca e estimula a síntese de vitamina D ativa. De acordo com McDowell (1992), o metabolismo do PTH é sensível aos níveis de Ca ou alterações na relação Ca:P quando estas ficam reduzidas. Esta relação liberada no sangue é de aproximadamente 1,5:1.

Cerca de 50% do Ca sanguíneo está ligado a proteínas, principalmente (70%) à fração albumina, e os 50% restantes encontram-se na forma difusa (ionizada). O principal fator regulador da secreção do PTH pelas paratireoides são os níveis sanguíneos de Ca. A secreção do hormônio varia inversamente com a concentração sérica de Ca.

A relação entre Ca e o PTH é inversa e sigmoidal (Figura 2). Portanto, pequenas alterações de Ca sérico produzem grandes variações na secreção de PTH, especialmente dentro da faixa fisiológica.

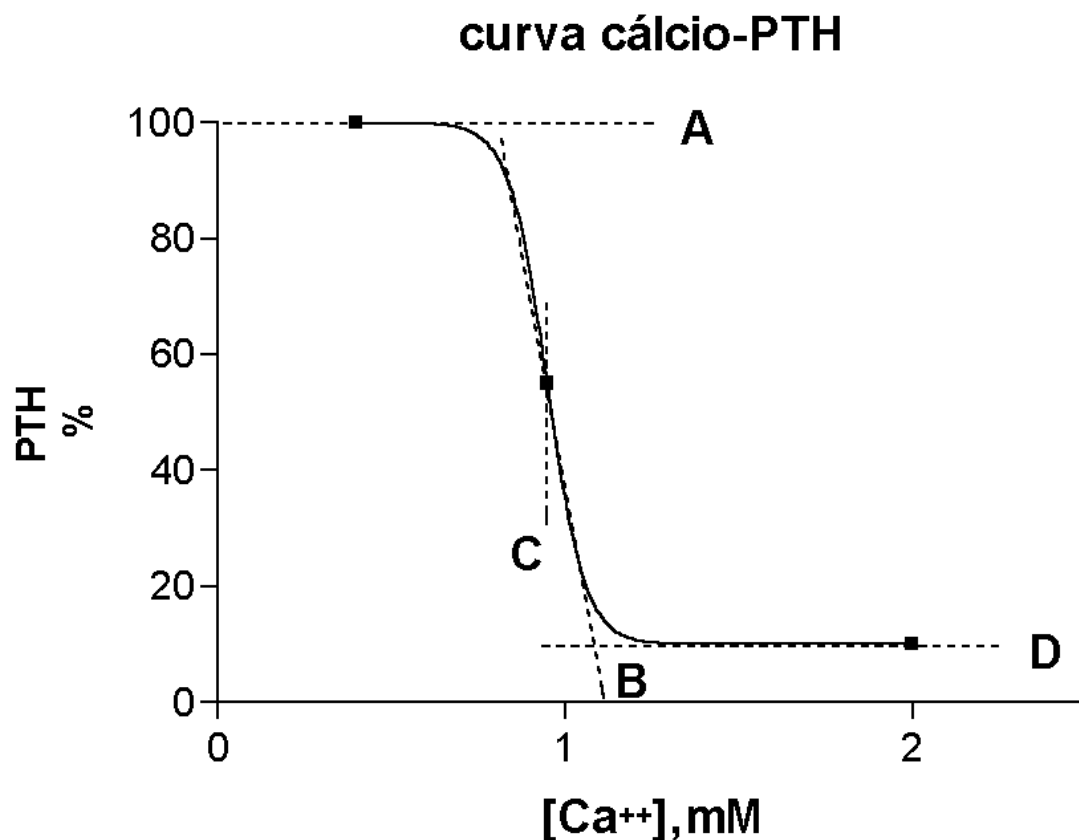


Figura 2. Curva cálcio-PTH. A = PTH máximo; B = *slope*; C = *set point*; D = PTH mínimo.

Calcitonina

A ação da calcitonina é mediada, em parte pelo cAMP. A CT tem receptores nos osteoclastos, nas células renais e nos linfócitos. Trata-se de um hormônio sintetizado nas células parafoliculares ou células C da tireoide. Seu principal efeito biológico é o de reduzir os níveis plasmáticos de Ca. A calcitonina atua nos osteoclastos, diminuindo sua atividade e consequentemente, a reabsorção óssea. Poucos minutos após sua administração experimental, observa-se que essas células reduzem seu tamanho, e tal fato é acompanhado de um aumento do Ca citosólico e da produção de AMP cíclico. Acredita-se também que esse hormônio inibe a atividade dos osteócitos e estimula os osteoblastos.

A calcitonina é degradada na própria tireoide, no fígado, rins e tecido ósseo. Sua meia-vida no plasma é curta e a sua principal via de excreção é renal.

Atividade e dieta

A atividade e a dieta são fatores importantes no metabolismo do cálcio. O sódio, a proteína animal e glicídeos são elementos alimentares que podem conduzir a alterações na concentração de cálcio em circulação.

Uma dieta deficiente em cálcio pode conduzir a um aumento da secreção de PTH e a uma maior absorção de cálcio a nível ósseo com perda de densidade. Contudo, nem todos os estudos são concordantes, alguns estudos sugerem que a ingestão de cálcio não está diretamente relacionada com a massa óssea.

A ingestão de proteína animal na dieta aumenta o cálcio urinário e causa alterações no metabolismo do cálcio devido ao grande teor de enxofre dos aminoácidos proteicos, que conduz a dissolução óssea.

A presença de fosfatos e ácidos gordos livres no lúmen intestinal leva à formação de sais insolúveis que interferem com absorção de cálcio.

Alterações metabólicas durante o período seco

O período de transição entre o final da gestação e o início da nova lactação é um dos principais desafios para a vaca de leite. Alterações hormonais e metabólicas associadas com a depressão no consumo de alimento nas últimas semanas pré-parto são fatores fundamentais no controle da condição metabólica da vaca.

A formação do colostro e o início da lactação aumentam repentinamente as exigências nutricionais de cálcio em 2 a 3 vezes, o que leva a ocorrência de hipocalcemia. Além do cálcio,

outros minerais e vitaminas têm seus níveis reduzidos durante o período periparturiente. A redução nos níveis séricos de minerais e vitaminas com propriedades antioxidativas associados ao balanço negativo de energia e proteína faz com que o sistema imunológico da vaca de leite fique comprometido o que a torna mais susceptível a processos infecciosos.

Hipocalcemia puerperal ou Febre do Leite

A hipocalcemia é uma doença metabólica que está associada com o parto e o início da lactação em vacas leiteiras de alta produção e é caracterizada pelo rápido declínio das concentrações de cálcio (Ca) e cálcio ionizado no sangue. Comumente conhecida como febre do leite, paresia do puerpério e hipocalcemia puerperal, é uma doença metabólica aguda, caracterizada por paresia, podendo a vaca apresentar um quadro comatoso, permanecendo em decúbito, acontecendo no período puerperal. Durante as últimas três semanas o animal diminui o consumo de matéria seca (MS), em resposta fisiológica aos mecanismos do parto, podendo atingir níveis de 25%, especialmente na última semana pré-parto.

Esta doença acomete vacas mais velhas, existindo uma pré-disposição para vacas das raças leiteira, como Jersey e Holandesa. Contudo a maioria dos casos é observada em vacas Holandesas, em função de sua maior produção leiteira, e pela pressão de seleção genética, em comparação as demais.

A hipocalcemia da vaca parturiente é uma enfermidade cosmopolita, tendo incidência elevada nos países nórdicos (11%) e relativamente alta no Brasil (4,25%). Recente trabalho realizado no Rio Grande do Sul mostra que esta enfermidade corresponde a 69,98% das doenças metabólicas diagnosticadas, causando perdas anuais bastante elevadas.

As hipocalcemias clínica e subclínica podem estar relacionadas com vários problemas da vaca de transição, como distócia, prolapso uterino, retenção placentária, endometrite, infertilidade, mamite, deslocamento do abomaso e cetose.

Etiologia

Grandes aumentos ou reduções na concentração de cálcio sérico geralmente ocorrem devido a falha no mecanismo normal de homeostase do cálcio, e não como reflexo de um déficit de cálcio absoluto ou do desequilíbrio cálcio-fósforo. A hipocalcemia ocorre com certa frequência em animais domésticos, principalmente no gado leiteiro de alta produção próximo ao período de lactação, isto é, pelo aumento súbito no requerimento de cálcio para a produção do colostro e leite, basicamente. O mais comum é que o quadro clínico ocorra em vacas de segundo a quinto parto nas primeiras 72 horas pós-parto. O nível crítico de cálcio sanguíneo é 6,5 mg/dL,

considera-se que este nível é incompatível com a motilidade normal do trato gastrointestinal, o que pode exacerbar a hipocalcemia ou até causar outros problemas metabólicos.

Três seriam os fatores desencadeantes da paresia: (a) perda de cálcio no leite maior que a capacidade de absorção no intestino e de mobilização óssea; (b) transtorno intestinal que comprometa a absorção de cálcio; e (c) mobilização de cálcio ósseo não suficientemente rápida para manter a calcemia. A concentração plasmática de cálcio é controlada por pela ação do paratormônio e 1,25–dihidroxi-vitamina D₃. Esses hormônios tem ação no intestino, rins e ossos, aumentando o cálcio sanguíneo durante o parto, não retornando a concentração normal no pós-parto de imediato.

Inicialmente foi proposto que a hipocalcemia ocorria por uma resposta inadequada da paratireoide a demanda incrementada de Ca. No entanto, estudos posteriores revelaram que os níveis de paratormônio (PTH) em vacas hipercalcêmicas depois do parto eram iguais ou ainda maiores do que de vacas normocalcêmicas. O problema então parece estar ligado ao defeito na produção, liberação e manutenção dos níveis de PTH em vacas que desenvolvem a febre do leite, mas a falta de resposta das células-alvo dos tecidos ósseo e renal a altos níveis de PTH, visto que a desmineralização óssea é significativamente menor em vacas com hipocalcemia.

Sinais clínicos

A hipocalcemia quanto a sua apresentação pode-se dividir em três fases distintas. No estágio inicial da doença, a vaca ainda se encontra em estação, há breves estágios de excitação e tetania, hipersensibilidade e tremores da cabeça e dos membros. A vaca apresenta-se discretamente atáxica ao caminhar. Quando em estação, pode manifestar agitação e ato de arrastar os membros posteriores. Podem-se, também, observar vocalização e respiração com a boca aberta e extensão da língua. Caso não se institua a terapia com cálcio, o animal desenvolverá os sinais mais graves do segundo estágio da hipocalcemia.

No segundo estágio de hipocalcemia, a vaca é incapaz de permanecer em estação, mas ainda é capaz de manter-se em decúbito esternal. Nesse estágio nota-se depressão, anorexia, focinho seco e temperatura corpórea subnormal (36 a 38°C), com extremidades frias. Alterações digestivas são frequentes como estase ruminal, timpanismo secundário e perda do tônus do esfíncter anal, devido à paralisia dos músculos lisos. Ainda no exame físico, na auscultação, pode-se constatar taquicardia com diminuição da intensidade das bulhas cardíacas. Pode ocorrer a interrupção da parição ou retenção de placenta, devido à inercia uterina. Em geral, as pupilas encontram-se em midríase, com retardo do reflexo a luz. O decúbito esternal com a cabeça voltada ao flanco é uma postura característica de vacas hipocalcêmicas.

Os animais que manifestam o terceiro estágio da hipocalcemia mostram perda contínua de consciência até o ponto de coma. Tais apresentam flacidez muscular completa, não respondendo a estímulos, são incapazes de manter-se em decúbito esternal e são acometidos de timpanismo grave. Pode-se explicar a paralisia muscular, porque a hipocalcemia causa aumento da permeabilidade celular a cátions, fazendo com que o K^+ saia e o Na^+ entre na célula, causando uma diferença no equilíbrio elétrico das células. Há ainda, um vazamento de fosfato das células levando a degeneração e necrose das fibras musculares, o que explicaria porque as vacas que não respondem ao tratamento de Ca. O quadro sofre agravamento quando associado a outras patologias, como, fígado gorduroso e hipomagnesemia.

Os sinais cardiovasculares tornam-se progressivamente mais drásticos, havendo diminuição do pulso e a frequência cardíaca pode chegar a 120 bpm. Neste estágio de hipocalcemia, as vacas podem não sobreviver mais que poucas horas, ocorrendo à morte por choque devido ao completo colapso circulatório.

Diagnóstico

Devido à necessidade urgente em tratar a hipocalcemia aguda, muitas vezes, o diagnóstico é realizado muitas vezes pelo veterinário a campo, através dos sinais clínicos. Contudo, os sinais e sintomas clínicos são sugestivos, além disso, deve-se basear-se na idade, anamnese do parto, nível de produção de leite e pela concentração de cálcio no sangue.

Os valores de referência do cálcio variam entre laboratórios, porém, deve-se considerar hipercalcêmica as vacas com concentração sérica de Ca inferior a 7,5 mg/dL. Os animais com calcemia de 5,5 a 7,5 mg/dL podem evidenciar os sinais do primeiro estágio da hipocalcemia. O segundo estágio da enfermidade pode ser observado com concentrações de 3,5 a 6,5 mg de Ca/dL. No terceiro estágio, a concentração de cálcio pode ser tão baixa quanto 2 mg/dL.

É necessário o diagnóstico diferencial com cetonemia, desnutrição, osteomalácia, tetanias e eclampsias por deficiência de magnésio, paralisias traumáticas e nervosas, coma hepático, endometrite séptica, linfossarcoma, miopatia degenerativa, mastite aguda e tripanossomíase.

Não há lesão patognomônica decorrente da hipocalcemia. Sugere-se que a flacidez da musculatura cardíaca seja uma alteração devido à hipocalcemia. A hipocalcemia está relacionada com muitas outras enfermidades, incluindo prolapso uterino, distocia provocada pela inércia uterina, retenção das membranas fetais, deslocamento de abomaso, mastite, enfermidade renal e metrite. A presença destas enfermidades pode sugerir que há um quadro de hipocalcemia concomitante, porém, não deve ser considerada como diagnóstico.

Tratamento

O tratamento da febre do leite e da hipocalcemia deve ser iniciado o mais rápido possível, especialmente se o animal estiver deitado (estado semi-comatoso), pois, a pressão exercida pelo peso da vaca pode causar um efeito de “síndrome de esmagamento” que provoca isquemia de músculos e nervos e é seguido pela necrose destes tecidos, resultando na síndrome da vaca caída.

A maneira mais rápida de restaurar a concentração plasmática normal de Ca é administrar sais de cálcio (IV), (comumente borogliconato de Ca). Em geral, as preparações comerciais para uso intravenoso fornecem 8,5-11,5 g Ca/500 mL. Também podem conter fontes de Mg, P e glicose (dextrose).

A dose intravenosa mais eficaz é cerca de 2 g Ca/100 kg peso corporal. Uma boa regra prática é administrar Ca a uma taxa de 1 g/minuto. Se a administração for muito rápida, pode ocorrer arritmia cardíaca fatal e parada durante a sístole. Os tratamentos intravenosos elevam o Ca sanguíneo acima dos níveis normais durante cerca de 4 horas.

Os sais de Ca também podem ser injetados subcutaneamente, mas a absorção é variável uma vez que o fluxo sanguíneo do sangue periférico está muitas vezes comprometido.

Os tratamentos orais com Ca não são recomendados como tratamento para os casos clínicos de febre do leite, ainda que possam ser auxiliares eficazes na prevenção da febre do leite.

Prevenção

O uso de sais aniônicos ou a manipulação do balanço catiônico-aniônico da dieta (BCAD) tem sido utilizado como um método efetivo na manutenção dos níveis de Ca durante a parição, prevenindo a paresia da parturiente. As dietas contendo maior proporção de ânions em relação a cátions, fornecidas duas semanas antes do parto, tendem a uma leve acidose metabólica que resulta no aumento dos níveis plasmáticos da vitamina D₃ e PTH, estimulando a desmineralização óssea, ativando a absorção de cálcio no intestino conseguindo assim, diminuir a incidência da hipocalcemia puerperal em vacas de leite.

No período do pré-parto, deve-se monitorar o escore corporal evitando a obesidade e não sobrealimentar vacas com proteínas, a suplementação diária com 60 g de óxido de magnésio pode ser usada para prevenir a hipomagnesemia concomitante.

Segundo Bouda (2000), no momento do parto deve-se providenciar um local adequado, sem barulho, com uma cama seca e limpa que ofereça conforto e evite estresse, adicionar cálcio

em gel via oral (CaCl 50 g), até 30 minutos após o parto e em caso de incidência alta, fornecer também em 8 e 24 horas após o parto.

Umas das principais técnicas de manejo nutricional adotada no passado objetivando reduzir a hipocalcemia era a diminuição nas concentrações de cálcio e fósforo na dieta no período pré-parto, aumentando as concentrações sanguíneas de Vitamina D₃ e PTH. Com isso no momento do parto e no início da lactação, onde existe um grande direcionamento do cálcio da circulação para glândula mamária, os níveis sanguíneos destes hormônios estariam estimulando uma maior absorção ativa de cálcio no intestino e alterando os mecanismos de reabsorção óssea.

As vacas com febre do leite apresentam grande quantidade de vitamina D₃ e PTH circulante, com diminuição na concentração de receptores para vitamina D₃, o que poderia reduzir a capacidade dos animais em responder ao aumento na concentração sanguínea de Vitamina D₃. Desta forma, a causa direta da febre do leite não seria baixa produção de hormônio, mas sim na sua atividade nos tecidos alvos (intestino, ossos e rins) para manter constante a concentração de cálcio no sangue no momento do parto.

Dietas aniônicas

No início da década de 70, pesquisadores noruegueses verificaram que vacas em pré-parto alimentadas com forragem tratada com ácido hipoclorídrico ou sulfúrico apresentavam menor incidência de febre do leite, o que poderia ser explicado pela diferença cátion-ânion da dieta (DCAD) pré-parto. Pesquisas americanas demonstraram que vacas da raça Holandesa alimentadas com uma dieta convencional para vacas em transição (50-90 g Ca/vaca/dia) com um DCAD positivo e nenhuma suplementação de sal aniônico apresentaram 51% de hipocalcemia subclínica, 10% de hipocalcemia clínica e somente 39% estavam normal. Quando sais aniônicos foram adicionados às dietas, 20% estavam com hipocalcemia subclínica, 4% hipocalcemia clínica e 76% estavam normal.

Os eletrólitos da dieta podem ser classificados com ânions ou cátions. Ânions tem carga negativa e cátions carga positiva. Os mais importantes cátions da dieta são o sódio, potássio, cálcio, magnésio e os ânions são: cloro, enxofre e fósforo. O sódio, potássio e cloro, os quais são íons monovalentes e exercem um forte efeito iônico no equilíbrio ácido-básico e são denominados como “íons fortes”. O DCAD é a diferença em miliequivalente entre os principais cátions e ânions da dieta e podem ser calculado de acordo com as várias equações propostas abaixo:

$$\text{DCAD (meq)} = (\text{Na} + \text{K} + \text{Ca} + \text{Mg}) - (\text{Cl} + \text{SO}_4 + \text{H}_2\text{PO}_4 + \text{HPO}_4)$$

$$\text{DCAD (meq)} = (\text{Na} + \text{K} + \text{Ca} + \text{Mg}) - (\text{Cl} + \text{S} + \text{P})$$

$$\text{DCAD (meq)} = (\text{Na} + \text{K} + 0,15 \text{ Ca} + 0,15 \text{ Mg}) - (\text{Cl} + 0,20 \text{ S} + 0,30 \text{ P})$$

$$\text{DCAD (meq)} = (\text{Na} + \text{K}) - (\text{Cl} + \text{S})$$

Esta última equação tem se tornado de fato a equação padrão utilizada por pesquisadores e nutricionistas, e é expressa em mEq/100 g MS. No entanto, independente da equação empregada, para os cálculos são necessários os pesos equivalentes dos eletrólitos, isto é necessário porque o balanço ácido-básico é afetado pela carga elétrica ao invés da massa, desta forma cada íon exerce seu efeito de acordo com a sua valência ou carga elétrica.

Desta forma para calcularmos o DCAD de uma dieta em mEq/100 g MS devemos utilizar a seguinte expressão:

$$\text{DCAD (mEq/g MS)} = [(\% \text{ Na} / 0,023) + (\% \text{ K} / 0,039) - (\% \text{ Cl} / 0,0355 + \% \text{ S} / 0,016)]$$

Eclampsia das cadelas

Hipocalcemia ou tetania puerperal é uma condição de perigo de vida que resulta do desenvolvimento de uma diminuição dos níveis séricos de cálcio no período do peri-parto. É uma das complicações mais comuns no pós-parto, havendo estudos que obtiveram o resultado de 23% das urgências peri-parturientes. A hipocalcemia é o resultado da maior perda de cálcio na lactação e na mineralização do esqueleto fetal, comparativamente à absorção gastrointestinal e à reabsorção óssea. Um aumento no tamanho da ninhada/peso corporal maternal tem também sido identificado como um fator decisivo no desenvolvimento de hipocalcemia peri-parturiente. É mais frequente em raças pequenas, como Chihuahua, Poodle Toy e Terrier, na primeira fase da amamentação e em ninhadas grandes.

A hipocalcemia puerperal ou eclampsia, na cadela, causa tetania neuromuscular, enquanto a vaca apresenta paresia. Isso revela diferenças fisiológicas na união neuromuscular nessas duas espécies. Na cadela a hipocalcemia tem por tempo anormal a excitação secreção na placa motora terminal. A tetania ocorre como resultado de cargas repetitivas espontâneas sobre as fibras nervosas motoras. Devido a hipocalcemia, as membranas nervosas se tornam mais permeáveis a íons (entre eles o Mg) requerendo um estímulo de menor intensidade para a despolarização.

Etiologia

As causas de hipocalcemia podem ser divididas em dependentes da paratireoide e independente da paratireoide. Para conseguir efetuar a distinção entre as duas categorias convém determinar, não só o cálcio sérico, mas também a concentração de PTH. Pacientes com hipocalcemia e aumento da concentração de PTH, possuem uma resposta normal da paratireoide, possuindo hipocalcemia independente. Uma concentração de PTH dentro dos

valores de referência não é uma resposta esperada, pois a paratireoide deve aumentar a secreção como resposta à hipocalcemia. A diminuição da concentração de PTH permite o diagnóstico de hipocalcemia dependente da paratireoide ou hipoparatiroidismo.

Os diagnósticos diferenciais para hipocalcemia são variados, sendo o mais comum Hipoalbuminemia, a qual é bastante comum, mas raramente causa sintomatologia associada a diminuição da concentração sérica de cálcio. A segunda causa mais comum é insuficiência renal. Nesta a hipocalcemia ocorre devido à produção inadequada de $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ a nível renal e à retenção de potássio. A tetania pós-parto ou eclampsia e o hipoparatiroidismo primário são as causas que mais frequentemente estão associadas à sintomatologia clínica.

O hipoparatiroidismo pode ser primário, que inclui hipoparatiroidismo causado por atrofia ou infiltração linfocítica, enfarte da paratiróide e neoplasia ou secundário, que resulta, na maioria das vezes de tireoidectomia, mas que também pode ser causado por paratireoidectomia e trauma cervical.

Sinais clínicos

Os sinais mais comuns incluem tremores, marcha rígida, contorção, convulsões, taquicardia, arfar e hipertermia, mas aproximadamente 20% das cadelas podem apresentar sinais atípicos, como incontinência, vômito, diarreia e alterações comportamentais. Nas gatas, a apresentação é geralmente diferente, sendo mais susceptíveis à hipotermia, hipossensibilidade ou paralisia flácida, em vez de espasmos tónico-clónicos.

González & Silva (2006), apresentam os distúrbios funcionais associados a hipocalcemia na cadela acontecendo como resultado de uma tetania neuromuscular aumentada, em contraste com os observados em vacas, onde há paresia muscular.

A gravidade dos sinais depende da duração e magnitude da hipocalcemia e da rapidez da diminuição do cálcio. Desenvolvidos agudos de hipocalcemia conduzem a sinais clínicos mais graves, podendo causar morte, por alterações circulatórias, hipotensão e diminuição da contractilidade do miocárdio, ou por paragem respiratória, paralisia dos músculos respiratórios. Com a diminuição da concentração de cálcio as membranas neurais vão ficando, proporcionalmente, mais permeáveis ao sódio, aumentando a excitação das fibras.

A descarga espontânea da fibra nervosa leva a uma contração tetânica dos músculos esqueléticos periféricos, o que se reflete em tremores ou fasciculações musculares. A sintomatologia inicia-se de forma focal acabando por se espalhar, o que indica que se inicia por mecanismos centrais. Os ataques normalmente estão associados ao exercício e excitação, o que facilita a sua visualização no consultório.

Em casos crónicos de hipocalcemia podem verificar-se alterações comportamentais tais como excitação, agressividade, agitação, hipersensibilidade a estímulos e desorientação. Cerca

de 50% dos pacientes apresentam raspar a face com as patas ou morder intensivamente os membros. Estas podem dever-se tanto a parestesia como a dor associada à tetania.

Tratamento

Como tratamento da eclampsia têm sido usados tranquilizantes e soluções eletrolíticas. A administração endovenosa lenta de solução a 10% de cálcio orgânico (gliconato de cálcio) resulta em rápida melhora clínica. Em cadelas pesando de 5 a 10 kg, é suficiente a aplicação de 10 mL da solução. Os filhotes devem ser removidos por 24 horas para reduzir a perda de cálcio, período em que devem ser alimentados com sucedâneos lácteos. Administração suplementar de cálcio e vitamina D são úteis na prevenção de recidivas. Como prevenção, recomenda-se que durante a gestação a dieta possua relação cálcio-fósforo de 1:1, a fim de evitar um excesso de cálcio e manter ativo o mecanismo endócrino de mobilização óssea de cálcio.

Referências bibliográficas

- BARBER, P. J. (2006). Investigación de la hipercalcemia y la hipocalcemia. In C. T. Mooney, M.E. Peterson (Ed.), *Manual de endocrinología en pequeños animales* (pp. 39-61). Barcelona, Espanha: Ediciones S.
- BOUDA, J; QUIROZ-ROCHA, G; GONZÁLEZ, F.H.D. Desequilíbrio de cálcio, fósforo e magnésio. In: González, F. H. D.; Borges, J. B.; Cecim, M. (Eds). *Uso de provas de campo e de laboratório clínico em doenças metabólicas e ruminais dos bovinos*. Porto Alegre: UFRGS Editora, 2000.
- BRESLAU, N. A. (2000). Calcium Homeostasis. In J. E. Griffin, & S. R. Ojeda, *Textbook of endocrine physiology* (4ª Ed., pp. 357-392). USA: Oxford University Press.
- CAVALIERI, F.L.B., SANTOS, G.T. Vacas secas também merecem atenção, 02/2002, www.nupel.uem.br/
- CORBELLINI, C. N. Etiopatogenia e controle da hipocalcemia e hipomagnesemia em vacas leiteiras. (GONZÁLEZ, F.H.D.; OSPINA, H.P.; BARCELLOS, Eds.) *Seminário Internacional sobre de deficiências minerais em ruminantes*. Anais. Porto Alegre: [s.n], 1998.
- CHEW, D. J., NAGODE, L. A. & SCHENK, P. A. (2009). Treatment of hypoparathyroidism. In J. D. Bonagura & D. C. Twedt (Eds), *Kirk's current veterinary therapy xvi* (14 ed., pp. 241-247). St. Louis, Missouri, USA: Saunders Elsevier.
- GOFF JP: Macromineral disorders of the transition cow, *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 20(3):471-494, 2004.
- GONZÁLEZ F. H. D.; SILVA S. C.; *Introdução a bioquímica clínica veterinária*, 2ª edição; Porto Alegre: Editora da UFGRS, 2006.
- NELSON, R. (2001). Distúrbios da glândula paratireóide. In R. Nelson, & C. Couto, *Medicina interna de pequenos animais* (2ª ed., pp. 550-554). Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan S.A.
- ROSOL, T. J., CHEW, D. J., NAGODE, L. A. & CAPEN, C. C. (1995). Pathophysiology of calcium metabolism. *Veterinary Clinical Pathology*. *Veterinary Clinical Pathology* , 24, pp. 49-63.
- ROSOL, T. & CAPEN, C. (1996). Pathophysiology of calcium, phosphorus, and magnesium metabolism in animals. *Veterinary Clinics of North American: Small Animal Practice*, 26, pp. 1155-1184.

- RUSSELL, N., BOND, K., ROBERTSON, I., PARRY, B., & IRWIN, P. (2006). Primary hypoparathyroidism in dogs: a retrospective study of 17 cases. *Australian Veterinary Journal* , 84, pp. 285- 290.
- SANTOS, J. E. P. 2006, Distúrbios Metabólicos; In: BERCHIELLI T. T.; PIRES, A. V.; OLIVEIRA, S. G; *Nutrição de Ruminantes*, Jaboticabal/ FUNEP, 583 p.
- SCHAER, M. (2001). Disturbances in Calcium Metabolism. *ACVIM Proceedings* , pp. 21-25.
- SCHENCK, P. A., CHEW, D., NAGODE, L. A. & ROSOL, T. J. (2006). Disorders of calcium: Hypercalcemia and hypocalcemia. In S. P. DiBartola, *Fluid, electrolyte and acid-base disorders in small animal practice* (pp. 122-194). St. Louis, Missouri, USA: Saunders elsevier.
- SCHENCK, P. A. & CHEW, D. J. (2008). Hypocalcemia: a quick reference. *Veterinary clinics small animals* , 38, pp. 455-458.
- RADOSTITIS, O. M., GAY, O. M., HINCHCLIFF, K. W., & CONSTABLE, P. D. (2007). Metabolic diseases. In *Veterinary Medicine*, Tenth edition. Edinburg: Sauders Elsevier. p: 1613-1688.
- SMITH, B. P. (2002). Metabolic disorders . In: *Large Animal Internal Medicine*, Third edition. P.1241-1265. Mosby.
- SAUN, R.J.V. Metabolic and nutritional diseases of the puerperal period. In: YOUNGQUIST, R.S.; THRELFAAL and W.R (Eds). *Current Therapy in Large Animal Theriogenology*. Second edition. St. Louis: Elsevier, 2007. p.355-378.