

PRECURSORES DE GLICOSE EM RUMINANTES: APLICAÇÕES EM VACAS LEITEIRAS¹

Introdução

A glicose é um “combustível” energético quase que universal para o metabolismo de inúmeros seres vivos, microrganismos. Há tecidos nos mamíferos que dependem exclusivamente da glicose para a energia metabólica, como por exemplo o cérebro, sistema nervoso, eritrócitos, testículos, medula renal e os tecidos embrionários. Quando não há no organismo glicose suficiente para servir de combustível para as reações energéticas, é necessário que haja a sintetização de glicose, este processo é denominado de gliconeogênese, que por sua vez é uma importante via metabólica de manutenção da glicemia em níveis adequados.

A gliconeogênese ocorre em todos os animais, vegetais e microrganismos. As reações necessárias para a formação de glicose são as mesmas em todos os animais, porém o contexto metabólico e a regulação diferem de animal para animal, assim como de um tecido para outro. O processo de formação de glicose ocorre no citosol das células hepáticas e em menor proporção nas células do córtex renal e nas células epiteliais internas do intestino delgado.

Precusores endógenos da glicose

Os precusores da glicose são compostos que não são carboidratos que irão dar origem a glicose. Os mais importantes precusores endógenos de glicose nos animais são o lactato, propionato, glicerol e a maioria dos aminoácidos. O propionato é a principal fonte de glicose nos ruminantes. O propionato é um ácido graxo volátil, formado no rúmen a partir da fermentação microbiana dos alimentos glicídeos fornecidos na alimentação animal. Após o propionato formado, ele é absorvido no epitélio ruminal, passando para a circulação sanguínea e em seguida ao fígado, no fígado ele é convertido a succinil-CoA, forma ao qual o propionato ingressa no ciclo de

¹ NIED, C.O. Precusores de glicose em ruminantes: aplicações em vacas leiteiras. Seminário apresentado na disciplina de Bioquímica do Tecido Animal, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2016, 14 p.

Krebs, através da seguinte metabolização: primeiramente o propionato é ativado a propionil-CoA através da enzima propionil-CoA sintetase, essa enzima necessita de Mg^{2+} como cofator e há o consumo de um ATP, em seguida o propionil-CoA é carboxilado em D-metil-malonil-CoA pela propionil-CoA carboxilase, a qual necessita da biotina como cofator e havendo novamente o consumo de um ATP. A D-metil-malonil-CoA é convertida em L-metil-malonil-CoA pela metil-malonil-CoA racemase, nessa reação ocorre apenas uma conversão de isomeria. Por fim, a L-metil-malonil-CoA é convertida em outro isômero, a succinil-CoA pela enzima metil-malonil-CoA mutase (Figura 1), nessa reação a coenzima B_{12} se faz necessária como cofator, havendo assim o ingresso do propionato no ciclo de Krebs, pois a succinil-CoA é intermediário no ciclo de Krebs.

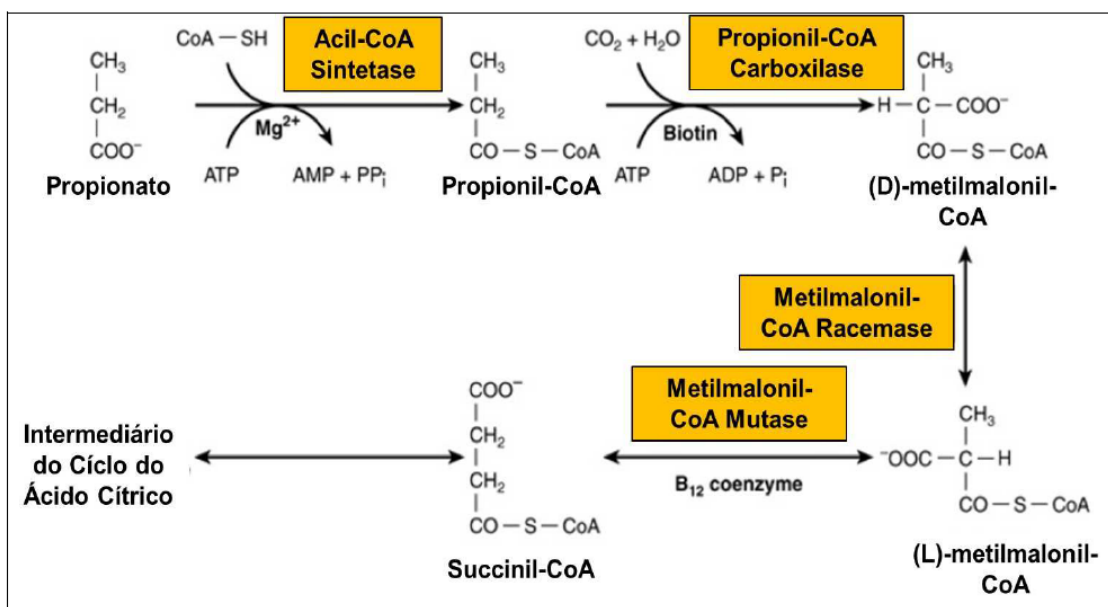


Figura 1. Metabolismo do propionato. Adaptado de Murray et al. (2012).

A coenzima, cianocobalamina (B_{12}) é sintetizada pelos microrganismos ruminais na presença do mineral cobalto na alimentação, este mineral é limitante na produção da cianocobalamina, havendo assim considerável importância do fornecimento de cobalto na alimentação dos ruminantes, pois esse mineral impacta no metabolismo energético animal (GONZÁLEZ & SILVA, 2006).

O lactato formado é produzido quando ocorre o catabolismo da glicose sem a presença de oxigênio, ou seja, glicólise anaeróbica. Essa condição acontece

principalmente quando os animais são submetidos a exercícios exagerados ou por algum motivo em que há pouco oxigênio presente no organismo (estado de hipóxia). Após o lactato ser produzido na musculatura esquelética, ele deixa o seu órgão de sua origem, e segue pela circulação sanguínea até o fígado, onde é metabolizado e convertido novamente em glicose, a enzima lactato desidrogenase é responsável por converter o lactato em piruvato e assim gerar a glicose.

Os aminoácidos que podem ser convertidos em glicose, portanto, gliconeogênicos, são a alanina, cisteína, glicina, serina, treonina e o triptofano, os quais são convertidos em piruvato. A arginina, glutamato, glutamina, histidina e a prolina são convertidos em α -cetoglutarato. A isoleucina, metionina, treonina e a valina são convertidos em succinil-CoA. A fenilalanina e a tirosina são convertidas em fumarato e, por fim, a asparagina e o aspartato são convertidos em oxalacetato. O transporte dos aminoácidos oriundos dos tecidos periféricos até o fígado é feito pela alanina e a glutamina, além de servirem como aminoácidos glicogênicos. Os precursores intermediários do ciclo de Krebs, quando irão dar origem a glicose, são todos convertidos em oxalacetato, o qual por sua vez é convertido pela enzima fosfoenolpiruvato- carboxiquinase em fosfoenolpiruvato, para então ser convertido em glicose.

O piruvato é formado a partir da degradação da glicose, ele é o produto final da segunda fase da glicólise, uma molécula de glicose além de gerar ATP e NADH, gerando duas moléculas de piruvato. O processo de glicólise envolve duas fases, a primeira fase é denominada de fase preparatória onde ocorre a fosforilação da glicose e a conversão através de cinco processos enzimáticos, envolvendo a enzima hexoquinase, fosfohexose isomerase, fosfofrutoquinase-1, aldolase e a triose fosfato isomerase. A segunda fase é chamada de fase oxidativa, de onde ocorre a conversão oxidativa do gliceraldeído 3-fosfato em piruvato e a formação acoplada de ATP e NADH, onde outros cinco processos enzimáticos estão envolvidos, utilizando as enzimas gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase, fosfoglicerato quinase, fosfoglicerato mutase, enolase e a piruvato quinase.

O piruvato formado possui os seguintes destinos além da síntese de glicose, nos animais, o primeiro é o ciclo do ácido cítrico (Ciclo de Krebs), onde deve ser oxidado havendo a perda do seu grupo carboxila na forma de CO_2 e a liberação da acetil-CoA que entrará no ciclo de Krebs. O segundo destino do piruvato é a sua redução a lactato

pela via da fermentação do ácido láctico, este processo ocorre principalmente quando os animais realizam exercícios musculares intensos, o tecido muscular necessita funcionar em condições de hipóxia, neste caso o NADH formado na oxidação e fosforilação do gliceraldeído 3-fosfato não pode ser reoxidado a NAD^+ . Assim, o piruvato é reduzido a lactato pelo recebimento dos elétrons do NADH, havendo assim a regeneração do NAD^+ . Alguns grupos celulares como os eritrócitos convertem glicose em lactato mesmo em condições aeróbicas, isso ocorre, pois, estas células não possuem mitocôndrias.

Para gerar glicose, o piruvato gerado seja ele pela glicólise ou através do lactato, entra na mitocôndria dos hepatócitos e lá é convertido em oxaloacetato, a seguir a enzima piruvato carboxilase (requer a coenzima biotina) que converte o piruvato em oxaloacetato. Nessa conversão há consumo de um ATP. Como a membrana mitocondrial não tem transportador para o oxaloacetato, precisa ser reduzido a malato pela enzima malato desidrogenase mitocondrial com o consumo de NADH, para ser exportado para o citosol. Após, o malato deixa a mitocôndria através do transportador malato- α -cetoglutarato e agora no citosol ele é reoxidado em oxaloacetato com a produção de NADH citosólico e então o oxaloacetato é finalmente convertido em fosfoenolpiruvato pela enzima fosfoenolpiruvato carboxiquinase, essa reação é dependente de Mg^{2+} e há o gasto de um GTP (Figura 2).

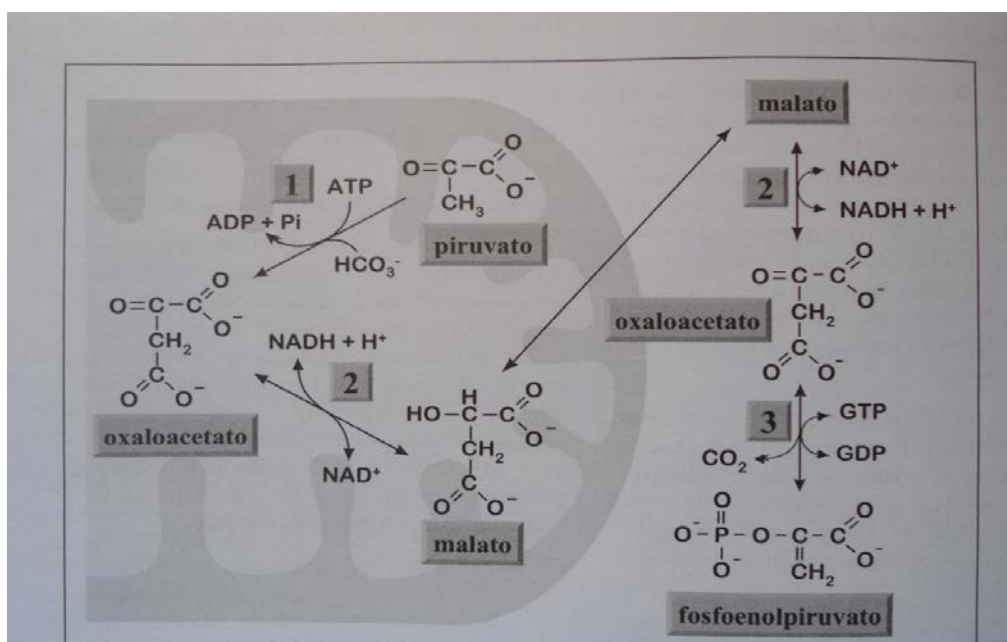


Figura 2. Conversão do piruvato em fosfoenolpiruvato (PEP). As enzimas relacionadas são: (1) piruvato carboxilase, (2) malato desidrogenase e (3) fosfoenolpiruvato carboxiquinase. Fonte: González & Silva (2006).

O glicerol é produzido quando há a lipólise dos triglicerídeos no tecido adiposo, como ele não pode ser metabolizado no tecido adiposo, ele deve ir até o fígado via corrente sanguínea para ser metabolizado. Para o glicerol ser precursor de glicose ele primeiramente deve ser fosforilado pela enzima glicerol quinase. Esta enzima esta presente unicamente no fígado, assim convertendo o glicerol em glicerol-3-fosfato, o glicerol-3-fosfato é oxidado pela enzima glicerol-3-fosfato desidrogenase, gerando o dihidroxiacetona-fosfato (Figura 3). Este é um composto faz parte da rota metabólica da gliconeogênese.

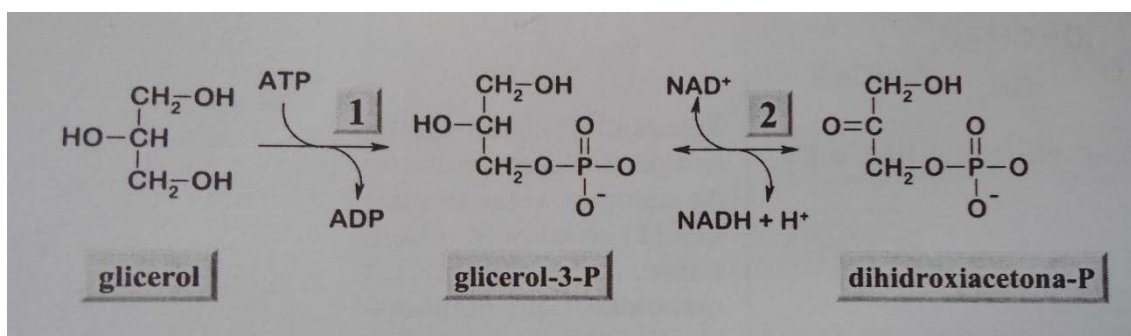


Figura 3. Metabolismo do glicerol. Enzimas envolvidas: (1) glicerol quinase e (2) glicerol-3-fosfato desidrogenase. Fonte: González & Silva (2006).

Dos principais ácidos graxos voláteis produzidos na fermentação no rúmen, o principal precursor de glicose é o propionato, os demais ácidos graxos voláteis produzidos acetato e o butirato são importantes precursores de corpos cetônicos, apesar de alguns autores considerarem que eles em pequena proporção serem destinados a produção de glicose via gliconeogênese.

A absorção de glicose a nível intestinal é insignificante por causa da fermentação a nível ruminal, portanto, nos ruminantes a maior forma como os animais obtém glicose é via gliconogênese, pois a maior parte dos alimentos carboidratos, os quais contém moléculas de glicose na sua composição são fermentados no rúmen em ácidos graxos voláteis.

Precursos exógenos de glicose

Os mais importantes precursores exógenos de glicose nos animais são o propionato de cálcio e de sódio, propileno-glicol, glicerol e os glicorticóides. O

metabolismo do propionato de cálcio e de sódio já foram apresentadas anteriormente, da mesma forma como o metabolismo do glicerol. A maior parte do glicerol fornecido via oral, é fermentada no rúmen por bactérias anaeróbicas facultativas, mas principalmente por bactérias estritamente anaeróbicas como a *Selenomonas ruminantum* as quais produzem propionato (HOBSON & MANN, 1961) que posteriormente vai ser absorvido no epitélio do próprio rúmen, o glicerol que não é fermentado é absorvido diretamente pelo epitélio e outra pequena porção passa ao abomaso com a digesta (KREHBIEL, 2008).

Com o propileno-glicol administrado por via oral ou mesmo por infusão intraruminal, ocorre praticamente a mesma coisa do que ocorre com o glicerol, o propileno-glicol pode ser absorvido diretamente no epitélio ruminal, pode ser fermentado ou passa diretamente ao intestino, sendo as principais formas a absorção e a fermentação no rúmen. Estudos realizados in vitro, demonstraram que a fermentação de propileno-glicol produziu propanol e propionato (CZERKAWSKI & BRECKENRIDGE, 1973). Clapperton e Czerkawski (1972) demonstraram que a fermentação de propileno-glicol também produzia ácido láctico. O propionato é o principal produto da fermentação do propileno-glicol (CLAPPERTON & CZERKAWSKI, 1972). O propileno-glicol absorvido diretamente pelo epitélio ruminal é metabolizado no fígado e gera glicose via carboxilação do piruvato a oxalacetato, uma menor parte do propileno glicol absorvido pode ser convertido em lactoaldeído e oxidado posteriormente em lactato (MILLER & BAZZANO, 1965). L-lactato é o principal produto do metabolismo hepático de propileno-glicol pela enzima álcool desidrogenase (MORSHED et al., 1989) (Figura 4).

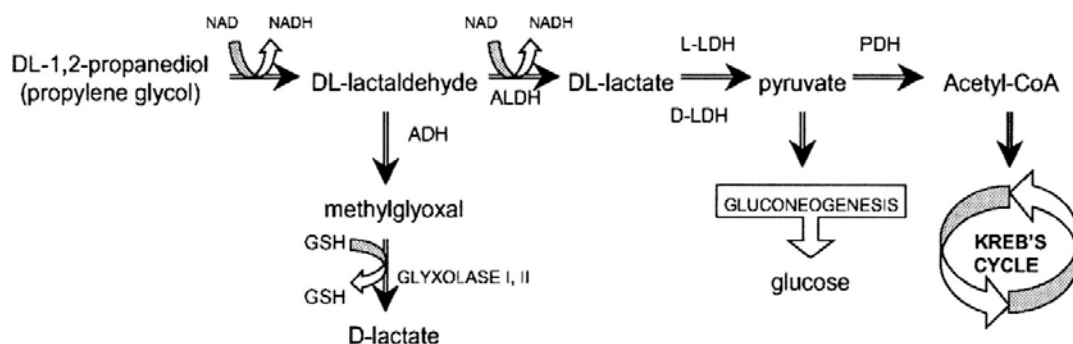


Figura 4. Metabolismo do propileno glicol. ADH: álcool desidrogenase, ALDH: aldeído desidrogenase, GSH: glutatión redutase, PDH: piruvato desidrogenase, L-LDH: L-lactato desidrogenase, D-LDH: D-lactato desidrogenase. Fonte: Ewaschuck (2005).

Outras substâncias podem também serem usadas com o objetivo de elevar a glicemia, estes por sua vez são derivados da glicose, como é o caso da dextrose, ou também são fornecidos aos animais glicose na concentração de 5 e 50%, principalmente.

Glicocorticoides

Os glicocorticoides exógenos são hormônios esteroidais, desenvolvidos pela indústria farmacêutica, são semelhantes quimicamente aos secretados pelo córtex da medula adrenal. A diferença entre os glicocorticoides sintéticos e os naturais são duas ligações duplas no anel “A” do ciclopentanoperhidrofenantreno presente nos glicocorticoides sintéticos. Os principais glicocorticoides exógenos são a betametasona e a dexametasona.

Os glicocorticoides endógenos são produzidos a partir de moléculas de colesterol, a secreção é controlada através de *feedback* do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) da hipófise, este tem sua liberação regulada pelo fator de liberação de corticotropina (CRF) do hipotálamo (Figura 5). A zona fasciculada (espessa camada composta de cordões radiais de espongíócitos), localizada na região cortical da glândula adrenal é o local de produção dos glicocorticoides. O principal glicocorticoide endógeno é o cortisol, sua síntese ocorre conforme as necessidades diárias, pois não ele não é armazenado.

Os glicocorticóides atuam aumentando o catabolismo proteico, a degradação eleva a presença dos aminoácidos e estes convertidos em glicose conforme citado anteriormente, além disso ativam as enzimas e a fosfoenolpiruvato carboxiquinase, agindo no núcleo das células alvo por meio de receptores proteicos para glicocorticoides localizados no citosol, esses hormônios esteroides aumentam a expressão do gene que codifica a fosfoenolpiruvato carboxiquinase no fígado, aumentando assim a gliconeogênese.

Além de atuarem no metabolismo dos glicídios, os glicocorticoides atuam sobre o metabolismo dos lipídeos, estimulando a lipólise, com ação facilitada dos hormônios ativadores da lipase (glucagon, adrenalina e o hormônio do crescimento). A oxidação dos ácidos graxos resulta em acetil-CoA, como há o estímulo da oxidação dos ácidos

graxos, consequentemente haverá aumento do acetil-CoA, este ativa a enzima piruvato carboxilase ocorrendo assim a síntese de glicose.

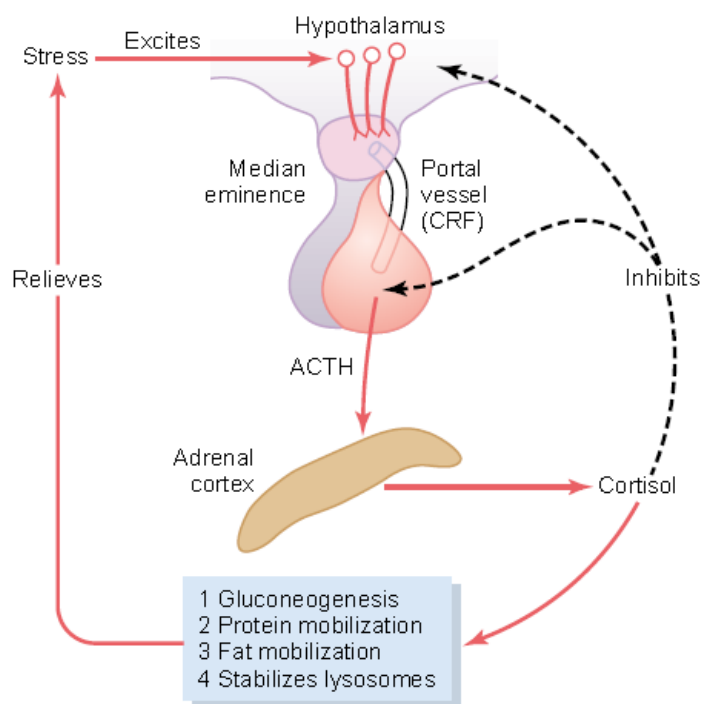


Figura 5. Mecanismo da regulação da secreção dos glicocorticóides endógenos. Fonte: Guyton (2006).

Alimentos fontes de glicídeos

Os principais alimentos disponíveis para os ruminantes como fonte de glicose são compostos por diferentes tipos de açúcares, sejam eles açúcares simples como os monossacarídeos, temos como exemplo a sacarose, é o principal açúcar encontrado na seiva das plantas, nos oligossacarídeos são três tipos a neoquestose, questose e isoquestose, os três são compostos por duas moléculas de frutose e uma de glicose, diferenciando entre si os tipos de ligações e a ordem de disposição das moléculas. O amido composto pela amilose e amilopectina, a celulose (o carboidrato mais abundante na natureza) é composto somente por moléculas de glicose, hemicelulose composto por moléculas de manose, galactose, glicose, arabinose e ácido glicurônico e os frutanos que são compostos por cadeias lineares de frutose também fazem parte da alimentação dos bovinos fornecendo glicose e energia (GONZÁLEZ et al., 2014).

Por outro lado, quanto maior for a presença de amido na dieta, fornecido principalmente, através de concentrado (ração), diminui o pH do rúmen favorecendo o

crescimento de microrganismos produtores de propionato, com consequente maior produção de propionato (único ácido graxo volátil gliconeogênico) em relação a dietas pobres em concentrado e ricas em forragens (KOZLOSKI, 2011).

Regulação da gliconeogênese

O principal ponto de controle da gliconeogênese é o piruvato, que também é fundamental na glicólise, pois o piruvato pode ser convertido em acetil-CoA pelo complexo da piruvato desidrogenase para ir para o ciclo de Krebs (glicólise) ou para a gliconeogênese, a enzima piruvato carboxilase, a qual converte o piruvato em oxalacetato e assim gerar glicose, é ativada pelo acetil-CoA.

Inibidores da gliconeogênese

Quando as necessidades energéticas estão supridas, há o aumento dos níveis de NADH em relação ao nível de NAD^+ , havendo inibição do ciclo de Krebs, desta forma haverá um acúmulo de acetil-CoA o que causa a inibição da ação da enzima piruvato desidrogenase, consequentemente diminuição da glicólise e acúmulo de piruvato.

A enzima frutose 1,6-difosfatase também é controlada, essa enzima converte a frutose 1,6-difosfato em frutose 6-fosfato, essa enzima é inibida pelo AMP e pelo ADP. Na presença de AMP ocorre o inverso na reação, ou seja, ao invés da reação ir na direção de gliconeogênese ela vai na direção da glicólise, que nada mais é do que a quebra de glicose para gerar energia.

Estimuladores da gliconeogênese

A gliconeogênese pode ser ativada pelo glucagon, este é o hormônio responsável por estimular a gliconeogênese através da enzima frutose 1,6-difosfatase, o glucagon age também inibindo a ação da enzima fosfofrutoquinase-1. A primeira enzima atua na rota da gliconeogênese, convertendo frutose 1,6-difosfato em frutose 6-fosfato, já a segunda enzima atua na glicólise realizando a reação inversa, convertendo frutose 6-fosfato em frutose 1,6-bifosfato. A enzima frutose 1,6 difosfatase, também é estimulada na presença de citrato e ATP, essa enzima é responsável por converter frutose 1,6-

difosfato em frutose 6-fosfato, e assim dar continuidade no processo de síntese de glicose. A gliconeogênese também é estimulada pelo piruvato, o piruvato ativa a enzima piruvato carboxilase, assim o piruvato seja ele acumulado pela inibição do ciclo de Krebs ou não será destinado a produção de glicose na rota metabólica da gliconeogênese.

Metabolismo da gliconeogênese

A gliconeogênese compartilha vários passos do processo de glicólise (Figura 6), nove das dez reações enzimáticas são realizadas de modo inverso na gliconeogênese comparado ao processo de glicólise. Há também dois passos que apesar de ocorrerem de modo inverso, para que ocorra envolve enzimas diferentes daquelas que participam do processo de glicólise e um passo é irreversível no processo de catabolismo da glicose, o mesmo deve ser contornado para que seja possível a formação de nova glicose.

A reação a ser contornada, na qual no processo de glicólise a reação é irreversível é a conversão de piruvato em fosfoenolpiruvato, primeiramente o piruvato é transportado do citosol para a mitocôndria, a seguir a enzima piruvato carboxilase (requer a coenzima biotina) converte o piruvato em oxalacetato. Como a membrana mitocondrial não tem transportador para o oxalacetato, o mesmo precisa ser reduzido a malato pela enzima malato desidrogenase mitocondrial com o consumo de NADH, para ser exportado para o citosol.

Após, o malato deixa a mitocôndria através do transportador malato- α -cetoglutarato e agora no citosol ele é reoxidado em oxalacetato com a produção de NADH citosólico e então o oxalacetato é finalmente convertido em fosfoenolpiruvato pela enzima fosfoenolpiruvato carboxiquinase, essa reação é dependente de Mg^{2+} e há o gasto de um GTP.

As reações reversíveis que utilizam enzimas diferentes daquelas envolvidas no processo de glicólise são: a primeira reação envolvida é a conversão da frutose 1,6-difosfato em frutose-6-fosfato, essa conversão é feita pela enzima frutose-1,6-difosfatase dependente de Mg^{2+} . A enzima é estimulada positivamente por 3-fosfoglicerato (ATP) e o citrato.

A outra reação é a desfosforilação de glicose-6-fosfato em glicose livre, essa desfosforilação é feita pela enzima glicose-6-fosfatase. Esta enzima está presente somente no fígado, rins e no epitélio intestinal, esta enzima também depende de Mg^{2+} como cofator.

As enzimas envolvidas na glicólise que não são utilizadas na síntese de glicose são: na conversão de glicose em glicose 6-fosfato a enzima participante é a hexoquinase, na fosforilação da frutose 6-fosfato em frutose 1,6-bisfosfato ocorre por meio da enzima fosfofrutoquinase-1 e a conversão de fosfoenolpiruvato em piruvato é através da enzima piruvato quinase.

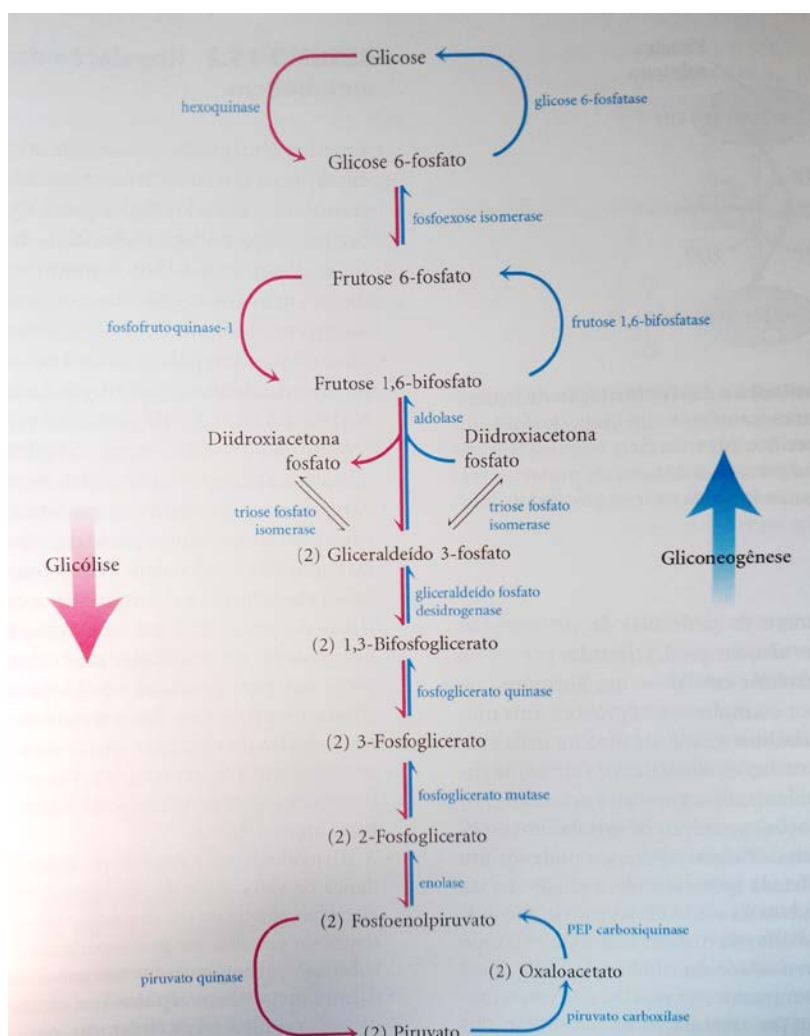


Figura 6. Glicólise e gliconeogênese. As vias da glicólise (em rosa) e da gliconeogênese (em azul) como ocorre no fígado. Três passos envolvem enzimas diferentes entre gliconeogênese e glicólise, sete passos são catalisados pelas mesmas enzimas em ambas vias. Fonte: Nelson & Cox (2006).

A reação de conversão de fosfoenolpiruvato a piruvato é irreversível pois há uma grande e negativa variação de energia livre, enquanto que as demais reações enzimáticas possuem o valor de energia livre próxima de zero. As demais reações para a neoglicogênese ocorrem de forma inversa a glicólise. A gliconeogênese é custosa energeticamente, para cada molécula de glicose formada a partir do piruvato são gastos seis grupos fosfatos de alta energia, quatro ATP, dois GTP e dois NADH.

Aplicações em vacas leiteiras

Os precursores gliconeogênicos exógenos são administrados em vacas leiteiras visando fornecer energia, todas as doenças que causam hiporexia ou mesmo anorexia, como por exemplo o deslocamento de abomaso, doenças metabólicas, como por exemplo a cetose, hipocalcemia é recomendado fornecer algum precursor gliconeogênico. Os precursores também podem ser administrados visando prevenir a ocorrência do balanço energético negativo e consequentemente a cetose, sendo iniciada a administração dias antes do parto, sendo continuado por período posterior, alguns autores recomendam a administração de gliconeogênicos, como por exemplo o propileno glicol durante o período de transição, o período de transição compreende 21 dias antes do parto a 21 dias após o parto.

O propileno-glicol ou o glicerol devem ser administrados por via oral, utilizando sonda ruminal na dose de 450 g/dia, dividido em duas doses, por dois dias, seguindo, 110 g/dia por mais dois dias, a administração deve ser feita por via oral, podendo ser utilizado sonda ruminal para facilitar a administração. O propionato de sódio deve ser administrado na dose de 110 a 225 g/dia, podendo este ser fornecido juntamente com a alimentação (GONZÁLEZ et al., 2014). A dexametasona é o glicocorticoide mais utilizado, deve ser utilizada a dose de 10 mg/animal, porém não deve ser administrado em animais gestantes, portadores de trombocitopenia, micoses e processos cicatriciais (VIANA, 2007).

Toxidade do propileno-glicol

Há pouca literatura publicada relacionada aos efeitos colaterais da administração de propileno-glicol em vacas leiteiras. Hindhede (1976) afirma que em um experimento

com cerca de 300 vacas leiteiras que receberam 40 g por dia de propileno-glicol apresentaram hiperventilação e sonolência. Animais que receberam doses entre 800 e 1800 g de propileno-glicol por dia, apresentaram salivação e ataxia, sintomas que não foram observados em vacas que receberam doses entre 200 e 500 g de propileno-glicol por dia (JOHNSON, 1954).

Respiração superficial, ataxia, salivação, sonolência e depressão foram relatados por Nielsen (2004), quando o propileno-glicol foi administrado juntamente com ração, porém a dose administrada não foi citada. Casos extremos de morte de vacas após a administração acidental de 3 a 4 kg de propileno-glicol (DORMAN E HASCHEK 1991). A hiperventilação ocorre pelo motivo do propileno-glicol causar a hemólise dos eritrócitos, ocorrendo uma diminuição do oxigênio circulante (POTTER, 1958). O aumento na produção de eritrócitos e a manutenção normal do hematócrito tem de ocorrer para que os sintomas acima citados sejam eliminados (CHRISTOPHER et al., 1990).

A dose média tóxica de propileno-glicol para vacas é de 2,6 g/kg, aproximadamente 1,5 kg de propileno-glicol para uma vaca pesando 600 kg. Alguns sintomas podem ser observados quando é administrado à dose média tóxica para algum animal, dentre os sintomas são ataxia, depressão e decúbito (PINTCHUCK et al., 1993).

Referências

- CHRISTOPHER, M. M.; ECKFELDT, J. H.; EATON, J. W. Propylene glycol ingestion causes d-lactic acidosis. *Lab. Invest.* 62, p. 114–118, 1990.
- CLAPPERTON, J. L.; CZERKAWSKI, J. W. Metabolism of propane-1,2-diol infused into the rumen of sheep. *Br. J. Nutr.* 1972.
- CORRÊA, M. N.; GONZALEZ, F. H. D.; SILVA, S. C.da. Transtornos metabólicos nos animais domésticos. Pelotas: Ed. Universidade Federal de Pelotas, 2010.
- CZERKAWSKI, J. W.; BRECKENBRIDGE, G. Dissimilation of 1,2-propanediol by rumen micro-organisms. *Br. J. Nutr.* 1973.
- DORMAN, D. C.; HASCHEK, W. M. Fatal propylene glycol toxicosis in a horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 198, p. 1643–1644, 1991.
- EWASCHUK, J. B.; NAYLOR, J. M.; ZELLO, G. A. D-Lactate in Human and Ruminant Metabolism. *Canada. J. Nutr.* 135: 1619–1625, 2005.
- GOODMAN & GILMAN. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 10ª ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2003.
- GONZALEZ, F. H. D.; CORRÊA, M. N.; SILVA, S. C.da. Transtornos metabólicos nos animais domésticos. 2ªed. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2014.

- GONZALEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. Introdução à bioquímica clínica veterinária. 2ª ed. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2006.
- GUYTON, A. C; HALL, J. E. Textbook of medical physiology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006.
- HINDHEDE, J. Propylenglykol til malkekøer omkring kælvning. Meddelelse n°. 146, Statens Husdyrbrugsforsøg, 1976.
- HOBSON, P. N.; MANN, O. S. The isolation of glycerol-fermenting and lipolytic bacteria from the rumen of the sheep. Journal of General Microbiology, London, v. 25, p. 227-240, 1961.
- JOHNSON, R. B. The treatment of ketosis with glycerol and propylene glycol. Cornell Vet. 1954.
- KOZLOSKI, G. V. Bioquímica dos ruminantes. 3ª ed. Revista e ampliada. Santa Maria: Editora da UFSM, 2011.
- KREHBIEL, C. R. Ruminal and physiological metabolism of glycerin. Journal of Dairy Science, Champaign, v. 86, n°. 1, p. 392, 2008.
- MILLER, O. N.; BAZZANO, G. Propanediol metabolism and its relation to lactic acid metabolism. Annual New York Academy Science, New York, v. 119, 1965, p. 957.
- MORSHED, K. M.; NAGPAUL, J. P.; MAJUMDAR, S.; AMMA, M. K. P. Kinetics of oral propylene glycol-induced acute hyperlactemia. Biochem. Med. Metab. Biol. 1989.
- MURRAY, R. K.; BENDER, D. A.; BOTHAM, K. M.; KENNELLY, P. J.; RODWELL, V. W.; WEIL, P. A. Harper's illustrated biochemistry. 29ª ed. São Francisco: McGraw-Hill Medical, 2012, p. 693.
- NELSON, D. C.; COX, M. M. Lehninger, Princípios de Bioquímica. 4ª ed. São Paulo: Sarvier, p. 1202, 2006.
- NIELSEN, N. I.; INGVAERTSEN, K. L. Propylene glycol for dairy cows: A review of the metabolism of propylene glycol and its effects on physiological parameters, feed intake, milk production and risk of ketosis. Anim. Feed Sci. Technol, 2004.
- PINTCHUK, P. A.; GALEY, F.D.; GEORGE, L. W. Propylene glycol toxicity in adult dairy cows. J. Vet. Int. Med. 1993.
- POTTER, B. J. Haemoglobinuria caused by propylene glycol in sheep. Br. J. Pharm. 1958.
- REECE, W. O. Dukes, Fisiologia dos Animais Domésticos. 12ª ed. Rio de Janeiro: Guanabra Koogan, p. 926, 2006.
- VIANA, F. A. B. Guia Terapêutico Veterinário. 2ª ed. Lagoa Santa: Gráfica e Editora CEM, 2007, p. 463.