

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
SETOR DE ENGENHARIAS, CIÊNCIAS AGRÁRIAS E DE TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ZOOTECNIA

PAULO CESAR OLIVEIRA ARRUDA

ABORDAGENS TERAPÊUTICAS DE DOENÇAS HEPÁTICAS NO PERÍODO DE
TRANSIÇÃO DE VACAS LEITEIRAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

PONTA GROSSA
2025

PAULO CESAR OLIVEIRA ARRUDA

ABORDAGENS TERAPÊUTICAS DE DOENÇAS HEPÁTICAS NO PERÍODO DE
TRANSIÇÃO EM VACAS LEITEIRAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada para obtenção
do título de mestre na Universidade
Estadual de Ponta Grossa, Zootecnia
(Produção animal).

Orientador: Prof. Dr. Leandro Cavalcante
Lipinski

PONTA GROSSA

2025

A779 Arruda, Paulo Cesar Oliveira
Abordagens terapêuticas de doenças hepáticas no período de transição de vacas leiteiras: uma revisão sistemática / Paulo Cesar Oliveira Arruda. Ponta Grossa, 2025.
85 f.

Dissertação (Mestrado em Zootecnia - Área de Concentração: Produção Animal), Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. Leandro Cavalcante Lipinski.

1. Vacas leiteiras. 2. Doenças hepáticas. 3. Período de transição. 4. Tratamento. 5. Revisão sistemática. I. Lipinski, Leandro Cavalcante. II. Universidade Estadual de Ponta Grossa. Produção Animal. III.T.

CDD: 636



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
Av. General Carlos Cavalcanti, 4748 - Bairro Uvaranas - CEP 84030-900 - Ponta Grossa - PR - <https://uepg.br>

TERMO

TERMO DE APROVAÇÃO

PAULO CESAR OLIVEIRA ARRUDA

“ABORDAGENS TERAPÊUTICAS DE DOENÇAS HEPÁTICAS NO PERÍODO DE TRANSIÇÃO DE VACAS LEITEIRAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA”

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Curso de Pós-Graduação em Zootecnia – Mestrado em Zootecnia, Setor de Ciências Agrárias e Tecnologia da Universidade Estadual de Ponta Grossa.

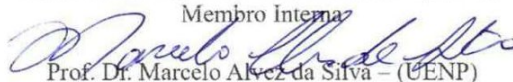
Ponta Grossa, 25 de julho de 2025.

Membro da Banca:

Documento assinado digitalmente
gov.br LEANDRO CAVALCANTE LIPINSKI
Data: 23/09/2025 12:20:25-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Leandro Cavalcante Lipinski – UEPG
Presidente

Profa. Dra. Adriana de Souza Martins - (UEPG)
Membro Interno


Prof. Dr. Marcelo Alves da Silva – (UEPG)
Membro Externo

Profa. Dra. Adriana Yoriko Koga – (UEPG)
Suplente

Documento assinado digitalmente
gov.br ADRIANA DE SOUZA MARTINS
Data: 22/09/2025 17:04:52-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

AGRADECIMENTOS

Ao Todo, pela oportunidade de caminhar nesse mundo cheio de maravilhas.

À Universidade Estadual de Ponta Grossa que me acolheu nesse período de mestrado.

Ao Profº Drº Leandro Cavalcante Lipinski, agradeço imensamente pela orientação, amizade e todos os conhecimentos proporcionados.

À Profª Adriana de Souza Martins e aos demais professores do Programa de Pós Graduação em Zootecnia, pelos ensinamentos e auxílio nesse período.

A minha esposa Débora e a minha enteada Catarine, muito obrigado por toda força, carinho e paciência durante esses anos, vocês são a pedra angular da minha vida.

Aos meus pais, Gerson e Josi, pelo apoio e amor, fundamental para o meu desenvolvimento como ser humano.

À toda a minha família, amigos e professores que estiveram ao meu lado, vocês contribuíram para que eu conseguisse trilhar o meu caminho até aqui.

Muito obrigado!

RESUMO

ARRUDA, Paulo Cesar Oliveira. **Abordagens terapêuticas de doenças hepáticas no período de transição de vacas leiteiras: uma revisão sistemática**. Orientador: Prof. Dr. Leandro Cavalcante Lipinski, Ponta Grossa, 2025. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) - Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2025.

As doenças hepáticas estão entre os principais distúrbios metabólicos que acometem vacas leiteiras no período de transição, caracterizando-se por alterações nos processos de mobilização lipídica, acúmulo hepático de triglicerídeos e desenvolvimento de cetose clínica e subclínica. Diante da importância desse período crítico para o desempenho produtivo e reprodutivo dos animais, o objetivo desta revisão da literatura foi descrever sobre as intervenções terapêuticas aplicadas ao tratamento de alterações hepáticas em vacas leiteiras, com ênfase nos efeitos sobre os biomarcadores metabólicos β -hidroxibutirato (BHBA), ácidos graxos não esterificados (NEFA), níveis séricos de Insulina, concentração hepática de triglicerídeos, produção de leite e taxas de cura clínica. A metodologia adotada seguiu as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, com análise do risco de viés (RoB 2.0) e seleção de ensaios clínicos controlados randomizados, publicados em três bases de dados, no período entre 2015 e 2024. Foram incluídos 17 estudos principais com delineamento experimental compatível, abrangendo diferentes protocolos terapêuticos, incluindo o uso de propilenoglicol, glicose intravenosa, monensina, insulina e compostos lipotrópicos. Os resultados indicam que a maioria dos tratamentos promove efeitos benéficos sobre os parâmetros metabólicos e produtivos, embora haja elevada heterogeneidade metodológica entre os estudos e deficiências nos processos de randomização e cegamento. Conclui-se que as evidências disponíveis apontam para o potencial terapêutico de determinadas intervenções, mas reforçam a necessidade de estudos adicionais com maior rigor metodológico.

Palavras-chave: Vacas leiteiras; doenças hepáticas; período de transição; tratamento; revisão sistemática; β -hidroxibutirato; NEFA.

ABSTRACT

ARRUDA, Paulo Cesar Oliveira. **Therapeutic approaches to liver diseases in the transition period of dairy cows: a systematic review**. Advisor: Prof. Dr. Leandro Cavalcante Lipinski, Ponta Grossa, 2025. Dissertation (Master's Degree in Animal Science) - State University of Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2025.

Hepatic diseases are among the main metabolic disorders affecting dairy cows during the transition period, characterized by alterations in lipid mobilization processes, hepatic triglyceride accumulation, and the development of clinical and subclinical ketosis. Given the importance of this critical period for the productive and reproductive performance of the animals, this dissertation aims to evaluate, through a systematic literature review, the therapeutic interventions applied to the treatment of hepatic alterations in dairy cows, with emphasis on the effects on metabolic biomarkers such as β -hydroxybutyrate (BHBA), non-esterified fatty acids (NEFA), serum insulin levels, hepatic triglyceride concentration, milk production, and clinical cure rates. The methodology followed the recommendations of the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, including risk of bias assessment (RoB 2.0) and the selection of randomized controlled trials published in three databases between 2015 and 2024. Seventeen primary studies with compatible experimental designs were included, encompassing various therapeutic protocols, including the use of propylene glycol, intravenous glucose, monensin, insulin, and lipotropic compounds. The results indicate that most treatments promote beneficial effects on metabolic and productive parameters, although there is high methodological heterogeneity among studies and deficiencies in randomization and blinding procedures. It is concluded that the available evidence points to the therapeutic potential of certain interventions, but highlights the need for additional studies with greater methodological rigor.

Keywords: Dairy cows; hepatic diseases; transition period; treatment; systematic review; β -hydroxybutyrate; NEFA.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma baseado no método PRISMA (<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews</i>), mostrando o processo de escolha das publicações.....	32
Figura 2 - Análise de viés dos estudos referentes ao desfecho, níveis de BHBA.....	63
Figura 3 - Análise de viés dos estudos referentes ao desfecho, níveis de NEFA.....	64
Figura 4 - Análise de viés dos estudos referentes ao desfecho, níveis de Insulina...	64
Figura 5 - Análise de viés dos estudos referentes ao desfecho, níveis de triglicerídeos hepáticos.....	64
Figura 6 - Análise de viés dos estudos referentes ao desfecho, produção de leite...	65
Figura 7 - Análise de viés dos estudos referentes ao desfecho, taxa de cura.....	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Base de dados, estratégia de busca e número de artigos selecionados..	31
Tabela 2 - Características dos 17 estudos que integram a amostra da revisão sistemática, segundo autor, título do artigo, ano de publicação e país de origem.	33
Tabela 3 - Estudo, população, tratamentos, critério de inclusão, dias em lactação (DEL), duração da intervenção, tempo avaliado, redução de BHBA, desvio padrão ou IC95%, resultado principal e valor de p de 7 artigos que avaliaram níveis de BHBA como desfecho	36
Tabela 4 - Estudo, população, tratamentos, critério de inclusão, dias em lactação (DEL), duração da intervenção, tempo avaliado, redução de NEFA, desvio padrão ou IC95%, resultado principal e valor de p de 6 artigos que avaliaram níveis de NEFA como desfecho	40
Tabela 5 - Estudo, população, tratamentos, critério de inclusão, dias em lactação (DEL), duração da intervenção, tempo avaliado, aumento de Insulina, desvio padrão ou IC95%, resultado principal e valor de p de 4 artigos que avaliaram níveis de Insulina como desfecho.....	44
Tabela 6 - Estudo, população, tratamentos, critério de inclusão, dias em lactação (DEL), duração da intervenção, tempo avaliado, porcentagem de Triglicerídeos hepáticos, desvio padrão ou IC95%, e valor de p de 1 artigo que avaliou níveis de Triglicerídeos hepáticos como desfecho	47
Tabela 7 - Estudo, população, tratamentos, critério de inclusão, dias em lactação (DEL), duração da intervenção, tempo avaliado, aumento da produção de leite, desvio padrão ou IC95%, e valor de p de 11 artigos que avaliaram produção de leite como desfecho.....	47
Tabela 8 - Estudo, população, tratamentos, critério de inclusão, dias em lactação (DEL), duração da intervenção, tempo avaliado, doença avaliada, critério de cura, desfecho avaliado e resultado principal de 12 artigos que avaliaram taxa de cura como desfecho.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACAC	Acetoacetato
ACACA	Acetil-CoA Carboxilase Alfa
ALB	Albumina
ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
ATP	Adenosina Trifosfato
BHBA	β -Hidroxibutirato
CD36	<i>Cluster of Differentiation 36</i>
CK	Cetose Clínica
CPT1A	Carnitina Palmitoiltransferase
CPT2	Carnitina Palmitoiltransferase II
DEL	Dias em Lactação
DGAT1	<i>Diacylglycerol O-Acyltransferase 1</i>
FASN	<i>Fatty Acid Synthase</i>
GGT	Gama-Glutamiltransferase
INSIG1	<i>Insulin-Induced Gene 1</i>
LDH	Lactato Desidrogenase
NEFA	Ácidos Graxos não Esterificados
NLRP3	<i>NLR Family Pyrin Domain Containing 3</i>
PPAR α	<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
rBST	Somatotrofina Bovina Recombinante
SCK	Cetose Subclínica
SID	Uma vez ao dia
SREBP-1c	<i>Sterol Regulatory Element-Binding Transcription Factor</i>
TAG	Triglicerídeos
TBIL	Bilirrubina Total
TG	Triglicerídeos Hepáticos
TP	Proteína Total
VLDL	Lipoproteínas de Muito Baixa Densidade

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	12
2.1	HISTÓRICO DAS DOENÇAS HEPÁTICAS EM BOVINOS LEITEIROS.....	12
2.2	FISIOPATOLOGIA DAS DOENÇAS HEPÁTICAS EM GADO LEITEIRO.....	13
2.2.1	Metabolismo dos Ácidos Graxos no Fígado.....	13
2.2.2	Cetose e disfunção hepática.....	15
2.2.3	Fisiopatologia da Esteatose Hepática.....	16
2.2.4	Disfunção Mitocondrial e Estresse Oxidativo.....	17
2.2.5	Alterações na Expressão Gênica e Metabolismo Lipídico.....	17
2.3	PERDAS ECONÔMICAS CAUSADAS POR DOENÇAS HEPÁTICAS.....	18
2.3.1	Impacto na Produção de Leite.....	18
2.3.2	Aumento da Suscetibilidade a Outras Doenças.....	19
2.3.3	Impacto Reprodutivo e Taxas de Descarte.....	19
2.3.4	Estimativa dos Custos das Doenças Hepáticas.....	20
2.4	DIAGNÓSTICO DAS DOENÇAS HEPÁTICAS.....	21
2.4.1	Métodos de Diagnóstico.....	21
2.4.2	Avaliação Clínica.....	21
2.4.3	Exames Bioquímicos.....	22
2.4.4	Diagnóstico por Ultrassonografia Hepática.....	24
2.4.5	Metabolômica do Plasma e do Leite.....	24
2.5	TRATAMENTO DAS DOENÇAS HEPÁTICAS.....	25
2.5.1	Tratamentos Curativos.....	25
2.5.2	Tratamentos Preventivos.....	26
2.6	A IMPORTANCIA DAS REVISÕES SISTEMATICAS.....	28
3	METODOLOGIA.....	29
3.1	MODELO PICO.....	29
3.2	CRITÉRIOS DE ELEIÇÃO.....	29
3.3	FONTES DE INFORMAÇÃO.....	30
3.4	PESQUISA LITERÁRIA.....	30
3.5	SELEÇÃO DAS FONTES DE EVIDÊNCIA.....	32
4	RESULTADOS.....	35

4.1	SÍNTESE DOS RESULTADOS	35
4.2	ANÁLISE DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	63
5	DISCUSSÃO.....	66
5.1	ANALISANDO BHBA.....	66
5.2	ANALISANDO NEFA.....	67
5.3	ANALISANDO INSULINA.....	68
5.4	ANALISANDO TRIGLICERÍDEOS HEPÁTICOS.....	70
5.5	ANALISANDO PRODUÇÃO DE LEITE.....	71
5.6	ANALISANDO TAXA DE CURA DA CETOSE.....	72
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	75
	REFERÊNCIAS.....	76

1 INTRODUÇÃO

As doenças metabólicas, em especial a cetose clínica e subclínica, representam um dos principais desafios enfrentados na bovinocultura leiteira, sobretudo no período de transição, fase caracterizada por intensas alterações fisiológicas e metabólicas. A ocorrência dessa enfermidade está associada a perdas produtivas e econômicas expressivas, refletindo-se em menor produção de leite, pior desempenho reprodutivo, maior risco de ocorrência de outras enfermidades, como deslocamento de abomaso e metrite, além do aumento das taxas de descarte de animais (Raboisson *et al.*, 2014; Steeneveld *et al.*, 2020).

Diversas estratégias de tratamento e prevenção da cetose vêm sendo estudadas ao longo das últimas décadas, incluindo o uso de propilenoglicol, glicose intravenosa, monensina, insulina e compostos lipotrópicos, com resultados variáveis em relação à melhora dos parâmetros bioquímicos e clínicos (Duffield *et al.*, 1998; Bobe; Young; Beitz, 2004; Oetzel, 2004). Essa heterogeneidade evidencia a necessidade de identificar quais intervenções apresentam maior impacto clínico e produtivo, considerando a saúde metabólica do rebanho e a viabilidade de aplicação em sistemas comerciais.

Nesse contexto, revisões sistemáticas consolidam-se como ferramentas metodológicas fundamentais para reunir e avaliar criticamente as evidências disponíveis, possibilitando comparações consistentes entre diferentes estudos e subsidiando decisões em nível clínico e de manejo (O'Connor; Sargeant, 2014; Higgins *et al.*, 2019). Assim, o presente estudo foi estruturado com duplo propósito: além de reunir e comparar os diferentes tratamentos descritos na literatura científica para a cetose em vacas leiteiras, buscou-se também validar a estratégia de busca e seleção de artigos adotada, assegurando rigor, reprodutibilidade e transparência ao processo de revisão.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 HISTÓRICO DAS DOENÇAS HEPÁTICAS EM BOVINOS LEITEIROS

Uma vez que as doenças hepáticas têm um efeito desfavorável tanto na produção de leite quanto na saúde geral dos animais, a pesquisa sobre elas começou há mais de 50 anos. Pesquisas originais sobre o metabolismo energético em vacas leiteiras em transição apontaram para o balanço energético negativo e a mobilização das reservas de gordura como os principais fatores responsáveis pela esteatose hepática e pela cetose (Andersson, 1988). Mais tarde, acabou por surgir que, durante o período periparto, a mobilização maciça de ácidos graxos não esterificados (NEFA) da gordura corporal para o fígado resultou, na verdade, em uma sobrecarga incontrolável de transporte e armazenamento desses triglicerídeos nos hepatócitos, levando à disfunção hepática e comprometimento metabólico (Grummer, 1993).

Nos últimos 20 anos, os pesquisadores têm se concentrado mais nas conexões entre a ingestão de matéria seca, o metabolismo hepático e a exportação de lipídeos via lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) durante o período de transição (Grummer, 1995; Drackley, 1999). A capacidade reduzida do fígado em exportar lipídios contribui para o acúmulo excessivo de gordura no órgão, conhecido como esteatose hepática. Essa condição prejudica a produção de glicose pelo fígado (gliconeogênese) e aumenta o risco de doenças metabólicas secundárias, como o deslocamento do abomaso e a metrite (inflamação do útero) (Dann; Varga; Putnam, 1999).

Estudos na década de 2000 demonstraram que a hipercetonemia, sendo o resultado da oxidação hepática dos NEFA, reflete em rendimentos mais baixos, tanto na produtividade quanto na reprodução das vacas leiteiras (Duffield *et al.*, 2009). Esta década significou o estabelecimento da cetose como uma doença metabólica complexa do período periparto, implicando em questões de longevidade animal dentro dos rebanhos. O relatório de Bobe, Young e Beitz (2004) detalhou a patogênese da esteatose hepática e sua relação com o metabolismo energético e inflamatório, destacando a importância de estratégias preventivas.

Recentemente, ao nível celular, pesquisas sobre a forma como a esteatose progride para a fibrose e a inflamação foram feitas. Zhang *et al.* (2023) e Du *et al.* (2018) demonstraram que a fibrose hepática é uma consequência comum da

esteatose severa, sendo mediada pela ativação de células estreladas hepáticas e deposição de colágeno na matriz extracelular. A esteatose, portanto, não é apenas uma doença passageira; em vez disso, o fígado permanece em uma posição onde sua função se perde progressivamente ao longo do tempo.

Atualmente, novas abordagens terapêuticas estão sendo exploradas, incluindo a modulação da dieta com precursores gliconeogênicos e antioxidantes, a fim de reduzir a lipotoxicidade hepática e prevenir disfunções metabólicas graves (Chirivi *et al.*, 2023). Pesquisas sobre biomarcadores moleculares também têm ganhado destaque, permitindo uma detecção precoce de animais em risco de desenvolver esteatose e fibrose hepática (Sejersen *et al.*, 2012; Crookenden *et al.*, 2016). Diante da crescente relevância das doenças hepáticas em vacas leiteiras e seu impacto econômico e produtivo, é essencial aprofundar o entendimento dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes, bem como desenvolver estratégias nutricionais e de manejo baseadas em evidências científicas atuais.

2.2 FISIOPATOLOGIA DAS DOENÇAS HEPÁTICAS EM GADO LEITEIRO

As doenças hepáticas representam um problema significativo na criação de gado leiteiro, principalmente durante o período de transição, que abrange três semanas antes e três semanas depois do parto. A transição metabólica que ocorre nesse período exige uma adaptação eficiente do fígado para manter o equilíbrio energético, mobilizar as reservas corporais e sustentar a lactação. No entanto, várias disfunções metabólicas podem comprometer a funcionalidade do fígado, resultando em patologias como acúmulo de gordura no fígado, cetose e fibrose hepática, que afetam negativamente a saúde, a reprodução e a produtividade dos animais (Bobe *et al.*, 2004; Shen *et al.*, 2021).

2.2.1 Metabolismo dos Ácidos Graxos no Fígado

No período periparto, o esgotamento de ácidos graxos do tecido adiposo (NEFA) é uma resposta à subnutrição que aumenta gradualmente à medida que as demandas de energia para lactação superam a ingestão. Assim, quando o balanço energético negativo assume o controle e os estoques de alimento são utilizados para energia, os níveis de ácidos graxos não esterificados podem aumentar anormalmente,

como resultado. Isso acaba por causar uma doença hepática gordurosa - uma enfermidade particularmente associada a vacas leiteiras (Zhang *et al.*, 2023).

A partir daí, os NEFAs são liberados na corrente sanguínea e transportados na forma de ácidos graxos ligados à albumina plasmática. Eles são captados pelo fígado, que os direciona para várias vias metabólicas, de acordo com diferentes estados fisiológicos do organismo. Os principais destinos metabólicos dessas moléculas incluem a oxidação completa na mitocôndria, conversão em corpos cetônicos e esterificação em triglicerídeos (TAG) (Shen *et al.*, 2021).

Nas mitocôndrias dos hepatócitos, os NEFAs são completamente oxidados em um processo chamado β -oxidação responsável por transformar ácidos graxos em acetil-CoA. Esta molécula é inserida no ciclo de Krebs (ciclo do ácido cítrico) resultando na produção de adenosina trifosfato (ATP), fundamental para suprir a demanda energética dos animais em início de lactação (Shen *et al.*, 2021). É importante que este processo seja eficiente para evitar o acúmulo de metabólitos lipídicos tóxicos e reduzir o risco de disfunção metabólica (Shen *et al.*, 2021).

Quando a capacidade do ciclo de Krebs é excedida, a produção excedente de acetil-CoA é desviada para a via da cetogênese. Isso resulta na produção de β -hidroxiacetato (BHBA), ácido acetoacético e acetona, os chamados "corpos cetônicos". Assim, os corpos cetônicos são enviados para o sangue e servem como uma fonte alternativa de energia para tecidos periféricos, como o músculo esquelético, coração ou glândula mamária (Rico; Barrientos-Blanco, 2024). No entanto, a produção excessiva ou o acúmulo dessas substâncias está associado à cetose clínica ou subclínica, uma condição que se manifesta em redução da ingestão de alimento, menor eficiência reprodutiva e aumento da suscetibilidade a doenças metabólicas e infecciosas (Rico; Barrientos-Blanco, 2024).

A terceira via metabólica dos NEFAs no fígado consiste em sua reesterificação em triglicerídeos (TAG), onde são armazenados temporariamente. Seria ideal que essas moléculas de TAG fossem exportadas na forma de partículas de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) para evitar o acúmulo de lipídeos nos hepatócitos (Shen *et al.*, 2021). Porém, o gado leiteiro tem uma capacidade relativamente baixa de secreção de VLDL, tornando esse mecanismo ineficiente (Shen *et al.*, 2021). Como consequência dessa ineficiência, há um acúmulo de triglicerídeos no fígado, resultando em esteatose hepática, condição que compromete a funcionalidade hepática e predispõe o animal a doenças metabólicas secundárias (Zhu *et al.*, 2023).

A interação entre essas três vias metabólicas dos NEFA é crucial para manter o equilíbrio energético do gado leiteiro. Quaisquer alterações podem causar cetose ou fígado gorduroso, condições essas, prejudiciais à saúde e longevidade do animal.

2.2.2 Cetose e disfunção hepática

Qual o período de maior ocorrência? A Cetose é uma desordem metabólica que frequentemente ocorre durante o período de transição em vacas leiteiras. A hipercetonemia, que é o aumento da quantidade de corpos cetônicos no sangue, está associada à mobilização acelerada de ácidos graxos não esterificados na corrente sanguínea. Isso, por sua vez, significa que o fígado não pode oxidar esses ácidos completamente (Rico; Barrientos-Blanco, 2024).

Quando as necessidades energéticas da lactação não são satisfeitas pela repartição de nutrientes, o organismo começa a utilizar grandes quantidades de lipídios corporais como forma de obter energia. Consequentemente, o fígado retém o excesso de ácidos graxos não esterificados (NEFA) que favorecem a cetogênese e produzem β -hidroxibutirato (BHB), acetoacetato e acetona (Rodriguez-Jimenez *et al.*, 2018). Os tecidos periféricos então utilizam esses produtos como uma alternativa energética (Rico; Barrientos-Blanco, 2024).

Existem duas formas básicas de cetose. A forma subclínica é descrita por concentrações plasmáticas de β -hidroxibutirato (BHBA) entre 1,2 e 3,0 mmol/L e nenhum sinal clínico óbvio. Porém, essa condição está relacionada a redução na produção de leite e o aumento da suscetibilidade a doenças metabólicas secundárias, incluindo deslocamento de abomaso e metrite. Além disso, ela tem impactos negativos na eficiência reprodutiva, resultando em abate precoce dos animais (Mcart *et al.*, 2012).

A presença de cetose subclínica também está associada à redução da eficiência do sistema imunológico pós-parto, resultando em recuperação prejudicada do parto e predisposição a doenças infecciosas e reprodutivas (Pérez-Báez *et al.*, 2019). Por fim, uma alta prevalência de cetose subclínica também contribui para o reduzido desempenho produtivo de todo o rebanho, constituindo um sério prejuízo financeiro para a indústria leiteira (Pérez-Báez *et al.*, 2019).

A forma clínica de cetose é um distúrbio metabólico caracterizado por concentrações plasmáticas de β -hidroxibutirato (BHBA) $\geq 3,0$ mmol/L, associadas a

sinais clínicos como anorexia, perda de peso, redução da motilidade ruminal e diminuição da produção de leite (Shen *et al.*, 2021). Além desses sintomas, também é descrito na literatura que a cetose pode causar manifestações neurológicas, como agitação e alterações comportamentais (Rico; Barrientos-Blanco, 2024). Historicamente, a condição foi referida como "mania puerperalis", pois parecia afetar o sistema nervoso central.

Além disso, animais nessas condições extremas têm maior susceptibilidade a outras doenças metabólicas e infecciosas como mastite clínica ou deslocamento de abomaso (Pérez-Báez *et al.*, 2019; Rico; Barrientos-Blanco, 2024).

Além das alterações metabólicas e produtivas, a hipercetonemia compromete a homeostase hepática, interferindo na gliconeogênese e promovendo estresse oxidativo nos hepatócitos. A presença prolongada de níveis elevados de corpos cetônicos leva à disfunção mitocondrial e apoptose celular, favorecendo o desenvolvimento de esteatose hepática e outras complicações metabólicas (Zhang *et al.*, 2023; Zhu *et al.*, 2019).

2.2.3 Fisiopatologia da Esteatose Hepática

A síndrome do fígado gorduroso é caracterizada pelo acúmulo excessivo de triacilgliceróis (TAG) no fígado, resultante do desequilíbrio entre a intensa mobilização lipídica e a secreção insuficiente de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) (Jia *et al.*, 2019). O acúmulo de TAG no fígado ocorre quando a taxa de mobilização de ácidos graxos do tecido adiposo supera a capacidade hepática de oxidação e exportação desses lipídios na forma de VLDL, um processo dependente de proteínas como ApoB100 e ApoE, que apresentam expressão reduzida em bovinos com esteatose hepática (Jia *et al.*, 2019).

O acúmulo de gordura no fígado pode ser classificado em diferentes graus. Nos casos leves, a deposição lipídica corresponde a 1% a 5% do peso hepático; na forma moderada, essa proporção varia entre 5% e 10%; já nos quadros severos, a concentração de lipídios ultrapassa 10% do peso hepático (Jia *et al.*, 2019). Além das alterações metabólicas, essa condição está associada a uma redução na capacidade gliconeogênica, comprometendo o metabolismo energético do animal, além de aumentar a suscetibilidade a infecções e comprometer a eficiência reprodutiva,

impactando diretamente a produtividade e a longevidade dos bovinos leiteiros (Zhu *et al.*, 2023).

2.2.4 Disfunção Mitocondrial e Estresse Oxidativo

O acúmulo excessivo de NEFA leva à disfunção mitocondrial, com impacto negativo sobre a β -oxidação e a produção de ATP. Esse fenômeno está associado ao aumento na geração de espécies reativas de oxigênio, que promovem danos oxidativos e ativam a resposta inflamatória via inflamassoma NLRP3 (Shen *et al.*, 2021).

A ativação da autofagia e da mitofagia pode ser insuficiente para evitar o agravamento da lesão hepática, contribuindo para apoptose hepatocelular e fibrose hepática (Du *et al.*, 2018).

2.2.5 Alterações na Expressão Gênica e Metabolismo Lipídico

Estudos recentes demonstram que vacas com cetose e esteatose hepática apresentam modificações na expressão de genes responsáveis pela captação, transporte e metabolismo de ácidos graxos no fígado, influenciando diretamente a progressão dessas doenças metabólicas. Entre os principais reguladores desse processo, destaca-se o SREBP-1c (*Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1c*), um fator de transcrição essencial para a lipogênese, que estimula a expressão de genes envolvidos na síntese de ácidos graxos e triglicerídeos, como ACACA, FASN e DGAT1. A ativação exacerbada desse regulador tem sido associada ao aumento da deposição lipídica hepática em vacas com esteatose severa, agravando o quadro de fígado gorduroso e comprometendo a função metabólica do órgão (Zhu *et al.*, 2023).

Outro fator determinante nesse processo é o PPAR α (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha*), um modulador da β -oxidação dos ácidos graxos e do transporte de lipídios, fundamental para a adaptação hepática ao balanço energético negativo. Pesquisas demonstraram que vacas com esteatose severa apresentam uma redução significativa na expressão do PPAR α , o que compromete a capacidade do fígado de oxidar NEFA, resultando em acúmulo de triglicerídeos e intensificação da lipotoxicidade. Além disso, vacas diagnosticadas com cetose clínica apresentam níveis reduzidos de PPAR α e de seus genes-alvo, incluindo CPT1A e CPT2, indicando

uma diminuição na capacidade oxidativa hepática, o que contribui para a piora do quadro metabólico (Shen *et al.*, 2021; Du *et al.*, 2018).

A CD36 (*Cluster of Differentiation 36*), uma proteína transportadora de ácidos graxos, também desempenha um papel relevante na progressão da esteatose hepática. Sua alta expressão tem sido diretamente associada ao aumento da captação hepática de NEFA, promovendo uma maior deposição lipídica e exacerbando o quadro de lipotoxicidade. Estudos indicam que a inibição da expressão de CD36 reduz significativamente o acúmulo de triglicerídeos e atenua o estresse oxidativo no fígado, sugerindo que essa proteína pode ser um alvo terapêutico para minimizar os efeitos da esteatose em bovinos leiteiros (Zhao *et al.*, 2023).

Outro gene com impacto na regulação lipídica hepática é o INSIG1 (*Insulin-Induced Gene 1*), responsável por inibir a ativação descontrolada do SREBP-1c e seus genes-alvo. A expressão reduzida de INSIG1 em vacas com fígado gorduroso severo tem sido associada ao aumento da síntese de triglicerídeos hepáticos, evidenciando seu papel essencial na homeostase lipídica. Ensaios *in vitro* demonstraram que a superexpressão de INSIG1 reduz a ativação do SREBP-1c e, consequentemente, a deposição de lipídios no fígado, reforçando seu potencial como alvo para estratégias de mitigação da esteatose hepática (Zhu *et al.*, 2023).

Essas alterações na expressão gênica exercem um impacto significativo no desenvolvimento e progressão das doenças hepáticas, tornando os bovinos mais suscetíveis a distúrbios metabólicos como cetose, resistência insulínica e disfunção mitocondrial. A compreensão desses mecanismos moleculares é crucial para o desenvolvimento de estratégias nutricionais e terapêuticas que minimizem os impactos da lipotoxicidade hepática e preservem a produtividade dos rebanhos leiteiros.

2.3 PERDAS ECONÔMICAS CAUSADAS POR DOENÇAS HEPÁTICAS

2.3.1 Impacto na Produção de Leite

As doenças hepáticas, especialmente a cetose clínica (CK) e subclínica (SCK), afetam significativamente a produção leiteira. Estudos demonstram que fazendas com alto risco para cetose podem apresentar perdas anuais de até 6.126 kg de leite, enquanto em fazendas de risco moderado essas perdas chegam a 2.768 kg

(Steenefeld *et al.*, 2020). Em nível individual, cada caso de SCK resulta em uma perda média de 173 kg de leite, enquanto os casos de CK apresentam perdas médias de 241 kg de leite (Steenefeld *et al.*, 2020).

A redução na produção impacta diretamente a rentabilidade das propriedades leiteiras, reduzindo a eficiência alimentar e comprometendo o retorno financeiro dos produtores. Além disso, vacas afetadas por SCK e CK apresentam maior risco de desenvolver outras doenças metabólicas e reprodutivas, ampliando os custos veterinários e a necessidade de manejo intensivo. Estratégias de prevenção, como monitoramento metabólico e ajustes nutricionais, são fundamentais para mitigar essas perdas e garantir maior produtividade do rebanho (Steenefeld *et al.*, 2020; Raboisson *et al.*, 2015).

2.3.2 Aumento da Suscetibilidade a Outras Doenças

As doenças hepáticas, especialmente a infiltração gordurosa do fígado, comprometem a homeostase metabólica dos bovinos e aumentam a predisposição a outras enfermidades. Pesquisas indicam que vacas acometidas por cetose apresentam risco significativamente maior para o desenvolvimento de doenças secundárias, incluindo deslocamento de abomaso, metrite, mastite clínica e retenção de placenta, com riscos aumentados de 3,33 vezes, 1,75 vezes, 1,61 vezes e 1,52 vezes, respectivamente (Raboisson *et al.*, 2014; Jorritsma *et al.*, 2000).

O acúmulo de gordura no fígado reduz a função hepática, impactando negativamente a resposta imunológica e aumentando a vulnerabilidade do animal a infecções. Isso resulta em uma elevação nos custos veterinários devido ao maior uso de tratamentos e prolongamento dos períodos de recuperação. Além disso, a ocorrência dessas doenças aumenta as chances de descarte precoce das vacas afetadas, gerando custos adicionais com a reposição de animais (Jorritsma *et al.*, 2000).

2.3.3 Impacto Reprodutivo e Taxas de Descarte

As doenças hepáticas exercem um impacto negativo substancial na reprodução dos bovinos leiteiros, afetando diretamente a eficiência reprodutiva, aumentando as taxas de descarte. A cetose e a infiltração gordurosa hepática estão

associadas à extensão do intervalo entre partos, redução da taxa de concepção e aumento no número de inseminações necessárias para a prenhez bem-sucedida (Jorritsma *et al.*, 2000). O comprometimento da função hepática interfere na regulação hormonal, essencial para a reprodução, afetando a síntese e a metabolização de hormônios reprodutivos, como estradiol e progesterona, que são cruciais para a manutenção do ciclo estral e para a concepção (Jorritsma *et al.*, 2000; Bobe *et al.*, 2004; Steeneveld *et al.*, 2020).

A deterioração da saúde hepática também influencia negativamente a qualidade oocitária e o desenvolvimento embrionário, elevando as taxas de mortalidade embrionária precoce (Jorritsma *et al.*, 2000). Além disso, as vacas acometidas apresentam maior predisposição ao anestro pós-parto, exigindo maior número de serviços para cada concepção, o que amplia os custos com inseminação artificial e manejo reprodutivo (Jorritsma *et al.*, 2000). O impacto financeiro dessas alterações é substancial, pois afeta diretamente a eficiência produtiva do rebanho e a longevidade dos animais em produção.

O descarte prematuro de vacas afetadas por doenças hepáticas representa um custo adicional significativo para as fazendas leiteiras (Cainzos *et al.*, 2022). O custo médio estimado por animal descartado variou de €450 a €1.111, enquanto a reposição pode variar entre €950 e €1.653, dependendo da região e das condições de mercado (Cainzos *et al.*, 2022). O descarte precoce reduz a vida produtiva das vacas, diminuindo o retorno econômico esperado de cada vaca no rebanho (Steeneveld *et al.*, 2020). Além disso, a necessidade de reposição implica em custos adicionais com a aquisição de novilhas e adaptação de novos animais ao sistema produtivo. Assim, a prevenção e o manejo adequado das doenças hepáticas tornam-se estratégias essenciais para a manutenção da rentabilidade na produção leiteira (Jorritsma *et al.*, 2000).

2.3.4 Estimativa dos Custos das Doenças Hepáticas

Os custos associados às doenças hepáticas em bovinos leiteiros são amplamente influenciados pela gravidade da condição e pela prevalência no rebanho. Estima-se que um único caso de cetose subclínica possa gerar perdas financeiras variando entre €150 e €289, considerando a redução na produção de leite, os custos veterinários adicionais e as repercussões sobre a eficiência reprodutiva do animal

(Steeneveld *et al.*, 2020). Em relação às propriedades, as perdas podem ser ainda mais expressivas, podendo atingir até €7.371 por fazenda anualmente, em cenários de alto risco, conforme demonstrado em estudos que analisaram o impacto econômico da enfermidade no setor leiteiro (Steeneveld *et al.*, 2020).

O comprometimento hepático, especialmente a infiltração gordurosa do fígado, tem um efeito direto sobre a eficiência metabólica dos bovinos, exacerbando o risco de cetose e levando a uma maior taxa de descarte precoce (Jorritsma *et al.*, 2000; Bobe *et al.*, 2004). Esses fatores resultam em custos adicionais significativos, incluindo a necessidade de reposição de animais e os investimentos com tratamentos veterinários (Cainzos *et al.*, 2022). Dessa forma, o monitoramento contínuo do *status* metabólico do rebanho, a formulação de dietas balanceadas e a implementação de práticas preventivas são estratégias fundamentais para mitigar os impactos financeiros dessas enfermidades (Bobe *et al.*, 2004). A adoção de tecnologias de diagnóstico precoce, aliada a um manejo nutricional adequado, pode minimizar significativamente as perdas econômicas, garantindo maior sustentabilidade e eficiência na produção leiteira (Bobe *et al.*, 2004).

2.4 DIAGNÓSTICO DAS DOENÇAS HEPÁTICAS

2.4.1 Métodos de Diagnóstico

O diagnóstico das doenças hepáticas em bovinos pode ser realizado por meio de diferentes métodos, incluindo avaliação clínica, exames laboratoriais, ultrassonografia e metabolômica. A combinação dessas técnicas permite uma abordagem mais precisa na identificação e manejo dessas patologias.

2.4.2 Avaliação Clínica

Os sinais clínicos de enfermidades hepáticas em bovinos incluem anorexia, perda de peso, redução na produção de leite, icterícia, diarreia crônica e comportamento letárgico. Além disso, animais acometidos podem apresentar alteração no estado de alerta, olhos sem brilho, endurecimento parcial do rúmen, fezes firmes. Em alguns casos, sinais nervosos podem ser observados, como hipersalivação, marcha anormal, mastigação em falso e episódios de

hiperexcitabilidade. Entretanto, esses sinais são frequentemente inespecíficos, o que torna necessária a utilização de exames laboratoriais para confirmação do diagnóstico (Fox, 1970).

2.4.3 Exames Bioquímicos

Os exames bioquímicos desempenham um papel essencial no diagnóstico de doenças hepáticas em bovinos, possibilitando a identificação precoce de disfunções metabólicas e hepatobiliares. Entre os principais parâmetros bioquímicos empregados para essa finalidade, destacam-se as enzimas hepáticas, os metabólitos sanguíneos, a avaliação da síntese proteica hepática e a utilização de testes para detecção de corpos cetônicos no sangue, leite e urina.

As enzimas hepáticas são amplamente empregadas como biomarcadores de comprometimento hepático. A aspartato aminotransferase (AST) é um indicador sensível de dano hepático, sendo especialmente relevante para a detecção de esteatose hepática em bovinos leiteiros (Stojević *et al.*, 2005). A alanina aminotransferase (ALT), embora apresente menor especificidade em ruminantes, pode ser útil na indicação de lesões hepáticas quando avaliada em conjunto com outros parâmetros (Stojević *et al.*, 2005). A gama-glutamilttransferase (GGT) está associada a doenças do sistema hepatobiliar, sendo um marcador importante para a detecção de colestase e lesões hepáticas crônicas (Stojević *et al.*, 2005). A lactato desidrogenase (LDH) é frequentemente analisada como indicadora de dano celular, incluindo tecidos hepáticos, e pode sofrer alterações em bovinos acometidos por cetose, conforme observado por Ha *et al.* (2022). Os autores relataram uma redução nos níveis dessa enzima em vacas com cetose clínica.

Além das enzimas hepáticas, os metabólitos sanguíneos fornecem informações essenciais sobre a funcionalidade hepática e o metabolismo energético. O beta-hidroxibutirato (BHBA) é uma cetona circulante que apresenta elevação significativa em casos de cetose subclínica e lipidose hepática (Ha *et al.*, 2022; Mohsin *et al.*, 2022). Os ácidos graxos não esterificados (NEFA) são indicadores da mobilização de gordura corporal e estão associados ao estresse metabólico e à disfunção hepática (Ha *et al.*, 2022). A bilirrubina total (TBIL) e a bilirrubina direta (DBIL) são utilizadas para a avaliação da excreção biliar e da integridade hepática, sendo que níveis elevados sugerem comprometimento funcional (Mohsin *et al.*, 2022).

A albumina (ALB) e a proteína total (TP) são parâmetros fundamentais para a avaliação da capacidade de síntese hepática, sendo que a hipoalbuminemia pode indicar falha na função hepática, comum em processos crônicos (Mohsin *et al.*, 2022).

Além das análises bioquímicas, a detecção de corpos cetônicos no sangue, leite e urina representa uma importante ferramenta no diagnóstico da cetose e de distúrbios metabólicos relacionados. A concentração de BHBA no sangue é frequentemente utilizada como referência para a detecção de hipercetonemia em bovinos leiteiros. Testes rápidos, como a medição de BHBA no leite e de acetoacetato (ACAC) na urina, são amplamente empregados na triagem de cetose subclínica em fazendas leiteiras. No entanto, esses testes apresentam variações na sensibilidade e especificidade. O teste de BHBA no leite apresenta uma sensibilidade de aproximadamente 60,4% e especificidade de 91,7%, enquanto o teste de ACAC na urina apresenta sensibilidade de 77,5% e especificidade de 93,6% quando utilizado o ponto de corte de 15 mg/dL (Serrenho *et al.*, 2022). Observou-se ainda que a detecção de cetose pelo teste no sangue ocorre, em média, dois dias antes da identificação da condição pelos testes em leite e urina, sugerindo um atraso na eliminação dos corpos cetônicos nesses fluidos (Serrenho *et al.*, 2022). A urina constitui um fluido biológico de grande eficiência para o diagnóstico da cetose em bovinos. A coleta geralmente é realizada por meio de massagem suave na região perineal e vulvar, o que estimula a micção reflexa. Após a obtenção, a análise deve ser conduzida em até 30 minutos, uma vez que, após esse período, pode ocorrer redução de até 40% na concentração dos corpos cetônicos, comprometendo a confiabilidade do resultado (Van Cleef *et al.*, 2009). Diversos métodos podem ser empregados para a detecção dessas substâncias na urina, incluindo fitas reativas, tabletes reagentes Acetest e as provas clássicas de Lestradet e Rothera (Bouda *et al.*, 2000). O diagnóstico de cetose pelo leite destaca-se principalmente pela facilidade de coleta das amostras, que pode ser realizada de forma prática durante a ordenha, sem necessidade de contenção adicional ou indução de micção, como ocorre nos testes urinários. Essa característica torna o procedimento menos estressante para o animal e mais viável em sistemas de produção com grande número de vacas. A utilização de tiras reagentes ou testes colorimétricos para detecção de β -hidroxibutirato (BHBA) no leite possibilita resultados rápidos e de fácil interpretação em ambiente de campo, o que reforça a aplicabilidade deste método como ferramenta

de monitoramento em rebanhos leiteiros (Krogh; Toft; Enevoldsen, 2011; Serrenho *et al.*, 2022).

O monitoramento regular desses biomarcadores é essencial, o momento ideal para coleta de sangue para diagnóstico de cetose é de 4 a 5 horas após a alimentação, durante o pico de BHBA sanguíneo, em vacas entre 5 e 50 dias de lactação (Oetzel, 2004). Essa abordagem garante maior acurácia no diagnóstico e no monitoramento de rebanhos, especialmente no período de transição em bovinos leiteiros, quando o risco de distúrbios metabólicos é elevado (Ha *et al.*, 2022). Estudos demonstram que bovinos com cetose clínica apresentam reduções significativas nos níveis de ALT, LDH e albumina, associadas a aumentos nos níveis de BHBA e NEFA (Ha *et al.*, 2022). Além disso, a elevação da atividade de AST e GGT tem sido fortemente correlacionada à lipidose hepática e a disfunções metabólicas (Stojević *et al.*, 2005; Mohsin *et al.*, 2022). A combinação da avaliação das enzimas hepáticas com a análise dos metabólitos sanguíneos e a utilização de testes de cetose no sangue, leite e urina proporciona maior precisão no diagnóstico, permitindo intervenções precoces que visam minimizar os impactos negativos das doenças hepáticas sobre a produtividade e o bem-estar dos bovinos.

2.4.4 Diagnóstico por Ultrassonografia Hepática

A ultrassonografia é uma ferramenta valiosa para a avaliação da morfologia hepática e a detecção de alterações estruturais, como lipidoses e fibroses. Parâmetros como profundidade do fígado, diâmetro da veia porta e textura hepática podem ser correlacionados com a presença de esteatose hepática e disfunção hepática. Esse exame permite uma avaliação não invasiva e objetiva da estrutura hepática, sendo amplamente utilizado para o diagnóstico de doenças metabólicas em bovinos leiteiros (Piazza *et al.*, 2022).

2.4.5 Metabolômica do Plasma e do Leite

A análise metabolômica tem sido empregada como uma ferramenta promissora para a identificação de biomarcadores de doenças hepáticas. Estudos indicam que metabólitos como triptofano, pirimidinas e glicerofosfolipídios apresentam alterações significativas em vacas com cetose subclínica e clínica. Especificamente,

observa-se um aumento no 5-hidroxitriptofano e reduções acentuadas em cinurenina, 3-ácido indolacético e L-triptofano no plasma, sugerindo uma desregulação no eixo intestino-fígado e possivelmente um comprometimento da função hepática. Além disso, a diminuição de fosfatidilcolinas e lisofosfatidilcolinas reflete uma capacidade prejudicada de exportação de triglicerídeos via VLDL, favorecendo o acúmulo lipídico no fígado. No leite, a redução de intermediários de purinas e pirimidinas indica uma menor eficiência no metabolismo nitrogenado e possivelmente uma redução na renovação celular hepática e mamária (Huang *et al.*, 2024). Essas alterações metabólicas podem fornecer informações relevantes sobre a resposta hepática ao estresse metabólico e auxiliar no diagnóstico precoce da disfunção hepática em bovinos leiteiros (Huang *et al.*, 2024).

2.5 TRATAMENTO DAS DOENÇAS HEPÁTICAS

O estudo das doenças hepáticas em bovinos leiteiros evoluiu significativamente ao longo das décadas, resultando no desenvolvimento de estratégias curativas e preventivas mais eficazes. Inicialmente, as terapias focavam na administração de glicose intravenosa e glicocorticoides, métodos que, embora eficazes, apresentavam limitações. Com o tempo, novas abordagens metabólicas, como o uso de propilenoglicol, agentes lipotrópicos e aditivos alimentares, como monensina e colina protegida, passaram a ser adotadas para melhorar a função hepática e reduzir o impacto metabólico negativo no período de transição.

2.5.1 Tratamentos Curativos

As primeiras terapias desenvolvidas para doenças hepáticas em bovinos leiteiros focaram na administração intravenosa de glicose hipertônica a 50%, uma técnica amplamente adotada a partir da década de 1950. Essa abordagem permite elevar rapidamente a glicemia, reduzindo a necessidade de mobilização lipídica do tecido adiposo e prevenindo a cetose clínica (Neff; Connor; Bryan, 1959). No entanto, a resposta glicêmica à infusão de glicose é transitória, exigindo terapias auxiliares para garantir a manutenção da homeostase metabólica.

A partir da década de 1970, os glicocorticoides, como dexametasona e prednisolona, passaram a ser amplamente utilizados no manejo da cetose e da lipólise

excessiva. Essas substâncias demonstraram ser eficazes ao estimular a gliconeogênese hepática e reduzir a mobilização de ácidos graxos livres, mecanismos essenciais para minimizar o risco de infiltração lipídica no fígado (Fronk; Schultz, 1979). Contudo, o uso prolongado de glicocorticóides revelou efeitos adversos, incluindo imunossupressão e resistência à insulina, o que levou à necessidade de buscar alternativas terapêuticas mais seguras e sustentáveis (Duffield *et al.*, 1998).

A década de 1980 marcou o início do uso do propilenoglicol como um agente gliconeogênico de administração oral. Diferente da glicose intravenosa, o propilenoglicol é convertido no rúmen em propionato, um substrato metabólico fundamental para a gliconeogênese hepática, garantindo um aumento sustentado da glicemia. Estudos demonstraram que a suplementação diária de 250 a 300 mL de propilenoglicol reduz significativamente as concentrações plasmáticas de β -hidroxibutirato, promovendo a recuperação do apetite e da ingestão de matéria seca (Mcart *et al.*, 2011).

Com a evolução das pesquisas na década de 1990, o conceito de agentes lipotrópicos foi introduzido como estratégia terapêutica para a esteatose hepática. O uso de colina e metionina demonstrou ser eficaz na exportação hepática de triglicerídeos na forma de VLDL, reduzindo o acúmulo de lipídios no fígado e minimizando os impactos metabólicos negativos da lactação (Bobe; Young; Beitz, 2004).

No final dos anos 1990 e início dos anos 2000, a terapia de suporte com fluidoterapia endovenosa, oral e protetores hepáticos ganhou destaque. A solução de Ringer com lactato, um fluido poliônico que se assemelha mais aos fluidos fisiológicos do que a solução de cloreto de sódio a 0,9%, passou a ser amplamente utilizada para corrigir desequilíbrios hidroeletrolíticos e melhorar a perfusão hepática, enquanto compostos hepatoprotetores, como silimarina e fosfatidilcolina, começaram a ser investigados devido ao seu potencial antioxidante e regenerativo no tecido hepático (Fronk; Schultz, 1979). A administração oral forçada de nutrientes conhecida como Drench também foi outra forma estudada como o objetivo de aumentar a concentração de cálcio no sangue, minimizar a deficiência energética, reidratar o animal e estimular a fermentação ruminal (Stokes; Goff, 2001).

2.5.2 Tratamentos Preventivos

A partir da década de 1980, as estratégias preventivas para doenças hepáticas passaram a focar na redução do impacto do balanço energético negativo. Estudos mostraram que a formulação de dietas específicas é fundamental para garantir o equilíbrio metabólico no início da lactação, favorecendo a gliconeogênese hepática e minimizando a mobilização lipídica excessiva (Duffield *et al.*, 1998).

Na década de 1990, a introdução da monensina como aditivo alimentar trouxe benefícios significativos na prevenção da cetose e da esteatose hepática. Esse ionóforo atua na modulação da fermentação ruminal, promovendo um aumento na produção de propionato e na eficiência da conversão de ácidos graxos voláteis em glicose hepática. Essas alterações reduzem a mobilização excessiva de ácidos graxos livres e minimizam o impacto do balanço energético negativo (Schultz, 1968).

Nos anos 2000, os estudos passaram a demonstrar que a suplementação de colina protegida potencializa ainda mais a função hepática e metabólica, reduzindo a incidência de cetose subclínica e otimizando a exportação de lipídios hepáticos. Vacas suplementadas com colina protegida apresentam menores concentrações plasmáticas de β -hidroxibutirato e maior estabilidade glicêmica, reduzindo a incidência de transtornos metabólicos secundários e favorecendo a produtividade e a reprodução (Sun *et al.*, 2016; Suksombat *et al.*, 2012).

A partir de estudos mais recentes, o uso concomitante de monensina e colina protegida mostrou um efeito sinérgico na prevenção das doenças hepáticas. Enquanto a colina promove a eficiente exportação de triglicerídeos hepáticos, a monensina melhora a digestibilidade da fibra e a absorção de nutrientes, garantindo menor impacto do balanço energético negativo. Além disso, a monensina reduz a queda no consumo alimentar no pós-parto, prevenindo déficits energéticos severos e garantindo maior eficiência produtiva (Bobe; Young; Beitz, 2004)

O sucesso na prevenção e no tratamento das doenças hepáticas está diretamente relacionado à integração de manejo nutricional adequado, monitoramento metabólico rigoroso e terapias direcionadas para modular o metabolismo hepático. A associação do uso racional de glicocorticóides, propilenoglicol e agentes lipotrópicos, como a colina protegida, aliada à suplementação de monensina, tem se mostrado altamente eficaz na redução da incidência de distúrbios metabólicos e na maximização da eficiência produtiva das vacas leiteiras.

2.6 A IMPORTANCIA DAS REVISÕES SISTEMATICAS

As revisões sistemáticas têm como objetivo sintetizar criticamente a literatura disponível que versa sobre uma questão científica específica, constituindo-se como uma estratégia metodológica para agregar os resultados de múltiplos estudos que abordam uma mesma hipótese ou problema de pesquisa (O'Connor; Sargeant, 2014). Até o início dos anos 2000, a presença de revisões sistemáticas nas áreas de medicina veterinária e produção animal era restrita; contudo, seu número tem aumentado de maneira expressiva nas últimas décadas (Vriezen *et al.*, 2019).

Essas revisões são empregadas para responder a diversos tipos de perguntas relacionadas à saúde animal, incluindo estimativas da carga de doenças (prevalência e incidência), identificação de fatores etiológicos e de risco, avaliação da acurácia de testes diagnósticos, bem como análise da efetividade de intervenções terapêuticas e preventivas (O'Connor; Sargeant, 2014). Embora amplamente difundidas na área da saúde humana, revisões sistemáticas que se debruçam sobre avaliações econômicas em saúde, como estudos de custo de doença, ainda são pouco frequentes na ciência veterinária. Na medicina humana, entretanto, tais investigações têm adquirido grande relevância para subsidiar a formulação de estratégias de enfrentamento de diferentes enfermidades (Clabaugh; Ward, 2008).

Diante disso, realizou-se uma revisão sistemática da literatura com o propósito de identificar os estudos que abordam tratamentos de doenças hepáticas de fundo metabólico em vacas leiteiras, no período de 2015 a 2024. Esta revisão tem por finalidade discutir esses estudos e mostrar os avanços na área de tratamentos de doenças metabólicas de fundo hepático em vacas leiteiras.

3 METODOLOGIA

O protocolo para revisões sistemáticas utilizado nesse trabalho foi desenvolvido pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*, PRISMA (Page *et al.*, 2021).

3.1 MODELO PICO

Para garantir uma abordagem metodológica robusta na formulação da questão norteadora desta revisão sistemática, utilizou-se o modelo PICO, amplamente adotado em revisões clínicas e recomendado pelas diretrizes da Cochrane Collaboration. O acrônimo PICO representa os quatro elementos essenciais para a construção de uma pergunta de pesquisa estruturada: P (População), que define o grupo de interesse; neste caso, vacas leiteiras no período de transição; I (Intervenção), que corresponde às terapias ou tratamentos avaliados; C (Comparador), que pode ser um placebo, nenhuma intervenção ou outro tratamento ativo; e O (Desfechos - Outcomes), que representa os resultados de interesse, como parâmetros bioquímicos e clínicos. Essa estrutura permite delimitar com clareza os critérios de inclusão dos estudos, orientar a estratégia de busca nas bases de dados e assegurar a reprodutibilidade da revisão (Higgins *et al.*, 2019).

3.2 CRITÉRIOS DE ELEIÇÃO

Diante da relevância clínica e produtiva das alterações hepáticas em vacas leiteiras durante o período de transição, torna-se fundamental avaliar a eficácia das intervenções terapêuticas aplicadas a esse grupo de animais. Assim, esta revisão sistemática foi desenvolvida com base na seguinte pergunta de pesquisa estruturada segundo o modelo PICO: “Em vacas leiteiras no período de transição, o uso de intervenções terapêuticas específicas é eficaz na melhora dos biomarcadores metabólicos, na função hepática e na produção de leite, quando comparado à ausência de tratamento ou a outras intervenções?”. Essa estruturação permitiu delimitar claramente a população-alvo (vacas leiteiras no período de transição), as intervenções avaliadas (propilenoglicol, glicose intravenosa, monensina, insulina e compostos lipotrópicos), os comparadores (placebo ou outros tratamentos) e os

desfechos clínicos e metabólicos considerados (níveis de BHBA, NEFA, insulina, triglicerídeos hepáticos, produção de leite e taxa de cura clínica), conforme recomendação do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Higgins *et al.*, 2019).

Nessa revisão, procurou-se incluir apenas artigos científicos de acesso aberto, uma vez que a indisponibilidade de acesso inviabilizaria a obtenção completa dos dados necessários para a análise, publicados no período entre 2015 e 2024, escritos nos idiomas Português e Inglês.

O intervalo temporal de 2015 a 2024 foi definido com o objetivo de contemplar a produção científica mais recente sobre terapias voltadas a distúrbios metabólicos e hepáticos em vacas leiteiras no período de transição. Esse recorte abrange uma década de publicações, suficiente para garantir abrangência, mas, ao mesmo tempo, assegura a inclusão de evidências alinhadas às práticas clínicas e nutricionais contemporâneas

Buscou-se por ensaios clínicos randomizados que mostrassem informações relevantes sobre o tema tratamentos de doenças hepáticas de fundo metabólico, que utilizassem metodologia intervencionista. A população alvo foi de vacas leiteiras no período de 4 semanas pré parto e 4 semanas pós-parto. Entende-se que esse período é crítico para o desenvolvimento e compreensão dos problemas hepáticos de fundo metabólico, por isso a sua escolha.

3.3 FONTES DE INFORMAÇÃO

Três bibliotecas digitais foram utilizadas como fonte para pesquisa: *Science Direct*, *Web of Science* e *Scopus*.

3.4 PESQUISA LITERÁRIA

A pesquisa literária foi concluída na data de 01 de janeiro de 2025. Utilizou-se uma lista de termos que julgados relevantes e relacionados ao tema de disfunções hepáticas em vacas leiteiras. Nas buscas realizadas na base **Web of Science** (2015–2024) foram utilizadas as combinações: “*Ketosis AND Cattle AND Fatty Liver*”, “*Steatosis AND Cattle*” e “*Ketosis AND Treatment AND Cattle*”. Na base **Scopus** (2015–2024), aplicaram-se as estratégias: “*Steatosis AND Cattle*”, “*Ketosis AND*

Cattle AND Steatosis” e *“Ketosis AND Treatment AND Cattle”*. Já na base **Science Direct** (2015–2024), empregaram-se as buscas: *“Ketosis AND Cattle AND Steatosis”* e *“Ketosis AND Treatment AND Cattle”*. O resultado da busca e a lista dos termos utilizados na pesquisa está presente na Tabela 1.

Tabela 1 - Base de dados, estratégia de busca e número de artigos selecionados

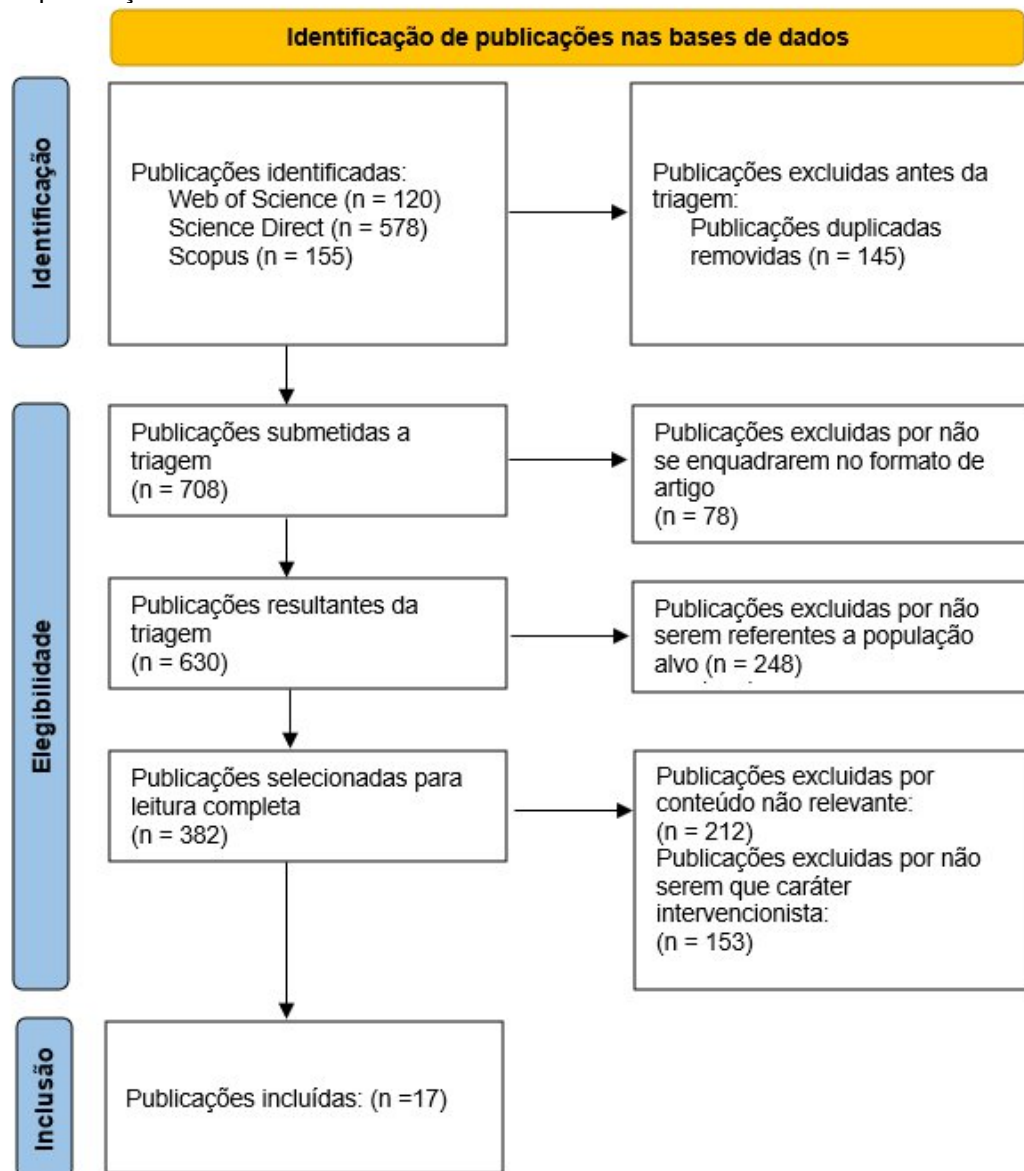
Base de dados (total de artigos)	Estratégias de busca	Artigos encontrados	Artigos selecionados
Web of Science	Ketosis AND Cattle	28	1
	AND Fatty Liver		
	Steatosis AND Cattle	14	0
Scopus	Ketosis AND Treatment	78	5
	AND Cattle		
	Steatosis AND Cattle	25	0
Science Direct	Ketosis AND Cattle	3	0
	AND Steatosis		
	Ketosis AND Treatment	127	4
	AND Cattle		
	Ketosis AND Cattle	24	1
	AND Steatosis		
	Ketosis AND Treatment	554	6
	AND Cattle		

Fonte: o autor.

3.5 SELEÇÃO DAS FONTES DE EVIDÊNCIA

Todas as referências duplicadas e artigos considerados irrelevantes foram retirados do banco de dados. O fluxograma demonstrando a busca e a triagem dos dados está representado na Figura 1. A lista dos artigos incluídos no estudo está presente na Tabela 2.

Figura 1 - Fluxograma baseado no método PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews*), mostrando o processo de escolha das publicações



Fonte: o autor.

Tabela 2 - Características dos 17 estudos que integram a amostra da revisão sistemática, segundo autor, título do artigo, ano de publicação e país de origem.

Autor	Artigo	Ano de	País
-------	--------	--------	------

		publicação	
Gohary <i>et al.</i>	Effect of administration of recombinant bovine somatotropin on health and performance of lactating dairy cows diagnosed with hyperketonemia	2021	Canadá
Schulz <i>et al.</i>	Effects of Inhibiting Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP4) in Cows with Subclinical Ketosis	2015	Alemanha
van der Drift <i>et al.</i>	Effects of a single glucocorticoid injection on propylene glycol-treated cows with clinical ketosis	2015	Holanda
Tatone <i>et al.</i>	A randomized controlled trial of dexamethasone as an adjunctive therapy to propylene glycol for treatment of hyperketonemia in postpartum dairy cattle	2016	Canadá/Estados Unidos
Mann <i>et al.</i>	The effect of different treatments for early-lactation hyperketonemia on blood β -hydroxybutyrate, plasma nonesterified fatty acids, glucose, insulin, and glucagon in dairy cattle	2017	Estados Unidos
Gordon <i>et al.</i>	Effects of a combination butaphosphan and cyanocobalamin product and insulin on ketosis resolution and milk production	2017	Canadá/Estados Unidos
Gordon <i>et al.</i>	Randomized clinical field trial on the effects of butaphosphan-cyanocobalamin and propylene glycol on ketosis resolution and milk production	2017	Canadá/Estados Unidos
Şahal <i>et al.</i>	Evaluation of the Effect of Different Doses of Butaphosphan and Cyanocobalamin Combination in Dairy Cattle with Subclinical Ketosis	2017	Turquia
Mann <i>et al.</i>	The effect of different treatments for early-lactation hyperketonemia on liver triglycerides, glycogen, and expression of key metabolic enzymes in dairy cattle	2018	Estados Unidos
Capel <i>et al.</i>	A randomized controlled trial to evaluate propylene glycol alone or in combination with dextrose as a treatment for hyperketonemia in dairy cows	2021	Estados Unidos
Elmeligy <i>et al.</i>	Role of insulin, insulin sensitivity and abomasal functions monitors in evaluation of the therapeutic regimen in ketotic dairy cattle	2021	Egito
Ha <i>et al.</i>	Therapeutic Effects of Levocarnitine or Vitamin B Complex and E With Selenium on Glycerin-Treated Dairy Cows with Clinical Ketosis	2021	Coreia do Sul
Cascone <i>et al.</i>	Subclinical Ketosis in Dairy Herds: Impact of Early Diagnosis and Treatment	2022	Itália
Denis-Robichaud <i>et al.</i>	Randomized controlled trial assessing the impact of a combined treatment of insulin glargine and propylene glycol on the resolution of hyperketonemia and milk production in postpartum dairy cows	2022	Canadá
Hubner <i>et al.</i>	A randomized controlled trial examining the effects of treatment with propylene glycol and injectable cyanocobalamin on naturally occurring	2022	Estados Unidos

	disease, milk production, and reproductive outcomes of dairy cows diagnosed with concurrent hyperketonemia and hypoglycemia		
Williamson <i>et al.</i>	Reducing milking frequency from twice to once daily as an adjunct treatment for ketosis in lactating dairy cows—A randomized controlled trial	2022	Canadá
Chirivi <i>et al.</i>	Lipolysis inhibition as a treatment of clinical ketosis	2023	Alemanha

Fonte: o autor.

4 RESULTADOS

4.1 SÍNTESE DOS RESULTADOS

Para uma melhor compreensão dos resultados, os estudos foram agrupados segundo os seguintes desfechos: níveis de BHBA, NEFA, Insulina, Triglicerídeos hepáticos (TG), Produção de leite e Taxa de cura.

Essa forma de organização visa melhor visualização dos resultados obtidos em cada estudo. Foram considerados os desfechos acima, pois representam as melhores formas de avaliação dentro do tema de doenças hepáticas no período de transição de vacas leiteiras.

Artigos que avaliaram mais de um desfecho, estão presentes repetidamente, nos seus respectivos grupos.

Tabela 3 - Estudo, população, tratamentos, critério de inclusão, dias em lactação (DEL), duração da intervenção, tempo avaliado, redução de BHBA, desvio padrão ou IC95%, resultado principal e valor de p de 7 artigos que avaliaram níveis de BHBA como desfecho

Estudo	População	Tratamentos	nº dos tratamentos	Critério de inclusão no estudo	DEL	Duração da intervenção	Tempo avaliado	Redução de BHBA (mmol/L)	Desvio padrão/ IC95%	Resultado principal	Valor de p
Chirivi <i>et al.</i> (2023)	Vacas Jersey de um rebanho, multíparas	Grupo PG: 300ml de Propilenoglicol, oral	24	BHBA plasmático > 1,2 mmol/L	2 a 21	Grupo PG: Propilenoglicol: SID (uma vez ao dia), 5 dias	Pontuais, nos dias 3, 7 e 14 após início do tratamento	1,36 (Valores médios absolutos)	±0,14	a	Grupos = <0,0001
		Grupo PGNIA: 300 ml de Propilenoglicol, oral + 24 g de Niacina oral	24			Grupo PGNIA: Propilenoglicol, SID, 5 dias + Niacina: SID, 3 dias		1,24	±0,14	ab	
		Grupo PGNIAFM: 300 ml de Propilenoglicol, oral + 24 g de Niacina, oral + 1,1 mg/kg de Flunixinina, IV	24			Grupo PGNIAFM: Propilenoglicol, SID, 5 dias + Niacina: SID, 3 dias + Flunixinina: SID, 3 dias		0,89	±0,14	b	
		Grupo HC: Vacas saudáveis (sem cetose, não tratadas)	27					0,63	±0,13	c	
Williamson <i>et al.</i> (2022)	Vacas Holandesas de um rebanho, primíparas e multíparas	Grupo ODM Primíparas: 300 ml de Propilenoglicol, oral + ordenhadas uma vez por	19	BHBA plasmático > 1,2 mmol/L	2 a 8	Grupo ODM Primíparas: Propilenoglicol, SID, 5 dias + ordenhadas uma vez por	até 21 dias após o diagnóstico	0,38	D1 IC95%: (0,8 - 1,06) a D12 (0,48 - 0,61)	a ≠ b	0,01-0,05

Mann <i>et al</i> (2017)	Vacas Holandes, múltiparas	dia, do dia (ODM 1 a 14)			dia, do dia 1 a 14)					
		Grupo TDM Primíparas: 300 ml de Propilenoglicol, oral + ordenhadas duas vezes por dia (TDM 15 a 21)	18		Grupo TDM Primíparas: Propilenoglic ol, SID, 5 dias + ordenhadas duas vezes por dia do dia 15 a 21)	-		D15 IC95%: (0,59 - 1,11) a D 21 (0,63 - 1,24)	a = b	>0,08
		Grupo ODM Múltiparas: 300 ml de Propilenoglicol, oral + ordenhadas uma vez por dia (ODM 1 a 14)	32		Grupo ODM Múltiparas: Propilenoglic ol, SID, 5 dias + ordenhadas uma vez por dia, do dia 1 a 14)	0,59		D1 IC95%:(0,89 - 1,15) a D12 (0,67 - 0,94)	a ≠ b	<0,001
		Grupo TDM Múltiparas: 300 ml de Propilenoglicol, oral + ordenhadas duas vezes por dia (TDM 15 a 21)	29		Grupo TDM Múltiparas: Propilenoglic ol, SID, 5 dias + ordenhadas duas vezes por dia, do dia 15 a 21)	0,25		D15 IC95%: (1,26 - 2,17) a D 21 (1,24 - 2,25)	a ≠ b	<0,001
		Grupo GLU: 500 ml de Glicose 50%, IV	9	BHBA plasmático ≥ 1,2 mmol/L	Grupo GLU: Glicose 50%, SID, 3 dias	11 dias, 10 análises nas primeiras 72 horas e 3 agrupadas nos dias restantes	0,28 (Valores máximo de resposta, referente aos primeiras 24 horas)	IC95%: (1,21 - 1,57) a (0,95 - 1,30)	ab	Grupos = < 0,0001
		Grupo PG: 300 ml de Propilenoglicol, oral	9		Grupo PG: Propilenoglic ol, SID, 3 dias		0,11 (Valores máximos de resposta, referente aos primeiras 24 horas)	IC95%: (1,2 - 1,55) a (1,07 - 1,47)	b	

Schulz <i>et al.</i> (2015)	Vacas Holandesas, primíparas e múltíparas	Grupo GLU+PG: 500 ml de Glicose 50%, IV + 300 ml de Propilenoglicol, oral	8	BHBA plasmático ≥ 1,2 a < 2,5 mmol/L	Pós parto, não informado	Grupo GLU+PG: Glicose 50%, SID, 3 dias + Propilenoglicol, SID, 3 dias	14 dias, análises semanais	0,51 (Valores máximos de resposta, referente aos primeiras 24 horas)	IC95%: (1,28 - 1,66) a (0,81 - 113)	a	Grupos = 0.509			
		Grupo CTRL: Sem tratamento	8					0,11 (Valores máximos de resposta, referente aos primeiras 24 horas)	IC95%: (1,23 - 1,61) a (1,3 - 1,8)	c				
	Vacas Holandesas, primíparas e múltíparas	Grupo HC-BI: 0,3 mg/kg de BI 14332, IV	6					Grupo HC-BI: BI 14332, SID, 7 dias	Grupo HC-BI primeira semana: 1,07 (Valores médios absolutos)	±0,28		a	Tempo = 0.166	
		Grupo HC-Com: Vacas cetóticas não tratadas	6						Segunda semana: 1,56	±0,31		a		
									Grupo HC-Com primeira semana: 1,15	± 0,3		a		Grupo × tempo = 0.520
									Segunda semana: 1,12	±0,32		a		
Gohary <i>et al.</i> (2015)	Vacas Holandesas de 8 rebanhos, primíparas e múltíparas	Grupo: rbST: 325 mg de Somatotrofina bovina, SC	273	BHBA plasmático ≥1,3 mmol/L	3 a 16	Grupo rbST: Duas aplicações com intervalo de 14 dias	28 dias, análises semanais após o início do tratamento	rbST: 1,4 mmol (Valores médio absolutos)	rbST IC95%: 1,3 - 1,46	a	Grupo = 0,26			
		Grupo Controle: Injeções de Placebo (não especificado)	270					Grupo Placebo: Duas aplicações com intervalo de 14 dias	Placebo: 1,3 mmol	Placebo IC95%: 1,26 - 1,42		a		
Van der	Predominante	Grupo	17	Vacas	7 e 16	Grupo	6 dias,	Valores não	Valores não	Concentraç	Não			

Drift <i>et al.</i> (2015)	mente vacas Holandesas, primíparas e múltiparas	Dexametasona: 250 ml de Propilenoglicol oral + Dexametasona 1mg/50 kg, IM		positivas para queda na ingestão de alimento, redução da produção de leite, e acetoacetato urinário		Dexametasona: Propilenoglicol, BID, 3 dias + Dexametasona: dose única	análises diárias	reportados	reportados	ões de BHBA diminuíram após o tratamento em ambos os grupos (p < 0.01)	informado
	*aproximadamente metade delas foi submetida a cesárea como parte de outro estudo	Grupo Placebo: 250 ml de Propilenoglicol oral + Placebo 1ml/50 kg, IM	14			Grupo Placebo: Propilenoglicol, BID, 3 dias + Placebo: dose unica				Foram menores no grupo tratado com dexametasona (p < 0.05)	
Sahal <i>et al.</i> (2021)	Vacas Holandesas	Grupo C0: 10 mL/100 kg PV de Solução salina	18	BHBA plasmático entre 1 a 3 mmol/L	8 a 14	Grupo C0: Solução salina, SID, 4 dias	Pontuais, no dias 0, 10 e 18 após o início do tratamento	C0 dia 0: 1,25 (Valores médios absolutos)	±0,40	a	Não informado
		Grupo C5: 5 mL/100 kg PV de Solução de cianocobalamida + butafosfana, IM	18			Grupo C5: Solução de cianocobalamida + butafosfana, SID, 4 dias		C0 dia 10: 1,11	±0,75	a	
		Grupo C10: 10 mL/100 kg PV de Solução de cianocobalamida + butafosfana, IM	17			Grupo C10: Solução de cianocobalamida + butafosfana, SID, 4 dias		C0 dia 18: 1,18	±0,88	a	
								C5 dia 0: 1,76	±0,74	a	
								C5 dia 10: 1,07	±0,85	a	
								C5 dia 18: 0,85	±0,78	a	

C10 dia 0: 2,15	±0,62	a	Entre C10 e C0 no dia 18 = < 0,05
C10 dia 10: 1,01	±0,48	a	
C10 dia 18: 0,64	±0,51	b	

Fonte: o autor.

Tabela 4 - Estudo, população, tratamentos, critério de inclusão, dias em lactação (DEL), duração da intervenção, tempo avaliado, redução de NEFA, desvio padrão ou IC95%, resultado principal e valor de p de 6 artigos que avaliaram níveis de NEFA como desfecho

Estudo	População	Tratamentos	nº dos tratamentos	Critério de inclusão no estudo	DEL	Duração da intervenção	Tempo avaliado	Redução de NEFA (mmol/L)	Desvio padrão ou IC95%	Resultado principal	Valor de p
Gohary <i>et al.</i> (2015)	Vacas Holandesas de 8 rebanhos, primíparas e multíparas	Grupo: rbST: 325 mg de Somatotrofina bovina, SC	273	BHBA plasmático ≥1,3 mmol/L	3 a 16	Grupo rbST: Duas aplicações com intervalo de 14 dias	28 dias, análises semanais após o início do tratamento	rbST: 0.50 mmol (Valores médios absolutos)	IC95%: 0.46-0.55	a	Grupos = 0,05
		Grupo Controle: Injeções de Placebo (não especificado)	270	Grupo Placebo: Duas aplicações com intervalo de 14 dias		Placebo: 0.47 mmol		IC95%: 0.43-0.52	b		
Schulz <i>et al</i> (2015)	Vacas Holandesas, primíparas e multíparas	Grupo HC-BI: 0,3 mg/kg de BI 14332, IV	6	BHBA plasmático ≥ 1,2 a < 2,5 mmol/L	Pós parto, não informado	Grupo HC-BI: BI 14332, SID, 7 dias	14 dias, análises semanais	Grupo HC-BI primeira semana: 0,53 (Valores médios absolutos)	±0,07	a	Grupos = 0,820
		Grupo HC-Com: Vacas cetóticas não tratadas	6	Segunda semana: 0,56				±0,08	a	Tempo = < 0,001	
				Grupo HC-Com primeira semana:				±0,08	a		

								referente aos primeiras 24 horas)				
		Grupo GLU+PG: 500 ml de Glicose 50%, IV + 300 ml de Propilenoglicol , oral	8			Grupo GLU+PG: Glicose 50%, SID, 3 dias + Propilenoglicol , SID, 3 dias		0,32 (Valores máximos de resposta, referente aos primeiras 24 horas)	IC95%: 0,24 - 0,44	b		
		Grupo CTRL: Sem tratamento	8					0,58 (Valores máximos de resposta, referente aos primeiras 24 horas)	IC 95%: 0,45 - 0,76	a		
Sahal <i>et al.</i> (2021)	Vacas Holandesas	Grupo C0: 10 mL/100 kg PV de Solução salina	18	BHBA plasmático entre 1 a 3 mmol/L	8 a 14	Grupo C0: Solução salina, SID, 4 dias	Pontuais, no dias 10 e 18 após o início do tratamento	Valores não reportados	Valores não reportados	Redução significativa de NEFA no grupo C10 vs. C0 após o tratamento	= < 0,05	
		Grupo C5: 5 mL/100 kg PV de Solução de cianocobalami da + butafosfana, IM	18			Grupo C5: Solução de cianocobalami da + butafosfana, SID, 4 dias				Sem diferença significativa para o grupo C5.		
		Grupo C10: 10 mL/100 kg PV de Solução de cianocobalami da + butafosfana,	17			Grupo C10: Solução de cianocobalami da + butafosfana, SID, 4 dias						

Chirivi <i>et al.</i> (2023)	Vacas Jersey, multíparas	IM									
		Grupo PG: 300ml de Propilenoglicol, oral	24	BHBA plasmático > 1,2 mmol/L	2 a 21	Grupo PG: Propilenoglicol : SID, 5 dias	Pontuais, nos dias 3, 7 e 14 após início do tratamento	0,58 (Valores médios absolutos)	0.002 (Valor médio do Erro Padrão da Média para os grupos tratados)	a	Grupo s = 0,05
		Grupo PGNIA: 300 ml de Propilenoglicol, oral + 24 g de Niacina oral	24			Grupo PGNIA: Propilenoglicol, SID, 5 dias + Niacina: SID, 3 dias		0,59	0,018 (Valor médio do Erro padrão da Média para o grupo controle)	a	
		Grupo PGNIAFM: 300 ml de Propilenoglicol, oral + 24 g de Niacina, oral + 1,1 mg/kg de Flunixinina, IV	24			Grupo PGNIAFM: Propilenoglicol, SID, 5 dias + Niacina: SID, 3 dias + Flunixinina: SID, 3 dias		0,45		b	
		Grupo HC: Vacas saudáveis (sem cetose, não tratadas)	27					0,38		c	

Fonte: o autor.

Tabela 5 - Estudo, população, tratamentos, critério de inclusão, dias em lactação (DEL), duração da intervenção, tempo avaliado, aumento de Insulina, desvio padrão ou IC95%, resultado principal e valor de p de 4 artigos que avaliaram níveis de Insulina como desfecho

Estudo	População	Tratamentos	nº dos tratamentos	Critério de inclusão no estudo	DEL	Duração da intervenção	Tempo avaliado	Aumento de Insulina (µg/mL) ou (µU/ml)	Desvio padrão ou IC95%	Resultado principal	Valor de p
--------	-----------	-------------	--------------------	--------------------------------	-----	------------------------	----------------	--	------------------------	---------------------	------------

ml)										al	
Chirivi <i>et al</i> (2023)	Vacas Jersey, multiparas	Grupo PG: 300ml de Propilenoglicol, oral	24	BHBA plasmático > 1,2 mmol/L	2 a 21	Grupo PG: Propilenoglicol: SID, 5 dias	Pontuais, nos dias 3, 7 e 14 após início do tratamento	0,14 µg/mL (Valores médios absolutos)	0,03 (Valor médio do Erro Padrão da Média para todos os grupos tratados)	b	Grupos = <0,01
		Grupo PGNIA: 300 ml de Propilenoglicol, oral + 24 g de Niacina oral	24			Grupo PGNIA: Propilenoglicol, SID, 5 dias + Niacina: SID, 3 dias		0,13 µg/mL	0,02 (Valor médio do Erro Padrão da Média para o grupo controle)	b	
		Grupo PGNIAFM: 300 ml de Propilenoglicol, oral + 24 g de Niacina, oral + 1,1 mg/kg de Flunixinina, IV	24			Grupo PGNIAFM: Propilenoglicol, SID, 5 dias + Niacina: SID, 3 dias + Flunixinina: SID, 3 dias		0,23 µg/mL		a	
		Grupo HC: Vacas saudáveis (sem cetose, não tratadas)	27					0,26 µg/mL		a	
Elmeligy <i>et al</i> (2021)	Vacas Holandesas de diferentes rebanhos, 3 a 5 anos de idade	Grupo Tratadas: 500 ml de Glicose 50% IV alternado com 500 ml de Dextrose 50%	20	BHBA plasmático 1,2 a ≥ 2,5 mmol/L	5 a 50	Grupo Tratadas: Glicose 50% alternado com Dextrose 50%, por 5 dias		Dia 0 (Pré tratamento): 1,12 µU/ml (Valores médios absolutos)	±0,26	c	Tempo = < 0,05
		300 ml de Propilenoglicol oral, por 2 dias, 150 ml de Propilenoglicol oral, por 3 dias				Propilenoglicol, BID, 2 dias; Propilenoglicol, SID, 3 dias		Dia 7: 2,43 µU/ml	± 1,8	b	
		0,04 mg/kg PV				Dexametasona, a		Dia 14: 4,54	± 1,25	a	

		de Dexametasona, IM				cada 48 horas, 3 aplicações		µU/ml			
		200 UI de Insulina, SC				Insulina a cada 48 horas, 3 aplicações					
		5 mL por 100 kg PV devitamina B12, IM				Vitamina B12, a cada 48 horas, 3 aplicações					
		15 mg/dia de Metionina+Lisin na protegidas via oral				Metionina+Lisinna protegidas via oral, por 60 dias					
Schulz <i>et al</i> (2015)	Vacas Holandesas , primíparas e múltiparas	Grupo HC-BI: 0,3 mg/kg de BI 14332, IV	6	BHBA plasmático ≥ 1,2 a < 2,5 mmol/L	Pos parto, não informado	Grupo HC-BI: BI 14332, SID, 7 dias	14 dias, análises semanais	Grupo HC-BI primeira semana: 5,78 µU/ml (Valores médios absolutos)	±1,29	a	Grupos = 0,313
		Grupo HC-Com: Vacas cetóticas não tratadas	6					Segunda semana: 8,63 µU/ml	±1,44		Tempo = 0,001
								Grupo HC-Com primeira semana: 7,17 µU/ml	±1,43	b	Grupos x tempo = 0,802
								Segunda semana: 11,21 µU/ml	±1,48		
Mann <i>et al</i> (2017)	Vacas Holandes, múltiparas	Grupo GLU: 500 ml de Glicose 50%, IV	9	BHBA plasmático ≥ 1,2 mmol/L	3 a 9	Grupo GLU: Glicose 50%, SID, 3 dias	11 dias, 10 análises nas primeiras 72 horas e 3 agrupadas nos dias restantes	10,4 µU (Valores maximos de resposta, referente aos primeiras 24 horas)	IC95%: 4,8 - 22,2	ab	Grupos = 0,002
		Grupo PG: 300 ml de Propilenoglicol,	9			Grupo PG: Propilenoglicol, SID, 3 dias		9,5 µU (Valores maximos de resposta,	IC95%: 4,2 - 21,5	ab	

Estudo	População	Tratamentos	nº dos tratamentos	Critério de inclusão no estudo	DEL	Duração da intervenção	Tempo avaliado	Triglicerídeos Hepáticos (%)	Desvio padrão ou IC95%	Valor de p
Mann <i>et al.</i> (2018)	Vacas Holandesas de um rebanho, multiparas	Grupo GLU: 500 ml de Glicose 50%, IV	8	BHBA plasmático $\geq 1,2$ mmol/L	Entre 3 e 9	Grupo GLU: Glicose 50%, SID, 3 dias	Dia 0 e Dia 4	10,6% no início vs. 11,9% no final (Valores médios absolutos entre grupos tratados)	$\pm 1,2$ no início vs. $\pm 1,3$ no final	Grupos = 0,32
		Grupo PG: 300 ml de Propilenoglicol, oral	8			Grupo PG: Propilenoglicol, SID, 3 dias				Tempo = 0,08
		Grupo GLU+PG: 500 ml de Glicose 50%, IV + 300 ml de Propilenoglicol, oral	8			Grupo GLU+PG: Glicose 50%, SID, 3 dias + Propilenoglicol, SID, 3 dias				Grupo vs Tempo = 0,43
		Grupo CTRL: Sem	8							

tratamento

Fonte: o autor.

Tabela 7 - Estudo, população, tratamentos, critério de inclusão, dias em lactação (DEL), duração da intervenção, tempo avaliado, aumento da produção de leite, desvio padrão ou IC95%, e valor de p de 11 artigos que avaliaram produção de leite como desfecho

Estudo	População	Tratamentos	nº dos tratamentos	Critério de inclusão no estudo	DEL	Duração da intervenção	Tempo avaliado	Aumento de Produção de leite (L/dia)	Desvio padrão ou IC95%	Resultado principal	Valor de p
Denis-Robichaud <i>et al.</i> (2022)	Vacas Holandesas de duas fazendas, primíparas e multíparas	Grupo INS: 200 UI de Insulina SC + 300 ml de Propilenoglicol, oral	126 tratamentos	BHBA plasmático $\geq 1,4$ mmol/L e Glicose plasmática $<2,2$ mmol/L	1 a 30, média na 16	Grupo INS: Propilenoglicol, SID, 3 dias + Insulina dose única	Diariamente, 14 dias após o início do tratamento	INS: + 3,4 (Em relação ao grupo controle)	$\pm 1,3$	INS: a	Grupos = 0,05
		Grupo PBO : 300 ml de Propilenoglicol , oral	122 controle			Grupo PBO: Propilenoglicol, SID 3 dias				PBO: b	
Capel <i>et al.</i> (2023)	Vacas Holandesas de quatro fazenda; primíparas e multíparas	Grupo PG3: 300 ml de Propilenoglicol	Grupo PG3: 121	BHBA plasmático <1.2 mmol/L	3 e 16	Grupo PG3: Propilenoglicol SID, 3 dias	Diariamente, 10 semanas, após o início do tratamento	PG3: 42,7 (Produção média diária referentes ao período avaliado)	$\pm 0,6$ kg/dia	a	Grupos = 0,9
		Grupo PG3D1: 300 ml de Propilenoglicol oral + 500ml de Dextrose 50%, IV, por 1 dia	Grupo PG3D1 : 125			Grupo PG3D1: Propilenoglicol SID, 3 dias + Dextrose SID, dose única		PG3D1: 42,4		a	
		Grupo PG3D3: 300 ml de Propilenoglicol oral + 500ml de Dextrose 50%, IV, por 3 dias	Grupo PG3D3 : 127			Grupo PG3D3: Propilenoglicol SID, 3 dias + Dextrose 3 dias		PG3D3: 42,6		a	

Mann <i>et al.</i> (2017)	Vacas Holandesas, múltiparas	500 ml Dextrose 50% IV	9	BHBA plasmático ≥1,2 mmol/L	3 a 9	SID, 3 dias	Diariamente, 4 semanas, após o início do tratamento	Aumento da produção ao longo do tempo	Não informados	Grupos = 0,89	
		300 ml Propilenoglicol oral	9					SID, 3 dias	sem diferença entre grupos	Não informados	Tempo = < 0,0001
		500 ml Dextrose + 300 ml Propilenoglicol	8					SID, 3 dias			
		Sem tratamento	8								
Schulz <i>et al.</i> (2015)	Vacas Holandesas, primíparas e múltiparas	Grupo HC-BI: 0,3 mg/kg de BI 14332, IV	6	BHBA plasmático ≥ 1,2 a < 2,5 mmol/L	Pos parto, não informado	Grupo HC-BI: BI 14332, SID, 7 dias	Diariamente, 6 semanas, após o início do tratamento	Segunda semana: 31,0 (Produção média diária referentes ao período avaliado)	± 1.7	Grupos = 0,592	
		Grupo HC-Com: Vacas cetóticas não tratadas	6					*Avaliado a partir da segunda semana de experimento	Terceira e quarta semana: 36,5	± 1.6	Tempo = 0,001
									Quinta a oitava semana: 39,1	± 1.5	Grupos x Tempo = 0,150
Gordon <i>et al.</i> (2017) - Estudo 2	Vacas Holandesas de 1 rebanho, vacas de ≥3ª lactação	Grupo INS: 100 UI Insulina de ação intermediara, SC	51	BHBA plasmático ≥ 1,2 mmol/L	3 a 16	Grupo INS: SID, por 4 dias	Diariamente, 30 dias, após o início do tratamento	Glicose <2.2 mmol/L no diagnóstico INS: +4,2	IC95%: 1.4 a 7.1	a	0,0003
		Grupo B+C: 25 ml de solução composta de 100 mg butafosfano + 50 µg	13					Grupo B+C: SID, por 4 dias	Glicose <2.2 mmol/L no diagnóstico B+C: +2,8	IC95%:0.9 a 4.7	ab

Gordon <i>et al.</i> (2017)	Vacas Holandesas de 3 rebanhos, primíparas e multíparas	cianocobalamina a por mL, SC								
		Controle: 10 ml de Solução Salina, SC	55		Controle: SID, por 4 dias		Glicose ≥2.2 mmol/L no diagnóstico INS: - 2,3	IC95%:-4. 4 a -0.3	a	0,03
							Glicose ≥2.2 mmol/L no diagnóstico B+C: +1	IC95%:-0. 9 a 2.9	ab	0,3
		Grupo B+C+PG 3D: 25 ml de solução composta de 100 mg butafosfano + 50 µg cianocobalamina a por mL, SC + 300 g Propilenoglicol, oral	176	BHBA plasmático ≥ 1,2 mmol/L	Grupo B+C+PG 3D: 25 ml de solução composta de 100 mg butafosfano + 50 µg cianocobalamina por mL, SID, 3 dias + 300 g Propilenoglicol, SID, 3 dias	Diariamente, 30 dias, após o início do tratamento	Glicose < 2,2 mmol/L, PG 5 dias vs. PG 3 dias: +3,4 kg/dia	±0,87		<0,001
		Grupo B+C+PG 5D: 25 ml de solução composta de 100 mg butafosfano + 50 µg cianocobalamina a por mL, SC + 300 g Propilenoglicol, oral	124	3 a 16	Grupo B+C+PG 5D: 25 ml de solução composta de 100 mg butafosfano + 50 µg cianocobalamina por mL, SID, 3 dias + 300 g Propilenoglicol, SID 5 dias		Glicose < 2,2 mmol/L , B+C vs. Placebo: +3,1 kg/dia	±0,94		0,01
		Grupo Placebo + PG 3D: 25 ml de solução salina + 300 g de Propilenoglicol, oral	166		Grupo Placebo + PG 3D: 25 ml de solução salina, SID, 3 dias + 300 g de Propilenoglicol, SID, 3 dias		Glicose ≥ 2,2 mmol/L, PG 5 dias vs. PG 3 dias: -1,6	±0,83		0,06

Hubner <i>et al.</i> (2021)	Vacas predomina ntemente Holandesa s de 3 rebanhos, primíparas e múltiparas	Grupo Placebo + PG 5D: 25 ml de solução salina + 300 g de Propilenoglicol, oral	128	BHBA plasmático ≥1,2 mmol/L e/ou Glicose plasmática ≤2,2 mmol/L).	Média de 6,2	Grupo Placebo + PG 5D: 25 ml de solução salina, SID 5 dias + 300 g de Propilenoglicol, SID, 5 dias	Diariamente, 20 semanas, após o o início do tratamento	Glicose ≥ 2,2 mmol/L, B+C vs. Placebo: +0,21	±0,8	0,8
		Grupo HK: 300 ml de Propilenoglicol, oral + 10 mg Vitamina B12, IM	117			Grupo HK: Propilenoglicol, SID, 5 dias + Vitamina B12, dose única		HK Primíparas vs HK Controle: +390,0 (Corrigido para 305 dias)	Não informados	0,73
		Grupo HK Controle: Sem tratamento	115					HK Multiparas vs HK Controle: - 54,0 (Corrigido para 305 dias)	Não informados	0,96
		Grupo HG: 300 ml de Propilenoglicol, oral + 10 mg Vitamina B12, IM	76			Grupo HG: Propilenoglicol, SID, 5 dias + Vitamina B12, dose única		HG Primíparas vs HG Controle: +2.187,3 (Corrigido para 305 dias)	Não informados	0,07
		Grupo HG Controle: Sem tratamento	85					HG Multipras vs HG Controle: +302,2 (Corrigido para 305 dias)	Não informados	0,25
		Grupo HKHG: 300 ml de Propilenoglicol, oral + 10 mg Vitamina B12, IM	104			Grupo HKHG: Propilenoglicol, SID, 5 dias + Vitamina B12, dose única		HKHG Primíparas vs HKHG Controle: +2.102,3 (Corrigido para 305 dias)	Não informados	0,09
		Grupo HKHG Controle: Sem tratamento	100					HKHG Multipras vs HKHG Controle: +1.563,7	Não informados	0,02

(Corrigido para 305 dias)											
Williamson <i>et al.</i> (2022)	Vacas Holandesas de um rebanho, primíparas e multíparas	Grupo ODM Primíparas: 300 ml de Propilenoglicol, oral + ordenhadas uma vez por dia, do dia (ODM 1 a 14)	19	BHBA plasmático >1,2 mmol/L	2 a 8	Grupo ODM Primíparas: Propilenoglicol, SID, 5 dias + ordenhadas uma vez por dia, do dia 1 a 14)	Diariamente, 15 semanas, após o início do tratamento	ODM produziu 7,9 L/dia a menos do que TDM (primíparas, sem. 1)	Não informados	<0,001	
		Grupo TDM Primíparas: 300 ml de Propilenoglicol, oral + ordenhadas duas vezes por dia (TDM 15 a 21)	18			Grupo TDM Primíparas: Propilenoglicol, SID, 5 dias + ordenhadas duas vezes por dia do dia 15 a 21)		ODM produziu 13,5 L/dia a menos do que TDM (2ª lactação, sem. 1)	Não informados	<0,001	
		Grupo ODM Multíparas: 300 ml de Propilenoglicol, oral ordenhadas uma vez por dia (ODM 1 a 14)	32			Grupo ODM Multíparas: Propilenoglicol, SID, 5 dias + ordenhadas uma vez por dia, do dia 1 a 14)		ODM ainda produzia 9,7 L/dia a menos após 15 semanas (≥3ª lactação)	Não informados	<0,001	
		Grupo TDM Multíparas: 300 ml de Propilenoglicol, oral + ordenhadas duas vezes por dia (TDM 15 a 21)	29			Grupo TDM Multíparas: Propilenoglicol, SID, 5 dias + ordenhadas duas vezes por dia, do dia 15 a 21)		ODM teve produção média 7,5 L/dia inferior ao TDM em 15 semanas	Não informados	não informado	
Elmeligy <i>et al.</i> (2021)	Vacas Holandesas de diferentes rebanhos,	Grupo Tratado: 500 ml de Glicose 50% IV alternado com 500 ml de	20	BHBA plasmático 1,2 - ≥ 2,5 mmol/L	5 a 50	Grupo Tratado: Glicose 50% alternado com Dextrose 50%, por 5 dias		Dia 0 (Pré tratamento): 14,25 kg/dia (Produção média diária	± 1,58	c	Tempo = <0,05

	3 a 5 anos de idade	Dextrose 50%						referente ao período avaliado)			
		300 ml de Propilenoglicol oral, por 2 dias, 150 ml de Propilenoglicol oral, por 3 dias			Propilenoglicol, BID, 2 dias; Propilenoglicol, SID, 3 dias	Pontuais, nos dias 0, 7 e 14, após o início do tratamento	Dia 7: 18 kg/dia	± 1,8	b		
		0,04 mg/kg PV de Dexametasona, IM			Dexametasona, a cada 48 horas, 3 aplicações		Dia 14: 24,38 kg/dia	± 1,25	a		
		200 UI de Insulina, SC			Insulina a cada 48 horas, 3 aplicações						
		5 mL por 100 kg PV devitamina B12, IM			Vitamina B12, a cada 48 horas, 3 aplicações						
		15 mg/dia de Metionina+Lisin na protegidas via oral			Metionina+Lisinna protegidas via oral, por 60 dias						
Gohary <i>et al.</i> (2015)	Vacas Holandesas de 8 rebanhos, prmpiparas e múltiparas	Grupo: rbST: 325 mg de Somatotrofina bovina, SC	273	BHBA plasmático ≥1,3 mmol/L	3 a 16	Grupo rbST: Duas aplicações com intervalo de 14 dias	Diariamente, 98 dias, após o início do tratamento	rbST: + 0,5 L/dia (Em relação ao grupo controle)	Não informados	rbST: a	Grupos = 0,36
		Grupo Controle: Inejções de Placebo (não especificado)	270			Grupo Placebo: Duas aplicações com intervalo de 14 dias				Placebo: a	Tempo = 0,50 a 0,84
Sahal <i>et al.</i> (2021)	Vacas Holandesas	Grupo C0: 10 mL/100 kg PV de Solução salina	18	BHBA plasmático entre 1 a 3 mmol/L	8 a 14	Grupo C0: Solução salina, SID, 4 dias	Diariamente, 30 dias após início do tratamento	C0: 640,8 (Valor total acumulado)	± 201,2	b	não informado
		Grupo C5: 5 mL/100 kg PV	18			Grupo C5: Solução de		C5: 863,2 (Valor total acumulado)	± 201,2	a	< 0,0096

de Solução de cianocobalamida + butafosfana, IM											
Grupo C10: 10 mL/100 kg PV de Solução de cianocobalamida + butafosfana, IM	17										
cianocobalamida + butafosfana, SID, 4 dias											
Grupo C10: Solução de cianocobalamida + butafosfana, SID, 4 dias											
								C10: 779,9 (calor total acumulado)	± 235,0	a	< 0,05

Fonte: o autor.

Tabela 8 - Estudo, população, tratamentos, critério de inclusão, dias em lactação (DEL), duração da intervenção, tempo avaliado, doença avaliada, critério de cura, desfecho avaliado e resultado principal de 12 artigos que avaliaram taxa de cura como desfecho

Estudo	População	Tratamentos	nº dos tratamentos	Critério de inclusão	DEL	Duração da intervenção	Tempo avaliado	Doença avaliada	Critério de cura	Desfecho avaliado	Resultado principal
Denis-Robichaud <i>et al.</i> (2022)	Vacas Holandesas de duas fazendas, primíparas e múltiparas	Grupo INS: 200 UI de Insulina SC + 300 ml de Propilenoglicol, oral	126	BHBA plasmático $\geq$ 1,4 mmol/L e Glicose plasmática $< 2,2$ mmol/L	1 a 30, mediana 16	Grupo INS: Propilenoglicol, SID, 3 dias + Insulina dose única	A cada 2 dias, até 14 dias após o início do tratamento	Cetose Subclínica + hipoglicemia	BHBA plasmático $< 1,4$ mmol/L	Tempo até resolução (método estatístico de análise de sobrevivência de Kaplan-Meier)	Tratamento acelerou a recuperação em primíparas, HR = 4,1 (p = 0,01); sem efeito em múltiparas
		Grupo PBO : 300 ml de Propilenoglicol, oral	122			Grupo PBO: Propilenoglicol, SID 3 dias					
Tatone <i>et al.</i> (2016)	Predominante vacas Holandesas de 4 rebanhos; primíparas e múltiparas	Grupo Dexametasona: 300 ml de Propilenoglicol oral + 20 mg de Dexametasona, IM	255	BHBA plasmático $\geq$ 1,2 mmol/L	3 a 16	Grupo Dexametasona: Propilenoglicol: SID, 4 dias + Dexametasona, dose única	Pontuais, nos dias 7 e 14 após o início do tratamento	Cetose Subclínica	BHBA plasmático $< 1,2$ mmol/L	Odds de cura na 1ª e 2ª semana	Semana 1: OR = 0,82; p > 0,05; efeito modesto e sem impacto estatístico detectável)

Capel <i>et al.</i> (2023)	Vacas Holandesas de quatro fazenda; primíparas e multíparas	Grupo Placebo: 300 ml de Propilenoglicol oral + 10 ml de Placebo	254	BHBA plasmático <1,2 mmol/L	3 a 16	Grupo Placebo: Propilenoglicol: SID, 4 dias	Pontuais, nos dias 7 e 14 após o início do tratamento	Cetose Subclínica	BHBA plasmático < 1,2 mmol/L	Taxa de cura (1ª e 2ª semana)	Semana 2: OR = 0,54 (semana 2); p = 0,007; efeito maior em vacas com BHBA inicial mais alto
		Grupo PG3: 300 ml de Propilenoglicol, oral	121			Grupo PG3: Propilenoglicol SID, 3 dias					Não houve diferença significativa entre os grupos na resolução da hipercetonemia em 1 ou 2 semanas (p = 0,3 em ambos os modelos).
		Grupo PG3D1: 300 ml de Propilenoglicol oral + 500ml de Dextrose 50%, IV, por 1 dia	125			Grupo PG3D1: Propilenoglicol SID, 3 dias + Dextrose SID, dose única					
Cascone <i>et al.</i> (2022)	Vacas Holandesas, Pardo suíço, Jersey, Simental e mestiças de	Grupo PG3D3: 300 ml de Propilenoglicol oral + 500ml de Dextrose 50%, IV, por 3 dias	127	BHBA no leite > 0,10 mmol/L	1 a 30	Grupo PG3D3: Propilenoglicol SID, 3 dias + Dextrose 3 dias	Até 15 dias após início do tratamento	Cetose subclínica	BHBA plasmático < 0,10 mmol/L	Taxa de cura	67,85% curadas com PG; cura significativamente maior em 1-9 DIM (p = < 0,05)
		Grupo SCK positiva: 400 g de Propilenoglicol oral	1.100			Grupo SCK positiva: Propilenoglicol, SID, 5 dias. Tratamento					

	22 fazendas, primíparas e múltiparas	Grupo SCK negativa: Não tratadas	488			repetido em casos de não cura					
Van der Drift <i>et al.</i> (2015)	Predominante vacas Holandesas, primíparas e múltiparas	Grupo Dexametasona: 250 ml de Propilenoglicol oral + Dexametasona 1mg/50 kg, IM	17	Vacas positivas para queda na ingestão de alimento, redução da produção de leite, e acetoacetato urinário	7 e 16	Grupo Dexametasona: Propilenoglicol, BID, 3 dias + Dexametasona: dose única	Diárias, 6 dias após o início do tratamento	Cetose Clínica	Não definido no estudo. Avaliação baseada em marcadores metabólicos e recorrência clínica.	Recorrência clínica	Glicocorticoide (dexametasona) não reduziu recorrência da cetose nem melhorou desfechos clínicos comparado ao PG isolado (p = 0,06)
	*aproximadamente metade dos animais foi submetida a cirurgia de cesareana como parte de outro estudo	Grupo Placebo: 250 ml de Propilenoglicol oral + Placebo 1ml/50 kg, IM	14			Grupo Placebo: Propilenoglicol, BID, 3 dias + Placebo: dose única					
Chirivi <i>et al.</i> (2023)	Vacas Jersey de um rebanho, múltiparas	Grupo PG: 300ml de Propilenoglicol, oral	24	BHBA plasmático > 1,2 mmol/L	2 a 21	Grupo PG: Propilenoglicol: SID, 5 dias	Pontuais, nos dias 3, 7 e 14 após início do tratamento	Cetose Clínica	BHBA plasmático < 1,2 mmol/L	Taxa de cura aos dias 3, 7 e 14	PGNIAFM resultou em maior taxa de cura (normocetonemia: BHB <1,2 mmol/L), alcançando 87,5% no dia 7 e 91,7% no dia 14.

Gordon <i>et al.</i> (2017) - Estudo 1	Vacas Holandesas de 1 rebanho, primíparas e múltiparas	Grupo PGNIA: 300 ml de Propilenoglic ol, oral + 24 g de Niacina oral	24	BHBA plasmático $\geq$ 1,2 mmol/L	3 a 16	Grupo PGNIA: SID, 5 dias + Niacina: SID, 3 dias	Pontuais, nos dias 7 e 14 após o início do tratament o	Cetose Subclínic a	BHBA plasmátic o < 1,2 mmol/L	Taxa de cura na 1ª e 2ª semana; manutenção; distribuição por faixa	No dia 7, a chance de cura foi significativamen te maior em relação ao PG isolado (OR = 1,5; IC 95%: 1,03-2,17; p = 0,02)
		Grupo PGNIAFM: 300 ml de Propilenoglic ol, oral + 24 g de Niacina, oral + 1,1 mg/kg de Flunixinina, IV	24			Grupo PGNIAFM: SID, 5 dias + Niacina: SID, 3 dias + Flunixinina: SID, 3 dias					Houve também redução mais rápida de BHB e NEFA, além de melhora nos marcadores inflamatórios e glicemia, indicando benefício clínico e metabólico ampliado.
		Grupo HC: Vacas saudáveis (sem cetose, não tratadas)	27								
		Grupo INS: 100 UI Insulina de ação intermediara, SC	304			Grupo INS: SID, por 4 dias					Insulina não aumentou a taxa de cura (42% vs 38%, p = 0,8) nem a manutenção da cura (RR = 1,0; p = 0,1)
		Controle: 10 ml de Solução Salina, SC	316			Controle: SID, por 4 dias					

Gordon <i>et al.</i> (2017) - Estudo 2	Vacas Holandesas de 1 rebanho, vacas de $\geq 3^a$ lactação	Grupo INS: 100 UI Insulina de ação intermediara, SC	96	BHBA plasmático $\geq$ 1,2 mmol/L	3 a 16	Grupo INS: SID, por 4 dias	BHBA plasmático $< 1,2$ mmol/L	Taxa de cura na 1ª e 2ª semana; manutenção	Grupo (B+C) não aumentou a taxa de cura geral da cetose subclínica 7 dias após o tratamento (30% vs 28%) , $p = 0,2$), mas foi eficaz em vacas com glicose $< 2,2$ mmol/L,
		Grupo B+C: 25 ml de solução composta de 100 mg butafosfano + 50 µg cianocobala mina por mL, SC	95			Grupo B+C: SID, por 4 dias			que apresentaram duas vezes mais chance de cura (RR = 2,1; $p = 0,02$). Grupo INS (32%) e Grupo INS+B+C (40%) não tiveram efeito significativo sobre a cura na semana 1 ($p \geq$ 0,8). A manutenção da cura na semana 2 também não foi influenciada por nenhum dos tratamentos.
		Grupo INS +B+C: 100 UI Insulina de ação intermediara, SC + 25 ml de solução composta de 100 mg	90			Grupo INS+B+C: SID, por 4 dias			

Gordon <i>et al.</i> (2020)	Vacas Holandesas de 9 rebanhos, primíparas e múltiparas	butafosfano + 50 µg cianocobala mina por mL, SC									
		Controle: 10 ml de Solução Salina, SC	99			Controle: SID, por 4 dias					
		Grupo B+C+PG 3D: 25 ml de solução composta de 100 mg butafosfano + 50 µg cianocobala mina por mL, SC + 300 g Propilenoglic ol, oral	176	BHBA plasmático ≥ 1,2 mmol/L		Grupo B+C+PG 3D: butafosfano + cianocobala mina, SID, 3 dias + Propilenoglic ol, SID, 3 dias	Pontuais, nos dias 7 e 14 após o início do tratament o	Cetose Subclínic a	BHBA plasmátic o < 1,2 mmol/L	Taxa de cura na 1ª e 2ª semana; manutenção	B+C não aumentou a taxa de cura geral (<i>p</i> = 0,5); sem interação com o nível de glicose sérico ou com PG (<i>p</i> = 0,2).
		Grupo B+C+PG 5D: 25 ml de solução composta de 100 mg butafosfano + 50 µg cianocobala mina por mL, SC + 300 g Propilenoglic ol, oral	124		3 a 16	Grupo B+C+PG 5D: butafosfano + cianocobala mina, SID, 3 dias + Propilenoglic ol, SID 5 dias					Em vacas com BHB > 2,4, PG 5d aumentou a cura (30% vs 18%, RR = 1,7; <i>p</i> < 0,001).
		Grupo Placebo + PG 3D: 25 ml de solução salina + 300	166			Grupo Placebo + PG 3D: Solução salina, SID, 3 dias +					Nenhum tratamento influenciou a manutenção da cura (<i>p</i> = 0,2- 0,9).

Ha <i>et al.</i> (2022)	Vacas Holandesas de um rebanho, primíparas e múltiparas	g de Propilenoglic ol, oral	128	BHBA plasmático ≥3,0 mmol/L	de 0 a 21 (não especif icado)	Propilenoglic ol, SID, 3 dias	Pontuais, nos dias 4 e 6 após o início dos tratament os	Cetose Clínica	BHBA plasmátic o < 1.2 mmol/L + ausência de sinais clínicos	Classificação de cetose no dia 4 e 6	Vacas com glicemia <2,2 mmol/L no momento da inclusão apresentaram menor chance de cura (RR = 0,7; p = 0,03)
		Grupo Placebo + PG 5D: 25 ml de solução salina + 300 g de Propilenoglic ol, oral				Grupo Placebo + PG 5D: Solução salina, SID 5 dias + Propilenoglic ol, SID, 5 dias					O grupo combinado (L- carn + vit B+E+Se) teve 100% de cura clínica no dia 4 e 83,3% normocetonêmi cas no dia 6.
		Grupo C+G: 300 ml de Glicerina, oral + 10 g de L- carnitina, IV no D1; 3g no D2-D4, IV				Grupo C+G: Glicerina, SID, 5 dias + L-carnitina, SID, 4 dias					Outros grupos tiveram recidiva ou persistência. Houve efeito significativo do tempo (p < 0,001) e da interação grupo × tempo (p < 0,001), porem grupo isolado não (p = 0,081)
		Grupo VEBES+G: 300 ml de Glicerina, oral + Multivitamini co, IM*	6			Grupo VEBES+G: Glicerina, SID, 5 dias + Multivitaminic o, SID, 4 dias					
		Grupo VEBES+G+ C: 300 ml de Glicerina, oral + Multivitamini co, IM* + 10 g de L-				Grupo VEBES+G+C : Glicerina, SID, 5 dias + Multivitaminic o, SID, 4 dias + L-carnitina, SID, 4 dias					

Hubner <i>et al.</i> (2021)	Vacas predominant emente Holandesas de 3 rebanhos, primíparas e múltiparas	carnitina, IV no D1; 3g no D2-D4, IV * dose não especificada									
		Grupo HK: 300 ml de Propilenoglic ol, oral + 10 mg Vitamina B12, IM	117	BHBA plasmático ≥1,2 mmol/L e/ou Glicose plasmática ≤2,2 mmol/L).	Média de 6,2	Grupo HK: Propilenoglic ol, SID, 5 dias + Vitamina B12, dose única	Pontual, no dia 7 após o início do tratament o	Cetose Subclínic a	Redução na incidênci a de doenças clínicas e aumento na produção de leite	Níveis de BHBA no dia 7	O tratamento com propilenoglicol e vitamina B12 reduziu a incidência de cetose clínica em vacas hipoglicêmicas (Grupo HG) (HG 2,6% vs. HG-controle: 11,8%; p = 0,04)
		Grupo HK Controle: Sem tratamento	115								Nenhum benefício foi observado em vacas do Grupo HK e HKHG(P > 0,10).
		Grupo HG: 300 ml de Propilenoglic ol, oral + 10 mg Vitamina B12, IM	76			Grupo HG: Propilenoglic ol, SID, 5 dias + Vitamina B12, dose única					
		Grupo HG Controle: Sem tratamento	85								
		Grupo HKHG: 300 ml de Propilenoglic	104			Grupo HKHG: Propilenoglic ol, SID, 5					

Williamson <i>et al.</i> (2022)	Vacas Holandesas de um rebanho, primíparas e multíparas	ol, oral + 10 mg Vitamina B12, IM				dias + Vitamina B12, dose única				
		Grupo HKHG Controle: Sem tratamento	100							
		Grupo ODM Primíparas: 300 ml de Propilenoglic ol, oral + ordenhadas uma vez por dia, do dia (ODM 1 a 14)	19	BHBA plasmático > 1,2 mmol/L	2 a 8	Grupo ODM Primíparas: Propilenoglic ol, SID, 5 dias + ordenhadas uma vez por dia, do dia 1 a 14)	até 21 dias após o diagnósti co	Cetose Subclínica	BHBA plasmático < 1,2 mmol/L	Taxa de cura e manutenção
		Grupo TDM Primíparas: 300 ml de Propilenoglic ol, oral + ordenhadas duas vezes por dia (TDM 15 a 21)	18			Grupo TDM Primíparas: Propilenoglic ol, SID, 5 dias + ordenhadas duas vezes por dia do dia 15 a 21)				O ODM não apenas promov eu maior cura no período inicial de 2 a 21 dias ($p < 0,01$ em primíparas; $p \leq 0,05$ em multíparas), mas também reduziu significativamen te a recorrência,
		Grupo ODM Multíparas: 300 ml de Propilenoglic ol, oral ordenhadas uma vez por dia (ODM 1 a 14)	32			Grupo ODM Multíparas: Propilenoglic ol, SID, 5 dias + ordenhadas uma vez por dia, do dia 1 a 14)				como evidenciado pela menor necessidade de retratamentos com PG ($p =$ 0,02 a $p = 0,04$)

Grupo TDM
Multíparas:
300 ml de
Propilenoglic
ol, oral +
ordenhadas
duas vezes
por dia (TDM
15 a 21)

29

Grupo TDM
Multíparas:
Propilenoglic
ol, SID, 5
dias +
ordenhadas
duas vezes
por dia, do
dia 15 a 21)

Fonte: o autor.

4.2 ANÁLISE DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada utilizando a ferramenta RoB 2.0 adaptada da Cochrane Collaboration para ensaios clínicos randomizados (Sterne *et al.*, 2019). Foram considerados cinco domínios de viés: vieses decorrentes do processo de randomização, vieses decorrentes de desvios das intenções pretendidas, vieses decorrentes de dados incompletos, vieses decorrentes da mensuração do desfecho, vieses na descrição dos resultados e uma análise global do risco de viés. Cada domínio foi classificado como de baixo ou alto risco, ou algumas preocupações. A classificação geral foi atribuída conforme o número e a gravidade dos domínios com risco elevado.

A maioria dos problemas metodológicos observados decorreu da ausência de informações claras sobre os processos de randomização dos animais e de cegamento dos colaboradores responsáveis pela administração dos tratamentos e coleta de dados. Essas omissões comprometem a avaliação do risco de viés, levando à classificação de algumas preocupações em diversos estudos.

As análises foram feitas de forma individual, para cada desfecho analisado.

Figura 2 - Análise de viés dos estudos referentes ao desfecho, níveis de BHBA



Fonte: o autor.

Figura 3 - Análise de viés dos estudos referentes ao desfecho, níveis de NEFA
Porcentagens por domínios



Fonte: o autor.

Figura 4 - Análise de viés dos estudos referentes ao desfecho, níveis de Insulina
Porcentagens por domínio



Fonte: o autor.

Figura 5 - Análise de viés dos estudos referentes ao desfecho, níveis de triglicerídeos hepáticos
Porcentagens por domínios



Fonte: o autor.

Figura 6 - Análise de viés dos estudos referentes ao desfecho, produção de leite
Porcentagens por domínio



Fonte: o autor.

Figura 7 - Análise de viés dos estudos referentes ao desfecho, taxa de cura
Porcentagens por domínio



Fonte: o autor.

5 DISCUSSÃO

5.1 ANALISANDO BHBA

A utilização de gliconeogênicos como propilenoglicol permanece como estratégia central no manejo da cetose, promovendo reduções rápidas de BHBA nas primeiras 24 a 48 horas após o tratamento. Esse efeito imediato confirma a eficácia da substância em fornecer substrato para gliconeogênese hepática. Contudo, o impacto tende a ser transitório, como demonstrado em diferentes ensaios, reforçando que o propilenoglicol atua mais como um agente de alívio agudo do que como solução de longo prazo (Chirivi *et al.*, 2023; Mann *et al.*, 2017).

As combinações terapêuticas parecem potencializar a resposta. A associação de propilenoglicol à glicose intravenosa resultou em reduções mais acentuadas de BHBA no período inicial, indicando sinergia entre o fornecimento rápido de glicose e o aporte contínuo de propilenoglicol (Mann *et al.*, 2017). De modo semelhante, a adição de niacina e flunixinina ao propilenoglicol levou a níveis de BHBA próximos aos de vacas saudáveis, sugerindo que a eficácia não decorre apenas do fornecimento de precursores de glicose, mas também da inibição da lipólise e do controle da inflamação (Chirivi *et al.*, 2023). Esses achados apontam que a cetose, sendo multifatorial, responde melhor a intervenções que atuam em diferentes frentes fisiopatológicas.

O uso de hormônios apresentou resultados contrastantes. A administração de rbST não reduziu as concentrações de BHBA e, em alguns casos, até aumentou a mobilização lipídica, o que pode agravar a sobrecarga hepática (Gohary *et al.*, 2015). Em contrapartida, a associação de glicocorticoides ao propilenoglicol reduziu o BHBA, provavelmente pela estimulação da gliconeogênese e pelo redirecionamento da utilização periférica de glicose (Van der Drift *et al.*, 2015).

Entre os moduladores metabólicos, a inibição da DPP4 não mostrou efeito sobre BHBA, evidenciando que vias terapêuticas promissoras em humanos podem não ter relevância fisiológica em ruminantes (Schulz *et al.*, 2015). Em contraste, a combinação de butafosfano e cianocobalamina reduziu de forma significativa as concentrações de BHBA em vacas com cetose subclínica, sobretudo em doses mais altas, possivelmente por melhorar a função hepática e otimizar o metabolismo energético (Sahal *et al.*, 2021).

Por fim, ajustes de manejo também demonstraram influência sobre o BHBA. A redução temporária da frequência de ordenha promoveu quedas mais acentuadas de BHBA, provavelmente pela menor demanda gliconeogênica para a síntese de lactose (Williamson *et al.*, 2022). Essa observação reforça que fatores de manejo produtivo podem interagir com a resposta terapêutica e devem ser considerados como parte do protocolo de tratamento.

Em síntese, a análise por tipo de intervenção mostra que terapias isoladas tendem a apresentar efeito curto e limitado, enquanto combinações farmacológicas ou ajustes de manejo promovem respostas mais consistentes. Ainda assim, a escolha da estratégia deve considerar custos, riscos colaterais e aplicabilidade prática no rebanho, sendo necessária maior padronização de protocolos e avaliação de impacto em longo prazo.

5.2 ANALISANDO NEFA

A análise integrada dos estudos evidencia que as intervenções terapêuticas apresentam efeitos distintos sobre as concentrações plasmáticas de ácidos graxos não esterificados, refletindo mecanismos fisiológicos específicos.

Os tratamentos clássicos com substratos gliconeogênicos mostraram efeitos imediatos, mas de curta duração. A infusão de glicose reduziu NEFA de forma aguda e aumentou insulina nas primeiras horas após o tratamento (Mann *et al.*, 2017). Esse efeito é consistente com o mecanismo fisiológico já descrito em que a insulina promove supressão da lipólise por inibição da lipase hormônio-sensível (Grummer, 1993; Drackley, 1999), embora os autores não tenham discutido esse ponto explicitamente. Já o propilenoglicol apresentou efeito mais discreto quando utilizado isoladamente, mas, ao ser combinado com glicose, intensificou a supressão lipolítica, demonstrando sinergia entre o pico insulinêmico imediato e o fornecimento contínuo de precursores gliconeogênicos (Mann *et al.*, 2017; Grummer, 1993; Drackley, 1999).

Estratégias mais complexas, que incluíram o bloqueio da lipólise e da inflamação, mostraram resultados mais robustos. O protocolo que associou propilenoglicol, niacina e flunixinina reduziu de forma mais consistente as concentrações de NEFA, indicando que a melhora clínica não depende apenas da correção do déficit energético, mas também da modulação da resposta inflamatória, que contribui para a ativação sustentada da lipólise (Chirivi *et al.*, 2023). Essa

abordagem multifatorial evidencia que a inibição simultânea das vias principais e inflamatórias da lipólise potencializa a recuperação metabólica em vacas com cetose clínica.

Por outro lado, intervenções hormonais tiveram resultados divergentes. O uso de somatotropina recombinante (rbST) promoveu elevação discreta, de NEFA, refletindo maior mobilização lipídica em um momento no qual o fígado já se encontra sobrecarregado, o que pode comprometer a recuperação da homeostase energética (Gohary *et al.*, 2015). Em contraste, a associação de glicocorticoide ao propilenoglicol não impactou significativamente os níveis de NEFA, sugerindo que a melhora metabólica observada nesse protocolo decorre mais do favorecimento da gliconeogênese do que de efeito direto sobre a lipólise (Van der Drift *et al.*, 2015).

O uso de moduladores metabólicos também se mostrou promissor. A inibição da DPP-4 reduziu as concentrações de NEFA em vacas com cetose subclínica, provavelmente pela melhora da sensibilidade à insulina, ainda que sem efeito sobre BHBA (Schulz *et al.*, 2015). De forma semelhante, o tratamento com butafosfano e cianocobalamina, sobretudo na dose mais elevada, resultou em reduções significativas de NEFA, acompanhadas de melhora de parâmetros hepáticos, indicando papel adjuvante desses compostos na proteção contra lipotoxicidade (Sahal *et al.*, 2017).

5.3 ANALISANDO INSULINA

A resposta insulínica às diferentes estratégias terapêuticas avaliadas nos estudos demonstra que a regulação da glicemia em vacas cetóticas não depende apenas do fornecimento de substratos energéticos, mas também da capacidade de estimular vias hormonais capazes de suprimir a lipólise e favorecer a captação de glicose pelos tecidos.

Os gliconeogênicos clássicos foram eficazes em induzir elevações rápidas de insulina. Mann *et al.* (2017) observaram que a combinação de glicose intravenosa e propilenoglicol resultou nos maiores aumentos de insulina e nas reduções mais pronunciadas de NEFA e BHBA nas primeiras horas após o tratamento, em comparação às terapias isoladas. Esses achados são consistentes com a fisiologia descrita por Grummer (1993) e Drackley (1999), segundo a qual concentrações mais elevadas de insulina reduzem a mobilização de ácidos graxos e atenuam a oxidação

lipídica hepática. Assim, pode-se interpretar que a glicose intravenosa fornece um pico imediato de insulina, enquanto o propilenoglicol sustenta a oferta de substrato gliconeogênico, criando um efeito complementar capaz de favorecer temporariamente o balanço.

Abordagens que atuaram além da gliconeogênese também mostraram resultados promissores. Chirivi *et al.* (2023) observaram que a inclusão de flunixinina ao protocolo com propilenoglicol e niacina resultou nos maiores níveis de insulina entre os grupos tratados, próximos aos observados em vacas saudáveis. Esse achado sugere que a modulação da inflamação sistêmica pode restaurar a sensibilidade à insulina em tecidos periféricos, potencializando os efeitos do propilenoglicol e da niacina (Drackley, 1999). Assim, a recuperação metabólica em vacas cetóticas parece depender não apenas do fornecimento de substratos, mas também do controle do ambiente inflamatório que perpetua a resistência à insulina.

O estudo de Elmeligy *et al.* (2021) reforça essa perspectiva, ao demonstrar que protocolos combinados; envolvendo glicose, propilenoglicol, dexametasona, insulina exógena e aminoácidos protegidos; foram capazes de elevar insulina de maneira progressiva ao longo de 14 dias. A administração de glicocorticoides em vacas leiteiras aumenta de forma significativa a glicemia, acompanhada por mudanças na atividade de enzimas hepáticas ligadas à gliconeogênese (Butler; Elliot, 1970). Esse efeito ajuda a explicar por que esses hormônios podem contribuir para elevar a disponibilidade de glicose e favorecer, indiretamente, a ação da insulina. Ainda que algumas terapias tenham mostrado efeito positivo, a diversidade de combinações testadas nesse ensaio evidencia a ausência de consenso sobre o regime ideal, bem como a dificuldade de isolar o impacto de cada componente.

Por outro lado, nem todas as tentativas de manipulação hormonal foram eficazes. Schulz *et al.* (2015), ao testar a inibição da DPP-4, não observaram incremento significativo da insulina em vacas cetóticas. Apesar de essa estratégia ser útil em humanos para prolongar a ação das incretinas, sua aplicabilidade em ruminantes parece limitada, possivelmente pela predominância da gliconeogênese a partir de precursores não glicídicos, como o propionato (Drackley, 1999).

Em conjunto, esses achados reforçam que a recuperação da função insulínica em vacas com cetose exige mais do que o fornecimento de glicose. Estratégias eficazes envolvem a combinação de gliconeogênicos de ação rápida e sustentada, aliados à modulação da inflamação e da resistência periférica. Entretanto, a

variabilidade dos protocolos e a ausência de padronização metodológica limitam a extrapolação prática dos resultados.

5.4 ANALISANDO TRIGLICERÍDEOS HEPÁTICOS

Os resultados disponíveis indicam que os tratamentos clássicos para hipercetonemia; glicose intravenosa, propilenoglicol oral ou a associação de ambos; não exerceram impacto significativo sobre a concentração de triglicerídeos hepáticos em vacas no início da lactação (Mann *et al.*, 2018). Embora esses protocolos sejam eficazes para reduzir cetonemia e modular parâmetros plasmáticos como BHBA, NEFA e insulina, sua ação não foi suficiente para reverter ou impedir o acúmulo lipídico no fígado em curto prazo.

Na prática, isso reforça que a deposição hepática de gordura é um processo multifatorial, sustentado pela lipólise periférica intensa e pela limitada capacidade de exportação de triglicerídeos na forma de VLDL (Grummer, 1993; Drackley, 1999). O fato de os níveis de triglicerídeos terem aumentado levemente em todos os grupos, inclusive controles, sugere que, mesmo com suporte gliconeogênico, o fígado permanece exposto a um fluxo excessivo de ácidos graxos durante a primeira semana pós-parto. Assim, o tratamento da cetose clínica corrige a hipercetonemia, mas não elimina o risco de esteatose hepática.

Em termos clínicos, isso evidencia que a abordagem terapêutica da hipercetonemia deve ser acompanhada de estratégias preventivas mais amplas, voltadas a reduzir a mobilização de gordura corporal (como manejo nutricional no pré-parto e controle de escore de condição corporal). O tratamento com glicose ou propilenoglicol não substitui tais medidas, pois, embora aliviem a cetonemia, não evitam a progressão para acúmulo hepático de lipídios.

Finalmente, deve-se destacar a limitação metodológica do estudo, que envolveu apenas oito animais por grupo e avaliou o fígado em apenas dois momentos (pré e pós-tratamento). Essa configuração reduz a sensibilidade para detectar diferenças sutis entre os tratamentos e pode ter subestimado potenciais efeitos positivos. Ensaios com maior número de animais, doses diferenciadas e acompanhamento mais prolongado são necessários para esclarecer se regimes alternativos podem impactar de forma significativa a deposição hepática de triglicerídeos.

5.5 ANALISANDO PRODUÇÃO DE LEITE

A análise integrada dos ensaios clínicos evidencia que a produção de leite em vacas cetóticas responde de maneira variável às diferentes intervenções, dependendo tanto do tipo de tratamento quanto do estado metabólico inicial dos animais.

Os tratamentos gliconeogênicos clássicos, como o propilenoglicol e a dextrose, demonstraram impacto limitado sobre a produção média de leite. Em ensaios com acompanhamento prolongado, a adição de dextrose ao propilenoglicol não resultou em ganhos produtivos em nível de rebanho, ainda que tenha acelerado a redução de BHBA no curto prazo (Capel *et al.*, 2023; Mann *et al.*, 2017). Esse contraste reforça que a melhora metabólica aguda não necessariamente se traduz em maior produção de leite, especialmente quando vacas são incluídas em diferentes estágios de lactação e com distintas severidades de hipercetonemia.

As combinações que incorporaram cofatores vitamínicos apresentaram respostas mais promissoras. O uso de butafosfano e cianocobalamina, isolados ou em conjunto com propilenoglicol, resultou em aumentos significativos de produção em vacas com hipoglicemia concomitante, mas não em normoglicêmicas (Gordon *et al.*, 2017; Sahal *et al.*, 2017). Resultados semelhantes foram observados com a suplementação de vitamina B12 associada ao propilenoglicol, na qual o benefício em produção foi evidente apenas em subgrupos específicos, como vacas hipoglicêmicas ou primíparas (Hubner *et al.*, 2021). Esses achados reforçam que a estratificação metabólica é essencial: suplementações adjuvantes só se traduzem em maior produção quando há limitação de cofatores ou déficit energético mais severo.

O papel da insulina exógena tem sido explorado como forma de potencializar a recuperação produtiva. Em vacas com hipercetonemia e hipoglicemia simultâneas, a associação de propilenoglicol à insulina glargina aumentou a produção média diária nos primeiros 14 dias após o tratamento, com efeito mais consistente em primíparas (Denis-Robichaud *et al.*, 2022). Ensaios prévios também haviam demonstrado benefícios em vacas hipoglicêmicas, mas não em normoglicêmicas, nas quais a insulina poderia até reduzir a produção (Gordon *et al.*, 2017). Isso indica que a insulinoterapia deve ser cuidadosamente direcionada a subgrupos de risco, sob pena de gerar efeitos contraproducentes em animais que já apresentam glicemia adequada.

Por outro lado, intervenções hormonais voltadas a estimular a produção, como o uso de somatotropina recombinante, não demonstraram benefício significativo

na produção de leite de vacas cetóticas (Gohary *et al.*, 2015). De forma semelhante, a inibição da DPP-4, ainda que tenha melhorado a sensibilidade insulínica e reduzido NEFA, não resultou em alterações significativas na produção (Schulz *et al.*, 2015). Esses achados reforçam que a manipulação hormonal isolada não é suficiente para recuperar desempenho produtivo quando a base do problema é o balanço energético negativo.

A estratégia de manejo da ordenha também mostrou impacto relevante. A redução da frequência para uma ordenha diária reduziu significativamente a produção ao longo de várias semanas, independentemente da associação com propilenoglicol (Williamson *et al.*, 2022). Ainda que possa aliviar a demanda gliconeogênica e beneficiar parâmetros metabólicos, esse tipo de intervenção acarreta perda produtiva acentuada, limitando seu uso a casos individuais com risco metabólico grave.

Por fim, protocolos multifatoriais, como os que combinaram propilenoglicol, glicose, dexametasona, vitamina B12 e aminoácidos protegidos, mostraram tendência a melhora da produção ao longo do tempo (Elmeligy *et al.*, 2021). No entanto, a presença de múltiplas intervenções dificulta a identificação do efeito isolado de cada componente, sendo provável que os benefícios estejam ligados à correção simultânea da hipoglicemia e à melhora do ambiente metabólico hepático.

De maneira geral, os resultados indicam que não há uma única intervenção capaz de restaurar a produção em vacas com cetose. O benefício produtivo é mais evidente quando as vacas apresentam hipoglicemia associada e recebem protocolos que combinam propilenoglicol a cofatores vitamínicos ou insulina exógena. Em contrapartida, estratégias universais aplicadas a todos os animais, sem considerar o estado metabólico individual, raramente resultam em ganho consistente de leite. Portanto, a triagem metabólica prévia, aliando BHBA e glicose, surge como ferramenta indispensável para direcionar tratamentos com impacto real na produção.

5.6 ANALISANDO TAXA DE CURA DA CETOSE

A análise conjunta dos ensaios clínicos revela que a eficácia terapêutica sobre a resolução da cetose não depende apenas da substância utilizada, mas também do perfil metabólico das vacas, da gravidade da hipercetonemia e do momento da intervenção.

No estudo multicêntrico de Cascone *et al.* (2022), a triagem semanal do leite e o tratamento imediato de vacas positivas resultaram em maior taxa de cura, especialmente em animais diagnosticados entre 1 e 9 dias em lactação, evidenciando o impacto do momento da intervenção. Entretanto, quando associado à dextrose intravenosa, o propilenoglicol não demonstrou benefício adicional na resolução em uma ou duas semanas, conforme relatado por Capel *et al.* (2023). Isso indica que, embora a dextrose acelere alterações metabólicas agudas, a vantagem não se sustenta em janelas de avaliação mais longas.

A extensão da duração do tratamento com PG mostrou-se útil apenas em casos mais graves. Em vacas com BHBA acima de 2,4 mmol/L, cinco dias de propilenoglicol aumentaram a probabilidade de cura em comparação a três dias, enquanto em animais menos graves não se observou diferença (Gordon *et al.*, 2017). Esses achados reforçam que estratificar pela gravidade da cetose é essencial para definir a duração do protocolo.

A adição de hormônios e cofatores metabólicos apresentou resultados dependentes do estado glicêmico das vacas. Gordon *et al.* (2017) demonstraram que nem insulina, nem butafosfano e cianocobalamina aumentaram a taxa de cura global, mas em vacas hipoglicêmicas a probabilidade de normocetonemia duplicou com a adição dos cofatores. Resultados semelhantes foram observados por Hubner *et al.* (2021), em que a associação propilenoglicol mais vitamina B12 reduziu a progressão para cetose clínica apenas em animais hipoglicêmicos, sem efeito em normoglicêmicos. De forma consistente, Denis-Robichaud *et al.* (2022) observaram que a insulina glargina associada ao propilenoglicol acelerou a resolução apenas em primíparas, sem benefício em múltiparas. Assim, fica evidente que o perfil glicêmico e a paridade modulam a resposta terapêutica, limitando a aplicabilidade universal dessas estratégias.

O uso de corticosteroides gerou resultados menos consistentes. Tatone *et al.* (2016) relataram que a dexametasona promoveu efeito modesto na segunda semana de tratamento, principalmente em vacas com BHBA inicial mais alto, mas sem impacto clínico amplo. Já Van der Drift *et al.* (2015), em vacas com cetose clínica, não observaram redução da recorrência ao associar glicocorticoides ao propilenoglicol. Em contrapartida, intervenções que associam controle da lipólise e da inflamação, como a combinação propilenoglicol, niacina e flunixinina, mostraram taxas de cura superiores, com até 91% de vacas normocetonêmicas ao dia 14 (Chirivi *et al.*, 2023).

Esse achado reforça que terapias multifatoriais, que atuam sobre diferentes vias fisiopatológicas, podem ser mais eficazes do que monoterapias.

O manejo também surge como ferramenta relevante. Williamson *et al.* (2022) mostraram que a redução temporária da frequência de ordenha para uma vez ao dia, associada ao propilenoglicol, aumentou as taxas de cura e reduziu a recorrência, como evidenciado pela menor necessidade de retratamentos. No entanto, o impacto negativo na produção de leite limita sua aplicação a casos individuais de maior risco metabólico.

Por fim, terapias exploratórias em pequenos grupos, como a associação de glicerina, L-carnitina e complexos vitamínicos, sugerem potencial em acelerar a recuperação clínica (Ha *et al.*, 2022). Contudo, a baixa amostra e o curto seguimento limitam a extrapolação dos resultados.

De forma integrada, a evidência atual sugere que a eficácia terapêutica na resolução da cetose depende da estratificação individual: vacas hipoglicêmicas e mais graves se beneficiam de protocolos intensificados, enquanto animais normoglicêmicos não apresentam ganho adicional além do propilenoglicol. Estratégias multifatoriais, que associam gliconeogênicos ao controle da lipólise e da inflamação, emergem como alternativas promissoras em cetose clínica. Por outro lado, intervenções hormonais inespecíficas ou corticosteroides apresentam efeitos modestos e devem ser usados com cautela. Finalmente, a triagem precoce e o início imediato da terapia permanecem como os pilares para aumentar a taxa de cura e reduzir recorrências em nível de rebanho.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão sistemática evidenciou uma variedade de abordagens terapêuticas para o manejo de distúrbios metabólicos e hepáticos em vacas leiteiras no período de transição, com impacto positivo sobre marcadores como BHBA, NEFA, insulina, triglicerídeos hepáticos, além da produção de leite e da taxa de cura. O propilenoglicol permanece como principal pilar terapêutico, mas sua associação com compostos adjuvantes e o uso de terapias emergentes apresentam potencial de ampliar os resultados clínicos e metabólicos.

A resposta ao tratamento mostrou-se dependente de fatores individuais e de manejo, reforçando a necessidade de protocolos personalizados. Entretanto, o número reduzido de estudos recuperados nesta revisão limita a robustez das conclusões e sugere que novas estratégias de busca, mais abrangentes e diversificadas, possam ser necessárias para captar melhor a totalidade das evidências disponíveis.

À luz da pergunta norteadora, conclui-se que as intervenções terapêuticas avaliadas demonstraram efeitos benéficos quando comparadas à ausência de tratamento ou ao uso de placebos. Contudo, a heterogeneidade metodológica observada reduz a força das evidências, indicando a necessidade de estudos futuros com maior padronização e rigor experimental. Ainda assim, os achados oferecem suporte à adoção de estratégias integradas, capazes de melhorar a saúde hepática, a produtividade e o bem-estar das vacas em transição.

REFERÊNCIAS

- ANDERSSON, L. Subclinical ketosis in dairy cows. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 4, n. 2, p. 233-251, jul. 1988. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com.ez82.periodicos.capes.gov.br/science/article/abs/pii/S074907201531046X>. Acesso em: 23 jun. 2025.
- BOBE, G.; YOUNG, J. W.; BEITZ, D. C. Invited review: pathology, etiology, prevention, and treatment of fatty liver in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 87, n. 10, p. 3105-3124, out. 2004. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(04\)73446-3/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(04)73446-3/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.
- BOUDA, J. G.; QUIROZ-ROCHA, G. F.; GONZÁLEZ, F. D. Importância da coleta e análise de líquido ruminal e urina. In: GONZÁLEZ, F. D.; BATISTA BORGES, J.; CECIM, M. (Org.). **Uso de provas de campo e laboratório em doenças metabólicas e ruminais em bovinos**. Porto Alegre: [s. n.], 2000. p. 13-16. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/lacvet/site/wp-content/uploads/2013/05/provas-de-campo.pdf>. Acesso em: 23 jun. 2025.
- BUTLER, T. M.; ELLIOT, J. M. Effect of Diet and Glucocorticoid Administration on Liver Phosphoenolpyruvate Carboxykinase Activity in the Dairy Cow. **Journal of Dairy Science**, v. 53, n. 12, p. 1727-1733, 28 jun. 2010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022030270864700#:~:text=Three%20days%20of%20reduced%20feed,administration%20of%20a%20glucocorticoid%20hormone>. Acesso em: 23 jun. 2025.
- CAINZOS, J. M. *et al.* A systematic review of the cost of ketosis in dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 105, n. 7, p. 6175-6195, jul. 2022. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(22\)00272-7/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(22)00272-7/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.
- CAPEL, M. B. *et al.* A randomized controlled trial to evaluate propylene glycol alone or in combination with dextrose as a treatment for hyperketonemia in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 104, n. 2, p. 2185-2194, fev. 2021. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(20\)31032-8/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(20)31032-8/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.
- CASCONE, G. *et al.* Subclinical ketosis in dairy herds: impact of early diagnosis and treatment. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 9, p. 895468, jun. 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/veterinary-science/articles/10.3389/fvets.2022.895468/full>. Acesso em: 23 jun. 2025.
- CHIRIVI, M. *et al.* Lipolysis inhibition as a treatment of clinical ketosis in dairy cows: A randomized clinical trial. **Journal of Dairy Science**, v. 106, n. 12, p. 9514-9531, dez. 2023. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(23\)00597-0/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(23)00597-0/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

CLABAUGH, G.; WARD, M. M. Cost-of-Illness Studies in the United States: A Systematic Review of Methodologies Used for Direct Cost. **Value in Health**, v. 11, n. 1, p. 13-21, jan. 2008. Disponível em: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(10\)60492-5/fulltext](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(10)60492-5/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

CROOKENDEN, M. A. *et al.* Short communication: proteins from circulating exosomes represent metabolic state in transition dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 99, n. 9, p. 7661-7668, set. 2016. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(16\)30369-1/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(16)30369-1/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

DANN, H. M.; VARGA, G. A.; PUTNAM, D. E. Improving Energy Supply to Late Gestation and Early Postpartum Dairy Cows. **Journal of Dairy Science**, v. 82, n. 8, p. 1765-1778, ago. 1999. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(99\)75407-X/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(99)75407-X/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

DENIS-ROBICHAUD, J. *et al.* Randomized controlled trial assessing the impact of a combined treatment of insulin glargine and propylene glycol on the resolution of hyperketonemia and milk production in postpartum dairy cows. **JDS Communications**, v. 3, n. 5, p. 348-352, set. 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666910222000783>. Acesso em: 23 jun. 2025.

DRACKLEY, J. K. Biology of dairy cows during the transition period: the final frontier? **Journal of Dairy Science**, v. 82, n. 11, p. 2259-2273, nov. 1999. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(99\)75474-3/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(99)75474-3/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

DU, X. *et al.* Impaired hepatic autophagic activity in dairy cows with severe fatty liver is associated with inflammation and reduced liver function. **Journal of dairy science**, v. 101, n. 12, p. 11175-11185, dez. 2018. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(18\)30960-3/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(18)30960-3/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

DUFFIELD, T. F. *et al.* Efficacy of Monensin for the Prevention of Subclinical Ketosis in Lactating Dairy Cows. **Journal of Dairy Science**, v. 81, n. 11, p. 2866-2873, nov. 1998. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(98\)75846-1/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(98)75846-1/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

DUFFIELD, T. F. *et al.* Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows on health and production. **Journal of Dairy Science**, v. 92, n. 2, p. 571-580, fev. 2009. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(09\)70361-3/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(09)70361-3/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

ELMELIGY, E. *et al.* Role of insulin, insulin sensitivity and abomasal functions monitors in evaluation of the therapeutic regimen in ketotic dairy cattle using combination therapy with referring to milk yield rates. **Open Veterinary Journal**, v. 11, n. 2, p. 228, 2021. Disponível em:

<https://www.ajol.info/index.php/ovj/article/view/210420/198377>. Acesso em: 23 jun. 2025.

FOX, F. H. Clinical Diagnosis and Treatment of Ketosis. **Journal of Dairy Science**, v. 54, n. 6, p. 974-978, jun. 1971. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(71\)85953-2/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(71)85953-2/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

FRONK, T. J.; SCHULTZ, L. H. Oral nicotinic acid as a treatment for ketosis. **Journal of Dairy Science**, v. 62, n. 11, p. 1804-1807, nov. 1979. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(79\)83501-8/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(79)83501-8/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

GOHARY, K. *et al.* Effect of administration of recombinant bovine somatotropin on health and performance of lactating dairy cows diagnosed with hyperketonemia. **Journal of Dairy Science**, v. 98, n. 7, p. 4392-400, jul. 2015. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(15\)00276-3/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(15)00276-3/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

GORDON, J. L. *et al.* Effects of a combination butaphosphan and cyanocobalamin product and insulin on ketosis resolution and milk production. **Journal of Dairy Science**, v. 100, n. 4, p. 2954-2966, fev. 2017. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(17\)30149-2/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(17)30149-2/fulltext). Acesso em: 23 Jun. 2025.

GORDON, J. L. *et al.* Randomized clinical field trial on the effects of butaphosphan-cyanocobalamin and propylene glycol on ketosis resolution and milk production. **Journal of Dairy Science**, v. 100, n. 5, p. 3912-3921, maio 2017. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(17\)30194-7/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(17)30194-7/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

GRUMMER, R. R. Etiology of lipid-related metabolic disorders in periparturient dairy COWS. **Journal of Dairy Science**, v. 76, n. 12, p. 3882-3896, dez. 1993. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(93\)77729-2/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(93)77729-2/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

GRUMMER, R. R. Impact of changes in organic nutrient metabolism on feeding the transition dairy cow. **Journal of Animal Science**, v. 73, n. 9, p. 2820, 1995. Disponível em: <https://www-scopus-com.ez82.periodicos.capes.gov.br/record/display.uri?eid=2-s2.0-0029363056&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sot=b&sdt=b&s=TITLE-ABS-KEY%28Impact+of+changes+in+organic+nutrient+metabolism+on+feeding+the+transition+dairy+cow%29>. Acesso em: 23 jun. 2025.

HA, S. *et al.* Predicting ketosis during the transition period in Holstein Friesian cows using hematological and serum biochemical parameters on the calving date. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 853, 17 jan. 2022. Disponível em: <https://www-scopus-com.ez82.periodicos.capes.gov.br/record/display.uri?eid=2-s2.0-85123117108&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sot=b&sdt=b&s=TITLE-ABS-KEY%28Predicting+ketosis+during+the+transition+period+in+Holstein+Friesian+cow>

s+using+hematological+and+serum+biochemical+parameters+on+the+calving+date %29&sessionSearchId=b947c96bee84339277cf47963527af1a. Acesso em: 23 jun. 2025.

HA, S. *et al.* Therapeutic effects of levocarnitine or vitamin b complex and e with selenium on glycerin-treated Holstein Friesian cows with clinical Ketosis. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 8, p. 773902, nov. 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/veterinary-science/articles/10.3389/fvets.2021.773902/full>. Acesso em: 23 jun. 2025.

HIGGINS, J.; THOMAS, J. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. 2. ed. S.L.: Wiley-Blackwell, 2019. Disponível em: <https://dariososafoula.wordpress.com/wp-content/uploads/2017/01/cochrane-handbook-for-systematic-reviews-of-interventions-2019-1.pdf>. Acesso em: 23 jun. 2025.

HOLTENIUS, P.; HOLTENIUS, K. A model to estimate insulin sensitivity in dairy cows. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 49, n. 1, p. 1-3, out. 2007. Disponível em: <https://www-scopus-com.ez82.periodicos.capes.gov.br/record/display.uri?eid=2-s2.0-36549010558&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sot=b&sdt=b&s=TITLE-ABS-KEY%28A+model+to+estimate+insulin+sensitivity+in+dairy+cows%29&sessionSearchId=b947c96bee84339277cf47963527af1a&relpos=4>. Acesso em: 23: Jun. 2025.

HUANG, Y. *et al.* Plasma and milk metabolomics profiles in dairy cows with subclinical and clinical ketosis. **Journal of Dairy Science**, v. 107, n. 8, p. 6340-6357, 11 abr. 2024. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(24\)00738-0/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(24)00738-0/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

HUBNER, A. M. *et al.* A randomized controlled trial examining the effects of treatment with propylene glycol and injectable cyanocobalamin on naturally occurring disease, milk production, and reproductive outcomes of dairy cows diagnosed with concurrent hyperketonemia and hypoglycemia. **Journal of dairy science**, v. 105, n. 11, p. 9070-9083, nov. 2022. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(22\)00520-3/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(22)00520-3/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

JIA, H. *et al.* Perilipin 5 promotes hepatic steatosis in dairy cows through increasing lipid synthesis and decreasing very low density lipoprotein assembly. **Journal of Dairy Science**, v. 102, n. 1, p. 833-845, jan. 2019. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(18\)31051-8/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(18)31051-8/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

JORRITSMA, R. *et al.* Relationships between fatty liver and fertility and some periparturient diseases in commercial Dutch dairy herds. **Theriogenology**, v. 54, n. 7, p. 1065-1074, 15 out. 2000. Disponível em: <https://www-scopus-com.ez82.periodicos.capes.gov.br/record/display.uri?eid=2-s2.0-0034667276&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sot=b&sdt=b&s=TITLE-ABS-KEY%28Relationships+between+fatty+liver+and+fertility+and+some+periparturient+diseases+in+commercial+Dutch+dairy+herds%29&sessionSearchId=b947c96bee84339277cf47963527af1a>. Acesso em: 23 jun. 2025.

KROGH, M. A.; TOFT, N.; ENEVOLDSEN, C. Latent class evaluation of a milk test, a urine test, and the fat-to-protein percentage ratio in milk to diagnose ketosis in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 94, n. 5, p. 2360–2367, maio 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022030211002116>. Acesso em: 23 jun. 2025

MANN, S. *et al.* The effect of different treatments for early-lactation hyperketonemia on blood β -hydroxybutyrate, plasma nonesterified fatty acids, glucose, insulin, and glucagon in dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 100, n. 8, p. 6470-6482, ago. 2017. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(17\)30528-3/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(17)30528-3/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

MANN, S. *et al.* The effect of different treatments for early-lactation hyperketonemia on liver triglycerides, glycogen, and expression of key metabolic enzymes in dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 101, n. 2, p. 1626-1637, fev. 2018. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(17\)31119-0/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(17)31119-0/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

MCART, J. A. A. *et al.* A field trial on the effect of propylene glycol on milk yield and resolution of ketosis in fresh cows diagnosed with subclinical ketosis. **Journal of Dairy Science**, v. 94, n. 12, p. 6011-6020, dez. 2011. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(11\)00634-5/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(11)00634-5/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

MCART, J. A. A.; NYDAM, D. V.; OETZEL, G. R. Epidemiology of subclinical ketosis in early lactation dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 95, n. 9, p. 5056-5066, set. 2012. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(12\)00519-X/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(12)00519-X/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

MOHSIN, M. A. *et al.* Differentiation of subclinical ketosis and liver function test indices in adipose tissues associated with hyperketonemia in postpartum dairy cattle. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 8, p. 1-14, fev. 2022. Disponível em: <https://www-scopus-com.ez82.periodicos.capes.gov.br/record/display.uri?eid=2-s2.0-85124912834&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sot=b&sdt=b&s=TITLE-ABS-KEY%28Differentiation+of+Subclinical+Ketosis+and+Liver+Function+Test+Indices+in+Adipose+Tissues+Associated+With+Hyperketonemia+in+Postpartum+Dairy+Cattle%29&sessionSearchId=b947c96bee84339277cf47963527af1a>. Acesso em: 23 jun. 2025.

NEFF, A. W.; CONNOR, N. D.; BRYAN, H. S. Studies on 9 α -Fluoroprednisolone Acetate, A New Synthetic Corticosteroid for the Treatment of Bovine Ketosis. **Journal of Dairy Science**, v. 43, n. 4, p. 553-562, dez. 1959. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(60\)90198-3/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(60)90198-3/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

OETZEL, G. R. Monitoring and testing dairy herds for metabolic disease. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 20, n. 3, p. 651–674, nov. 2004. Disponível em: <https://www-sciencedirect-com.ez82.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0749072004000556?via%3Dihub>. Acesso em: 23 jun. 2025.

OK, M. *et al.* Plasma Gastrin Activity and the Diagnosis of Bleeding Abomasal Ulcers in Cattle. **Journal of Veterinary Medicine Series A**, v. 48, n. 9, p. 563-568, nov. 2001. Disponível em: <https://www-scopus-com.ez82.periodicos.capes.gov.br/record/display.uri?eid=2-s2.0-0035513572&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sot=b&sdt=b&s=TITLE-ABS-KEY%28Plasma+Gastrin+Activity+and+the+Diagnosis+of+Bleeding+Abomasal+Ulcers+in+Cattle%29&sessionSearchId=b947c96bee84339277cf47963527af1a>. Acesso em: 23 jun. 2025.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **British Medical Journal**, v. 372, n. 71, 2021. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>. Acesso em: 23 jun. 2025. PÉREZ-BÁEZ, J. *et al.* Association of dry matter intake and energy balance prepartum and postpartum with health disorders postpartum: Part II. Ketosis and clinical mastitis. **Journal of Dairy Science**, v. 102, n. 10, p. 9151-9164, out. 2019. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(19\)30611-3/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(19)30611-3/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

PERRY, K. W. *et al.* Effect of protein intake on gastrin secretion in ruminants. **Quarterly journal of experimental physiology**, v. 73, n. 6, p. 985-993, nov. 1988. Disponível em: <https://www-scopus-com.ez82.periodicos.capes.gov.br/record/display.uri?eid=2-s2.0-0023737373&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sot=b&sdt=b&s=TITLE-ABS-KEY%28EFFECT+OF+PROTEIN+INTAKE+ON+GASTRIN+SECRETION+IN+RUMINANTS%29&sessionSearchId=b947c96bee84339277cf47963527af1a&relpos=2>. Acesso em: 23 jun. 2025.

PIAZZA, M. *et al.* Associations between ultrasound hepatic measurements, body measures, and milk production traits in Holstein cows. **Journal of Dairy Science**, v. 105, n. 8, p. 7111-7124, jun. 2022. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(22\)00331-9/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(22)00331-9/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

RABOISSON, D.; MOUNIÉ, M.; MAIGNÉ, E. Diseases, reproductive performance, and changes in milk production associated with subclinical ketosis in dairy cows: A meta-analysis and review. **Journal of Dairy Science**, v. 97, n. 12, p. 7547-7563, dez. 2014. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(14\)00691-2/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(14)00691-2/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

RADOSTITS, O. M. *et al.* **Veterinary medicine: a textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs goats and horses**. Elsevier, 2003. Disponível em: <https://archive.org/details/veterinary-medicine-a-textbook-of-the-diseases-of-cattle-horses-sheep-pigs-and-goats-10e-pdfdrive/page/499/mode/2up>. Acesso em: 23 jun. 2025.

RICO, J. E.; BARRIENTOS-BLANCO, M. A. Invited Review: ketone biology - the shifting paradigm of ketones and ketosis in the dairy cow. **Journal of Dairy Science**, v. 107, n. 6, p. 3367-3388, jun. 2024. Disponível em:

[https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(24\)00020-1/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(24)00020-1/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

RODRIGUEZ-JIMENEZ, S. *et al.* Prepartal standing behavior as a parameter for early detection of postpartal subclinical ketosis associated with inflammation and liver function biomarkers in peripartal dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 101, n. 9, p. 8224-8235, set. 2018. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(18\)30589-7/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(18)30589-7/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

ŞAHAL, M. *et al.* Subklinik Ketosisli Süt İneklerinde Farklı Dozlarda Butafosfan ve Siyanokobalamin Kombinasyonunun Etkisinin Değerlendirilmesi. **Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi**, v. 23, n. 3, p. 349-356, 2017. Disponível em: <https://vetdergikafkas.org/abstract.php?lang=en&id=2052>. Acesso em: 23 jun. 2025.

SARGEANT, J. M.; O'CONNOR, A. M. Introduction to Systematic Reviews in Animal Agriculture and Veterinary Medicine. **Zoonoses and Public Health**, v. 61, p. 3-9, jun. 2014. Disponível em: <https://www-scopus-com.ez82.periodicos.capes.gov.br/record/display.uri?eid=2-s2.0-84901976781&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sot=b&sdt=b&s=TITLE-ABS-KEY%28Introduction+to+Systematic+Reviews+in+Animal+Agriculture+and+Veterinary+Medicine%29&sessionSearchId=b947c96bee84339277cf47963527af1a&relpos=2>. Acesso em: 23 jun. 2025.

SCHULTZ, L. H. Ketosis in Dairy Cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 51, n. 7, p. 1133-1140, jul. 1968. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(68\)87141-3/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(68)87141-3/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

SCHULZ, K. *et al.* Effects of Inhibiting Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP4) in Cows with Subclinical Ketosis. **PLoS ONE**, v. 10, n. 8, p. e0136078, ago. 2015. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0136078>. Acesso em: 23 jun. 2025.

SEJERSEN, H. *et al.* Liver protein expression in dairy cows with high liver triglycerides in early lactation. **Journal of Dairy Science**, v. 95, n. 5, p. 2409-2421, maio 2012. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(12\)00208-1/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(12)00208-1/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

SERRENHO, R. C. *et al.* An investigation of blood, milk, and urine test patterns for the diagnosis of ketosis in dairy cows in early lactation. **Journal of Dairy Science**, v. 105, n. 9, p. 7719-7727, set. 2022. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(22\)00432-5/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(22)00432-5/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

SHEN, T. *et al.* Hepatic autophagy and mitophagy status in dairy cows with subclinical and clinical ketosis. **Journal of Dairy Science**, v. 104, n. 4, p. 4847-4857, abr. 2021. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(21\)00107-7/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(21)00107-7/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

STEENEVELD, W. *et al.* Estimating the combined costs of clinical and subclinical ketosis in dairy cows. **PLOS ONE**, v. 15, n. 4, p. e0230448, abr. 2020. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0230448>. Acesso em: 23 jun. 2025.

STENGÄRDE, L. *et al.* Blood profiles in dairy cows with displaced abomasum. **Journal of Dairy Science**, v. 93, n. 10, p. 4691-4699, out. 2010. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(10\)00500-X/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(10)00500-X/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

STERNE, J. A. C. *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, v. 366, n. 1, p. l4898, 28 ago. 2019. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/366/bmj.l4898>. Acesso em: 23 jun. 2025.

STOJEVIĆ, Z. *et al.* Activities of AST, ALT and GGT in clinically healthy dairy cows during lactation and in the dry period. **Veterinarski Arhiv**, v. 75, n. 1, p. 67-73, 2005. Disponível em: <https://www-scopus-com.ez82.periodicos.capes.gov.br/record/display.uri?eid=2-s2.0-15944429636&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sot=b&sdt=b&s=TITLE-ABS-KEY%28Activities+of+AST%2C+ALT+and+GGT+in+clinically+healthy+dairy+cows+during+lactation+and+in+the+dry+period%29&sessionSearchId=b947c96bee84339277cf47963527af1a&relpos=1>. Acesso em: 23 jun. 2025.

STOKES, S. R.; GOFF, J. P. Evaluation of Calcium Propionate and Propylene Glycol Administered into the Esophagus of Dairy Cattle at Calving. **The Professional Animal Scientist**, v. 17, n. 2, p. 115–122, 16 dez. 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1080744615316077>. Acesso em: 23 jun. 2025.

SUKSOMBAT, W.; J. HOMKAO; P. KLANGNORK. Effects of Biotin and Rumen-Protected Choline Supplementation on Milk Production, Milk Composition, Live Weight Change and Blood Parameters in Lactating Dairy Cows. **Journal of Animal and Veterinary Advances**, v. 11, n. 8, p. 1116–1122, 1 ago. 2012. Disponível em: <https://makhillpublications.co/files/published-files/mak-java/2012/8-1116-1122.pdf>. Acesso em: 23 jun. 2025.

SUN, F. *et al.* Regulation of Nutritional Metabolism in Transition Dairy Cows: Energy Homeostasis and Health in Response to Post-Ruminal Choline and Methionine. **PLOS ONE**, v. 11, n. 8, p. e0160659, 8 ago. 2016. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0160659>. Acesso em: 23 jun. 2025.

TATONE, E. H. *et al.* A randomized controlled trial of dexamethasone as an adjunctive therapy to propylene glycol for treatment of hyperketonemia in postpartum dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 99, n. 11, p. 8991-9000, nov. 2016. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(16\)30633-6/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(16)30633-6/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

VAN CLEEF, H. E. *et al.* Distúrbios metabólicos por manejo alimentar inadequado em ruminantes: novos conceitos. **Revista Colombiana Ciência Animal**, v. 2, p. 319-341, 2009. Disponível em: <https://revistas.unisucre.edu.co/index.php/recia/article/view/376/418>. Acesso em: 23 jun. 2025.

VAN DER DRIFT, S. G. A. *et al.* Effects of a single glucocorticoid injection on propylene glycol-treated cows with clinical ketosis. **The Veterinary Journal**, v. 204, n. 2, p. 144-149, 26 jan. 2015. Disponível em: <https://www-scopus-com.ez82.periodicos.capes.gov.br/record/display.uri?eid=2-s2.0-84929653440&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sot=b&sdt=b&s=TITLE-ABS-KEY%28Effects+of+a+single+glucocorticoid+injection+on+propylene+glycol-treated+cows+with+clinical+ketosis%29&sessionSearchId=b947c96bee84339277cf47963527af1a>. Acesso em: 23 jun. 2025.

VRIEZEN, R. *et al.* Systematic reviews and meta-analyses in animal health, performance, and on-farm food safety: a scoping review. **Animal Health Research Reviews**, v. 20, n. 2, p. 116-127, dez. 2019. Disponível em: <https://www-scopus-com.ez82.periodicos.capes.gov.br/record/display.uri?eid=2-s2.0-85079762536&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sot=b&sdt=b&s=TITLE-ABS-KEY%28Systematic+reviews+and+meta-analyses+in+animal+health%2C+performance%2C+and+on-farm+food+safety%3A+a+scoping+review%29&sessionSearchId=b947c96bee84339277cf47963527af1a>. Acesso em: 23 jun. 2025.

WILLIAMSON, M. *et al.* Reducing milking frequency from twice to once daily as an adjunct treatment for ketosis in lactating dairy cows - A randomized controlled trial. **Journal of Dairy Science**, v. 105, p. 1402-1417, nov. 2021. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(21\)01015-8/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(21)01015-8/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

ZHANG, C. *et al.* Liver fibrosis is a common pathological change in the liver of dairy cows with fatty liver. **Journal of Dairy Science**, v. 106, n. 4, p. 2700-2715, abr. 2023. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(23\)00064-4/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(23)00064-4/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

ZHAO, C. *et al.* Inhibition of cluster antigen 36 protects against fatty acid-induced lipid accumulation, oxidative stress, and inflammation in bovine hepatocytes. **Journal of Dairy Science**, v. 106, n. 12, p. 9186-9199, ago. 2023. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(23\)00491-5/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(23)00491-5/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

ZHU, Y. *et al.* Expression patterns of hepatic genes involved in lipid metabolism in cows with subclinical or clinical ketosis. **Journal of Dairy Science**, v. 102, n. 2, p. 1725-1735, fev. 2019. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(18\)31079-8/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(18)31079-8/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.

ZHU, Y. *et al.* Low abundance of insulin-induced gene 1 contributes to SREBP-1c processing and hepatic steatosis in dairy cows with severe fatty liver. **Journal of**

Dairy Science, v. 106, n. 8, p. 5626-5635, ago. 2023. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(23\)00323-5/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(23)00323-5/fulltext). Acesso em: 23 jun. 2025.