

HIPOCALCEMIA SUBCLÍNICA E SUA RELAÇÃO COM A IMUNIDADE EM VACAS LEITEIRAS: UMA REVISÃO

WEILLER, Maria Amélia Agnes¹;
FEIJÓ, Josiane de Oliveira²;
PEREIRA, Rubens Alves³;
CORREA, Márcio Nunes⁴;
DEL PINO, Francisco Augusto Burkert⁵;
RABASSA, Viviane Rohrig⁶;
BRAUNER, Cássio Cassal⁷.

Recebido: 19/07/2014

Aceito: 02/04/2015

¹Mestranda em Veterinária-UFPEL; ²Doutoranda em Veterinária-UFPEL; ³Pós-Doutorando em Veterinária-UFPEL; ⁴Professor Associado do Departamento de Clínicas Veterinárias-UFPEL; ⁵Professor Associado do Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos-UFPEL; ⁶Professora Adjunta do Departamento de Clínicas Veterinárias-UFPEL; ⁷Professor Adjunto do Departamento de Zootecnia-UFPEL.

RESUMO

A hipocalcemia subclínica é uma doença bastante frequente nos rebanhos leiteiros e está relacionada a grandes prejuízos econômicos em função de que pode predispor ao desenvolvimento de outras doenças como mastite e metrite. O cálcio é um dos minerais essenciais para uma variedade de processos fisiológicos no organismo animal, entre os quais a sinalização celular é um dos mais importantes. O objetivo desta revisão é destacar a importância do cálcio para a vaca leiteira e a importância do cálcio intracelular para o adequado funcionamento do sistema imunológico, relacionando-o com enfermidades do periparto. Assim como, demonstrar os mecanismos fisiológicos responsáveis pela manutenção da homeostase e apresentar alguns genes que podem estar relacionados com a hipocalcemia subclínica. Diversos trabalhos evidenciam a estreita relação entre hipocalcemia subclínica e a imunidade das vacas leiteiras, sendo que estas depleções nas concentrações de cálcio tornam o animal mais susceptível ao desenvolvimento de doenças do periparto.

Palavras-chave: Periparto. Cálcio. Bovinos de leite. Sistema imunológico.

INTRODUÇÃO

Em vacas leiteiras, o período de transição, geralmente compreendido entre as três semanas pré e três semanas pós-parto, é considerado uma fase crítica dentro dos sistemas de produção (LEAN; DEGARIS, 2010) em função de que os animais sofrem uma gama de fatores estressantes como alterações dietéticas e de reagrupamentos sociais, além das alterações físicas, hormonais e fisiológicas associadas ao parto, ao início da lactação e ao crescimento fetal, mudanças que exigem do animal uma grande capacidade de adaptação (CHAPINAL et al., 2012). Todas estas mudanças tornam os animais mais susceptíveis ao desenvolvimento de doenças, entre as quais, a hipocalcemia é uma das mais frequentes (LEAN; DEGARIS, 2010; JAWOR et al., 2012).

O cálcio é um dos minerais mais importantes do organismo. Intracelularmente, está envolvido na proliferação, diferenciação e motilidade celular, no controle da contração muscular, secreção hormonal e metabolismo do glicogênio, além de atuar como segundo mensageiro e cofator enzimático (KIMURA et al.; 2006). Extracelularmente, participa do processo de coagulação sanguínea, adesão celular, manutenção da integridade dos ossos e regulação da excitabilidade extracelular (MARTINEZ et al., 2012).

Normalmente, a deficiência de cálcio na vaca leiteira ocorre quando há aumento súbito de sua demanda, no período pré-parto, para o desenvolvimento do terneiro, e no pós-parto para a lactação (LEAN et al., 2006). Devido a esta deficiência, o organismo ativa mecanismos homeostáticos que envolvem a ação de três hormônios, o paratormônio (PTH), o calcitriol e a calcitonina. Quando estes mecanismos falham, os animais podem desenvolver manifestações clínicas nas primeiras 72 horas após o parto (GOFF, 2008).

Guard (1996) estimou, em um mesmo rebanho, que as perdas anuais com a hipocalcemia subclínica foram cerca de quatro vezes maior do que a forma clínica, podendo apresentar uma prevalência de 20 a 54% (LEBLANC et al., 2006; REINHARDT et al., 2011). Foi observado também que o risco de desenvolvimento de hipocalcemia aumenta em 9% com aumento da idade da vaca (LEAN; DEGARIS, 2010), podendo causar perdas de quase 2,9 kg leite/dia, até seis semanas pós-parto, sendo considerada uma doença economicamente importante (CHAPINAL et al., 2012).

Outra consequência da hipocalcemia é a diminuição na ingestão de matéria seca, a qual leva a vários problemas metabólicos, como síndrome da vaca caída (BROZOS et al., 2011), retenção de placenta, prolapso do útero, deslocamento de abomaso (CHAPINAL et al., 2012), cetose (KARA et al., 2009) e redução no desempenho reprodutivo devido ao prolongamento do anestro pós-parto (MARTINEZ et al., 2012). Além disso, a hipocalcemia pode reduzir a capacidade das células do sistema imunológico em responder a estímulos, contribuindo para o desenvolvimento de infecções como a mastite e metrite (KIMURA et al., 2006; MARTINEZ et al., 2012).

Diante do exposto, esta revisão tem o objetivo de destacar a importância do cálcio na vaca leiteira e a importância do cálcio intracelular para o adequado funcionamento do sistema imunológico relacionando-o com doenças do periparto, demonstrar os mecanismos fisiológicos responsáveis pela manutenção da homeostase e, apresentar alguns genes que podem estar relacionados com a hipocalcemia subclínica.

CÁLCIO

O cálcio representa 1,5% do peso do animal, sendo que aproximadamente 99% é encontrado nos ossos e dentes na forma de hidroxapatita, e o restante nos fluidos corporais (WILKENS et al., 2012). Nos ossos, além de conferir rigidez, o cálcio tem também o papel de manter as reservas para promover a homeostase (PEACOCK, 2010).

Nos fluidos corporais, o cálcio encontra-se em três diferentes formas: na forma ionizada ou livre (Ca^{2+}), que é a forma biologicamente ativa, representando cerca de 50% do total presente nos fluidos; 45% do cálcio está ligado a proteínas, principalmente à albumina; e os 5% restantes estão complexados com outros compostos como fosfatos e bicarbonatos (HANSEN et al., 2000; SARWAR et al., 2000). Seus níveis podem variar com a concentração de proteínas e alterações do pH sanguíneo (WILKENS et al., 2012).

Em bovinos, a concentração de cálcio total (Cat) se mantém entre 8,5-10 mg/dL e, abaixo desta concentração, é considerada hipocalcemia subclínica (GOFF, 2008). Os animais

começam a desenvolver sinais clínicos quando as concentrações de Cat estão inferiores a 5,5 mg/dL (GOFF, 2008).

No periparto, o requerimento de cálcio de uma vaca leiteira varia. No pré-parto, as necessidades são de aproximadamente 30 g/dia, sendo este direcionado para o feto e para a glândula mamária. No pós-parto imediato, há uma perda de 2,1 g/L direcionada para a produção de colostro, sendo esta quantidade nove vezes superior a todo Ca^{2+} plasmático. Para a produção de leite, as perdas deste são em torno de 1,22 g/L (NRC, 2001), aumentando, com isso as necessidades diárias, que podem chegar até 50 g/dia (LEAN; DEGARIS, 2010; NRC, 2001).

Além da mobilização de cálcio para a manutenção do animal, para o feto, produção de colostro e leite, há ainda perdas urinárias (0,5 g/dia) e fecais (5-8 g/dia). Logo, para manter os níveis fisiológicos de cálcio circulante é necessária a ativação de mecanismos homeostáticos (CORBELLINI, 1998; MARTINEZ et al., 2012).

Homeostase do cálcio

Os principais mecanismos da homeostasia do cálcio que contribuem para a manutenção da concentração sérica consistem na remodelação óssea, ou seja, na reabsorção de cálcio do osso, no aumento da absorção de cálcio intestinal e reabsorção renal (PEACOCK, 2010). Todas estas alterações nas concentrações séricas de cálcio ocorrem via ação de hormônios como o PTH e a calcitonina, e também ação da vitamina D ativa, ou calcitriol (HORST; GOFF, 1997; KOCH, 2013).

Paratormônio (PTH) e calcitonina

O PTH e a calcitonina são hormônios produzidos pela paratireoide, e agem de maneira antagônica. Quando há uma diminuição de Cat, por exemplo, ocorre aumento da secreção do PTH e diminuição da síntese de calcitonina (HORST; GOFF, 1997).

Nas glândulas paratireoides e no rim, há receptores para o Ca^{+2} , sensores que assinalam pequenas oscilações do cálcio e a partir daí desencadeiam respostas que deprimem ou excitam a secreção de PTH (SASAKI et al., 2014). O PTH é o responsável por promover a

mobilização do cálcio dos ossos (JOHNSON, 2000) através de um aumento no número de osteoclastos e reabsorção da matriz óssea, com liberação de fosfato de cálcio e aumento da calcemia (JOHNSON, 2000). Além disso, este hormônio age nos rins promovendo aumento na síntese da enzima 1- α -hidroxilase, sendo esta importante para a absorção de cálcio intestinal (DIVERS; PEEK, 2008; SARWAR et al., 2000).

Calcitriol

O calcitriol é um importante hormônio que atua de maneira sinérgica ao PTH (SARWAR et al., 2000). Ele auxilia no aumento da absorção de cálcio intestinal, e também na regulação esquelética, sendo sintetizado a partir da vitamina D3 (BARRAL et al., 2007).

A vitamina D3 é encontrada no sangue em sua forma inativa. Quando há necessidade no aumento da absorção de cálcio, a vitamina D3 inativa sofre adição de dois grupos hidroxila, primeiramente no fígado e, posteriormente, através da ação da enzima 1- α -hidroxilase, no rim, o que resulta na forma hormonal ativa (calcitriol) (BARRAL et al., 2007).

Um retardo na homeostase do cálcio, ou seja, a demora em restabelecer os níveis de cálcio capazes de suprir as necessidades fisiológicas da vaca, pode ocorrer em virtude de uma produção de PTH e/ou calcitriol não ativos, ou devido aos órgãos-alvo não responderem adequadamente a estes hormônios. Isto pode ocorrer em função de algum defeito bioquímico específico ou lesão do órgão (GOFF, 2006).

Ca²⁺ NA SINALIZAÇÃO DE CÉLULAS DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

O sistema imunológico é composto por uma variedade de células capazes de combater ou eliminar microrganismos, seja de maneira específica (imunidade adaptativa) ou não específica (imunidade inata) (ABBAS; LICHMAN, 2007).

A imunidade inata é a primeira linha de defesa nos estágios iniciais de infecção. É realizada por fagócitos (polimorfonucleares ou PMNs) e macrófagos residentes, com função extremamente importante, por exemplo, na glândula mamária (MOYES et al., 2013).

Os macrófagos detectam e combatem patógenos de maneira inespecífica uma vez que produzem citocinas, as quais iniciam uma resposta via recrutamento de PMNs ao sítio de infecção e apresentação de antígenos ao MHC de classe II. Através do mecanismo de quimiotaxia, os PMNs vão até ao sítio de infecção para combater os invasores (SURIYASATHAPORN et al., 1999).

O adequado funcionamento dos mecanismos de defesa é responsável por garantir a sanidade dos bovinos leiteiros, pois evita que fatores agressores culminem em enfermidades. Dentre estes agentes agressores, os mais presentes são os microrganismos bacterianos, que ao entrarem em contato com um tecido, desencadeiam uma série de sinalizações entre células do sistema imunológico intencionadas em eliminar o patógeno (SORDILLO et al., 1997). Contudo, para que as células exerçam suas funções de sinalização e proteção contra agentes invasores, há necessidade de influxo de Ca^{2+} para dentro das células (GOFF, 2008).

As células geram seus sinais de atividade através de fontes internas e externas de Ca^{2+} (BERRIDGE et al, 2000; VACA, 2010). As fontes internas estão localizadas em sistemas de membranas do retículo endoplasmático (RE) ou organelas equivalentes (BERRIDGE et al., 2000).

A diminuição das concentrações de Ca^{2+} dentro do RE é sinalizada por receptores associados à proteína G como 1,4,5 inositol 3 fosfato (InsP_3) e pelo próprio influxo de cálcio através dos canais de cálcio da membrana. O processo retrógrado, conhecido por SOCE (*Store Operated Calcium Entry*), está relacionado a funções como controle da proliferação celular, morte celular, atividade enzimática e degranulação e motilidade de neutrófilos (BURGOS et al., 2011).

Em neutrófilos, o SOCE é mediado por proteínas relacionadas a receptores potenciais de transição (TRP), como o TRPC1, TRPC3, TRPC4 e TRPC6. Para Clapham (2007), o influxo de Ca^{2+} através dos TRPCs independe da diminuição da reserva intracelular de Ca^{2+} . Já, Burgos et al (2011) citam que apenas o TRPC3 é independente da diminuição de Ca^{2+} intracelular.

Outras duas proteínas também foram descritas como sendo relacionadas à movimentação de cálcio, o STIM1, um sensor de cálcio no RE, e o Orai1, um canal de cálcio (BURGOS et al., 2011).

Em células de defesa, por exemplo, Martinez et al. (2012) citam que a ligação de receptores de células do sistema imunológico com o antígeno aciona uma cascata de sinalização, resultando no aumento de Ca^{2+} no citosol e diminuição de Ca^{2+} nas reservas do retículo endoplasmático. Essa depleção dentro do retículo se restabelece através da ativação de canais de cálcio, o que promove influxo de Ca^{2+} do espaço extracelular para o espaço intracelular (BRÉCHARD; TSCHIRHART, 2008; BURGOS et al., 2011).

A diminuição das reservas de Ca^{2+} prejudica de forma direta a resposta celular a um estímulo de ativação, contribuindo para um estado de supressão imunitária (MARTINEZ et al., 2012). Isto pode ser comprovado por diversos trabalhos que demonstram que, em vacas com hipocalcemia, as reservas intracelulares e fluxo intracelular de Ca^{2+} em resposta a um estímulo estão diminuídos, e as suas células apresentam uma menor atividade para combater agentes invasores (BISINOTTO et al., 2012; GOFF, 2008; KIMURA et al., 2006; MARTINEZ et al., 2012). Estas reduções de atividade foram observadas em células do sistema imunológico como neutrófilos e linfócitos (GOFF; KIMURA, 2002a; MARTINEZ et al., 2012; MARTINEZ et al., 2014).

Um dos fatores relacionados à diminuição da funcionalidade das células do sistema imune é aumento na produção de leite (BRECHARD; TSCHIRHART, 2008; MARTINEZ et al., 2014). Trabalhos foram realizados removendo-se a glândula mamária. A hipótese era que, com a ausência da glândula haveria uma maior disponibilidade de Ca^{2+} e conseqüentemente uma maior atividade das células de defesa (BRÉCHART; TSCHIRHART, 2008; GOFF; KIMURA, 2002b). Goff e Kimura (2002b) demonstraram que houve diminuição da funcionalidade de neutrófilos tanto em vacas mastectomizadas quanto não mastectomizadas, duas semanas antes do parto. Entretanto, a função normal da célula foi restabelecida nas vacas mastectomizadas sete dias após o parto, enquanto que nas não mastectomizadas, cerca de 20 dias pós-parto. Nesse trabalho pode-se observar que a ausência da glândula mamária não impediu que ocorresse uma imunossupressão, mas afetou a duração desta após o parto,

sugerindo que uma debilidade das células do sistema imunológico está relacionada à menor quantidade de Ca^{2+} (GOFF; KIMURA, 2002a), podendo ser atribuída às demandas metabólicas para a produção de leite (MARTINEZ et al., 2012; SASAKI et al., 2014).

Vacas com hipocalcemia subclínica apresentaram menor habilidade em combater parasitas através da atividade da enzima mieloperoxidase (KIMURA et al., 2006). A mieloperoxidase é uma enzima constituinte dos grânulos de neutrófilos a qual está relacionada à formação de HOCl, um ácido fraco, o qual tem ação contra microrganismos (BURGOS et al., 2011). Martinez et al. (2012) observaram em vacas com hipocalcemia subclínica uma diminuição tanto no número quanto na função de neutrófilos, relacionando com a menor concentração de Cat. Neste mesmo trabalho, os autores relacionaram a diminuição de Cat com uma maior predisposição a doenças uterinas como a metrite. Em trabalho mais recente, Martinez et al. (2014) induziram hipocalcemia subclínica em vacas leiteiras e observaram que o número de leucócitos não diferiu das vacas normocalcêmicas, assim como a contagem diferencial de leucócitos. Contudo, os pesquisadores citam que a função dos neutrófilos estava diminuída nas vacas com hipocalcemia, devido a uma menor quantidade de Ca^{2+} para sua ativação (MARTINEZ et al., 2014).

DOENÇAS UTERINAS

No pós-parto, fisiologicamente, verifica-se uma contaminação bacteriana do lúmen uterino que persiste até as duas primeiras semanas, podendo comprometer a função do órgão (DUBUC, 2011). Em vacas leiteiras hipocalcêmicas, entretanto, devido à debilidade do funcionamento das células do sistema imunológico estarem diretamente relacionadas às concentrações de Cat, pode haver, direta ou indiretamente, um favorecimento ao desenvolvimento desta patologia. Kim et al. (2005) demonstraram que os macrófagos provenientes de vacas que apresentaram metrite apresentavam uma menor capacidade fagocítica no pré-parto, quando comparada a vacas que não desenvolveram a doença. Estas mesmas vacas apresentam maior risco em desenvolver retenção de placenta.

Vacas com retenção de membranas fetais também apresentam menor função de neutrófilos, o que pode comprometer a habilidade de liberar a placenta após o parto (GOFF;

KIMURA, 2002a). Para Goff et al. (2014), os macrófagos são as células responsáveis por levar ao desprendimento da placenta após o parto (GOFF; KIMURA, 2002a). Como uma diminuição da concentração de Ca^{2+} leva a uma diminuição da capacidade das células em responder a um estímulo (KIMURA et al., 2006), então estas vacas tornam-se mais susceptíveis à retenção.

A retenção de placenta relacionada a uma hipocalcemia pode ocorrer não só devido a uma diminuição da função das células do sistema imunológico (MARTINEZ, 2012), como também pela diminuição da contração muscular (NOBRE et al., 2012).

A diminuição das contrações uterinas, necessárias para a expulsão da placenta, está relacionada à hipocalcemia (GOFF; KIMURA, 2002a). Importante em casos em que a placenta está livre das carúnculas, a contração uterina deve ser ainda maior em vacas que não apresentam este desprendimento de forma adequada (HORST; GOFF, 1997). Sendo o cálcio relacionado ao processo de contração muscular, é, portanto, imprescindível que as concentrações de Ca^{2+} disponíveis sejam suficientes para manutenção da vaca, evitando assim o desenvolvimento de retenção de placenta.

MASTITE

Outra doença importante do gado leiteiro e que está relacionada à hipocalcemia é a mastite.

Num estudo realizado com mais de 2000 vacas, foi encontrada uma alta correlação entre hipocalcemia e mastite, em que vacas com hipocalcemia apresentaram 8,1 vezes maior chance de desenvolver mastite quando comparadas com aquelas que não apresentavam hipocalcemia. Quando relacionada com presença de mastite por coliformes, o risco era nove vezes maior (CURTIS et al., 1983).

Além da redução na funcionalidade de células do sistema imunológico, a hipocalcemia leva a uma redução da contratilidade muscular (GOFF et al., 2014). O esfíncter do teto necessita de cálcio para seu correto funcionamento, e na deficiência de cálcio o esfíncter pode não contrair-se de maneira adequada, permitindo a invasão bacteriana na glândula (GOFF, 2006). Vacas hipocalcêmicas tendem a permanecer por um período maior de tempo

deitadas, podendo este ser também um fator predisponente ao desenvolvimento da mastite (GOFF, 2006).

EXPRESSÃO GÊNICA NA HIPOCALCEMIA SUBCLÍNICA

Trabalhos mais recentes têm estudado as alterações na expressão gênica de vacas com hipocalcemia subclínica. Sasaki et al. (2014) induziram hipocalcemia em vacas e compararam a expressão de alguns genes em células PMNs. Neste trabalho, observaram que a expressão de alguns genes como PKIB, DDIT4, PER1, NUA1 e BI537947 foi maior em vacas com hipocalcemia quando comparadas às normocalcêmicas. A função destes genes e sua relação com a hipocalcemia ainda estão sendo estudados.

Um recente estudo demonstrou que a função fisiológica do gene NUA1 é de suprimir a absorção da glicose através da regulação negativa de sinalizador da insulina (INAZUKA et al., 2012). Sabe-se que linfócitos requerem uma estreita regulação do aumento de glicose para manter a homeostase do sistema imunológico (MACIVER et al., 2008), e que vacas com hipocalcemia demonstram aumento nas concentrações de glicose plasmática associados a redução na secreção de insulina (MARTINEZ et al., 2014; MOYES, 2013). Entretanto, mais estudos são necessários para determinar a causa do aumento da expressão de NUA1 em vacas com hipocalcemia e qual a sua relação com os níveis de glicose sanguíneos.

Experimentos realizados com diferentes espécies animais e testes realizados *in vitro* com células β em humanos demonstraram que estas células pancreáticas requerem influxo de Ca^{2+} para liberar grânulos de insulina (ASHCROFT et al., 2012). Isto pode explicar o porquê das baixas concentrações de insulina observadas no plasma de animais com hipocalcemia subclínica, quando comparadas com vacas normocalcêmicas. Os resultados sugerem que a hipocalcemia subclínica diminui a secreção pancreática de insulina, o que faz com que haja aumento das concentrações de glicose no sangue. Estes resultados são consistentes com os encontrados por Larsen et al. (2001) que avaliando vacas observaram correlação negativa entre a glicose sanguínea e o Cat no sangue. Os mesmos resultados foram encontrados por Martinez et al. (2014), os quais demonstraram que vacas com hipocalcemia subclínica apresentaram constante e imediato aumento nas concentrações sanguíneas de glicose em

relação as normocalcêmicas, assim como redução nas concentrações de insulina no plasma. Contudo, se vacas hipocalcêmicas apresentam uma maior expressão do gene NUA1, e sendo este gene responsável por inibir a absorção de glicose, a função dos linfócitos poderá estar diminuída uma vez que linfócitos requerem glicose para seu adequado funcionamento (INAZUKA et al., 2012; SASAKI et al., 2014).

CONCLUSÃO

O cálcio está envolvido de forma direta ou indireta em diversos processos fisiológicos do organismo, seja para contração muscular, transmissão de impulso nervoso ou funcionalidade de células do sistema imunológico. Os diversos trabalhos evidenciam uma estreita relação entre hipocalcemia subclínica e imunossupressão em vacas leiteiras, uma vez que baixas concentrações de cálcio levam tanto a uma diminuição da contração muscular quanto a uma diminuição da funcionalidade de células de defesa como macrófagos e neutrófilos. Estes fatores tornam o animal mais suscetível ao desenvolvimento de doenças do periparto como mastite, metrite e retenção de placenta, uma vez que a capacidade de resposta aos agentes invasores, ou de manutenção da contratilidade muscular está diminuída. Outros estudos são necessários para reforçar a relação entre hipocalcemia subclínica e maior suscetibilidade em desenvolver enfermidades, como também experimentos que envolvam expressão gênica e a sua relação com hipocalcemia-imunidade-doenças metabólicas.

SUBCLINICAL HYPOCALCEMIA AND ITS RELATION WITH IMMUNITY IN DAIRY COWS: A REVIEW

ABSTRACT

Subclinical hypocalcemia is a common disease in dairy cattle and is related to large economic losses because it predisposes the animals to develop other diseases such as mastitis and metritis. Calcium is an essential mineral for a variety of physiological processes in the animal body and cell signaling is the most important. The aim of this review is to highlight the importance of calcium in dairy cattle and the importance of intracellular calcium for a proper functioning of the immune system, relating it to peripartum diseases, as well as demonstrating the physiological mechanisms responsible for the maintenance of homeostasis. , Finally we present some genes which may be associated with subclinical hypocalcemia. Several studies show the close relationship between subclinical hypocalcemia and immunity of dairy cows, and the depletions in calcium concentrations make the animal more susceptible to the development of peripartum diseases.

Keywords: Peripartum. Calcium. Dairy cattle. Immune system.

HIPOCALCEMIA SUBCLÍNICA Y SU RELACIÓN CON LA INMUNIDAD EN VACAS LECHERAS: UNA REVISIÓN

RESUMEN

Hipocalcemia subclínica es una enfermedad bastante común en las vacas lecheras y se relaciona con grandes pérdidas económicas debido a que pueden predisponer al desarrollo de otras enfermedades como la mastitis y metritis. El calcio es un mineral esencial para una variedad de procesos fisiológicos en el cuerpo del animal, incluyendo la señalización celular es la más importante. El objetivo de esta revisión es destacar la importancia del calcio en la vaca lechera y la importancia del calcio intracelular para el buen funcionamiento del sistema inmunológico al relacionarlo con las enfermedades del periparto, que evidencien los mecanismos fisiológicos responsables del mantenimiento de la homeostasis y, finalmente, presentar algunos genes que pueden estar asociados con hipocalcemia subclínica. Los diversos estudios muestran la estrecha relación entre la hipocalcemia subclínica y la inmunidad de las vacas lecheras, y estas disminuciones en las concentraciones de calcio hacen el animal más susceptible al desarrollo de enfermedades del periparto.

Palabras clave: Periparto. El calcio. Vaca lechera. Sistema inmunológico.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H. **Imunologia básica**. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. 354p.
- ASHCROFT, F. M.; RORSMAN, P. Diabetes mellitus and the β cell: the last ten years. **Cell**, v. 148, n. 6, p. 1160-1171, 2012.
- BARRAL, D.; BARROS, A. D.; ARAÚJO, R. P. C. Vitamina D: Uma Abordagem Molecular. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, v. 7, p. 309-315, 2007.
- BERRIDGE, M. J.; LIPP, P.; BOOTMAN, M. D. The versatility and universality of calcium signaling. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 1, p. 11-21, 2000.
- BISINOTTO, R. S.; GRECO, L. F.; RIBEIRO, E. S.; et al. Influences of nutrition and metabolism on fertility of dairy cows. **Animal Reproduction**, v. 9, n. 3, p. 260-272, 2012.
- BRÉCHARD, S.; TSCHIRHART, E. J. Regulation of superoxide production in neutrophils: role of calcium influx, **Journal of Leukocyte Biology**, v. 84, n. 5, p. 1223-1237, 2008.
- BROZOS, C.; MAVROGIANNI, V. S.; FTHENAKIS, G. C. Treatment and control of periparturient metabolic diseases: pregnancy toxemia, hypocalcemia, hypomagnesemia. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 27, n. 1, p. 105-113, 2011.
- BURGOS, R. A.; CONEJEROS, I.; HIDALGO, M. A.; et al. Calcium influx, a new potential therapeutic target in the control of neutrophil-dependent inflammatory diseases in bovines. **Veterinary immunology and immunopathology**, v. 143, n. 1, p. 1-10, 2011.
- CHAPINAL, N.; CARSON, M. E.; LEBLANC, S. J. The association of serum metabolites in the transition period with milk production and early-lactation reproductive performance. **Journal of Dairy Science**, v. 95, n. 3, p. 1301-1309, 2012.
- CLAPHAM, D. E. Calcium signaling. **Cell**, v. 131, n. 6, p. 1047-1058, 2007.
- CORBELLINI, C. N. Etiopatogenia y control de hipocalcemia e hipomagnesemia en vacas lecheras. In: SEMINARIO INTERNACIONAL SOBRE DEFICIÊNCIAS MINERAIS EM RUMINANTES, 1998, Porto Alegre. **ANAIS**. Porto Alegre: Ed. UFRGS, 1998.
- CURTIS, C. R.; ERB, H. N.; SNIFFEN, C. J.; et al. Association of parturient hypocalcemia with eight periparturient disorders in Holstein cows. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 183, n. 5, p. 559-561, 1983.
- DIVERS, T. J.; PEEK, S. F. **Rebhun's Diseases of Dairy Cattle**. 2. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2008. 686p.

DUBUC, J. Postpartum Uterine Diseases : Prevalence , Impacts, and Treatments. **Advances in Dairy Technology**, v. 23, p. 255–267, 2011.

GOFF, J. P.; KIMURA, K. Metabolic diseases and their effect on immune function and resistance to infectious disease. In: ANNUAL MEETING OF NATIONAL MASTITIS COUNCIL, 41, 2002a, Orlando. **PROCEEDINGS**. Madison: National Mastitis Council. 2002a. p. 61-72.

GOFF, J. P.; KIMURA, K. Effect of mastectomy on milk fever, energy and vitamins A, E, and β -carotene status at parturition. **Journal of Dairy Sciences**, v. 85, n. 6, p. 1427-1436, 2002b.

GOFF, J. P. Major advances in our understanding of nutritional influences on bovine health. **Journal of Dairy Science**, v. 89, n. 4, p. 1292-1301, 2006.

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

GOFF, J. P.; LIESEGANG, A.; HORST, R. L. Diet-induced pseudohypoparathyroidism: A hypocalcemia and milk fever risk factor. **Journal of Dairy Science**, v. 97, n. 1, p. 1-9, 2014.

GUARD, C. L. Fresh cow problems are costly; culling hurts the most. **Hoard's Dairyman**. v. 141, n. 8, 1996.

HANSEN, S. S.; JENSEN, A. L.; JORGENSEN, R. J. Evaluation of a Transportable $[Ca^{++}]$ and pH Analyser and of the Impact of Different Anticoagulants and Sampling Sites in Cattle. **Journal of Veterinary Medicine**. v. 47, n. 9, p. 541-551, 2000.

HORST, R. L.; GOFF, J. P. Physiological Changes at Parturition and Their Relationship to Metabolic Disorders. **Journal of Dairy Science**, v. 80, p. 1260–1268, 1997.

INAZUKA, F.; SUGIYAMA, N.; TOMITA, M.; et al. Muscle-specific knock-out of NUA family SNF1-like kinase 1 (NUAK1) prevents high fat diet-induced glucose intolerance. **Journal of Biological Chemistry**. v. 287, n. 20, p. 16379-16389, 2012.

JAWOR, P. E.; HUZZEY, J. M.; LEBLANC, S. J.; VON KEYSERLINGK, M. A. Associations of subclinical hypocalcemia at calving with milk yield, and feeding, and standing behaviors around parturition in Holstein cows. **Journal of Dairy Science**, v. 95, p. 1240–1248, 2012.

JOHNSON, L. R. **Fundamentos de Fisiologia Médica**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 502-511, 2000.

KARA, Ç.; ORMAN, A.; UDUM, D.; et al. Effects of calcium propionate by different numbers of applications in first week postpartum of dairy cows on hypocalcemia, milk production and reproductive disorders. **Journal of Animal Science**, v. 8, n. 2, p. 259-270, 2009.

KIM, I. H.; NA, K. J.; YANG, M. P. Immune responses during the peripartum period in dairy cows with postpartum endometritis. **Journal of Reproduction and Development**, v. 51, n. 6, p. 757-764, 2005.

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

KOCH, G. M. S. **Incidência e consequências da hipocalcemia subclínica no pós-parto de vacas leiteiras**. Lisboa: UL, 2013. 69p. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, 2013.

LARSEN, T.; MOLLER, G.; BELLIO, R. Evaluation of clinical and clinical chemical parameters in periparturient cows. **Journal of Dairy Science**, v. 84, p. 1749–1758, 2001.

LEAN, I. J.; DEGARIS, P. J.; MCNEIL, D. M.; et al. Hypocalcemia in Dairy Cows: Meta-analysis and Dietary Cation Anion Difference Theory Revisited. **Journal of Dairy Science**, v. 89, n. 2, p. 669-684, 2006.

LEAN, I.; DEGARIS, P. **Transition Cow Management: A review for nutritional professionals, veterinarians and farm advisers**. Melbourne: Dairy Australia, 2010. 52p.

LEBLANC, S. J.; LISSEMORE, K. D.; KELTON, D. F.; et al. Major advances in disease prevention in dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 89, n. 4, p. 1267-1279, 2006.

MACIVER, N. J.; JACOBS, S. R.; WIEMAN, H. L.; et al. Glucose metabolism in lymphocytes is a regulated process with significant effects on immune cell function and survival. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 84, p. 949–957, 2008.

MARTINEZ, N.; RISCO, C. A.; LIMA, F. S.; et al. Evaluation of periparturient calcium status, energetic profile and neutrophil function in dairy cows at low or high risk of developing uterine disease. **Journal of Dairy Science**, v. 95, n. 12, p. 7158-7172, 2012.

MARTINEZ, N.; SINEDINO, L. D. P.; BISINOTTO, R. S.; et al. Effect of induced subclinical hypocalcemia on physiological responses and neutrophil function in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 97, n. 2, 2014.

MOYES, K. M.; LARSEN, T.; INGVAERTSEN, K. L. Generation of an index for physiological imbalance and its use as a predictor of primary disease in dairy cows during early lactation. **Journal of Dairy Science**, v. 96, n. 4, p. 2161-2170, 2013.

NOBRE, M. M.; COELHO, S. G.; HADDAD, J. P.; et al. Avaliação da incidência e fatores de risco da retenção de placenta em vacas mestiças leiteiras. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 64, n. 1, p. 101-107, 2012.

NRC - **Nutrient Requirements of Dairy Cattle**. 7. ed. Washington: National Academy Press. 2001. 408p.

PEACOCK, M. Calcium metabolism in health and disease. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 5, n. 1, p. 23-30, 2010.

REINHARDT, A.; LIPPOLIS, J. D.; MCCLUSKEY, B. J.; et al. Prevalence of subclinical hypocalcemia in dairy herds. **The Veterinary Journal**, v. 188, n. 1, p. 122-124, 2011.

SARWAR, M.; ZIA-UL-HASAN; IQBAL, Z. Dietary Cation Anion Balance in the Ruminants I - Effects on Milk Fever. **International Journal of Agriculture & Biology**, v. 2, n. 1-2, p. 151-158, 2000.

SASAKI, K.; YAMAGISHI, N.; KIZAKI, K.; et al. Microarray-based gene expression profiling of peripheral blood mononuclear cells in dairy cows with experimental hypocalcemia and milk fever. **Journal of Dairy Science**, v. 97, n. 1, p. 247-258, 2014.

SORDILLO, L. M.; SHAFER-WEAVER, K.; DEROSA, D. Immunobiology of the mammary gland. **Journal of Dairy Science**, v. 80, n. 8, p. 1851-1865, 1997.

SURIYASATHAPORN, W.; DAEMEN, A. J. J. M.; NOORDHUIZEN-STASSEN, E. N.; et al. β -Hydroxybutyrate levels in peripheral blood and ketone bodies supplemented in culture media affect the in vitro chemotaxis of bovine leukocytes. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 68, p. 177-186, 1999.

VACA, L. SOCIC: The store-operated calcium influx complex. **Cell Calcium**, v. 47, p. 199-209, 2010.

WILKENS, M. R.; OBERHEIDE, I.; SCHRÖDER, B.; et al. Influence of the combination of 25-hydroxyvitamin D-3 and a diet negative in cation-anion difference on periparturient calcium homeostasis of dairy cows. **Journal of Dairy Science**, vol. 95, n. 1, p. 151-164, 2012.

Autor para correspondência:
Maria Amélia Agnes Weiller.
Universidade Federal de Pelotas, Campus Universitário Capão do Leão, s/nº, Faculdade de Veterinária, NUPEEC,
sala 8A, CEP: 96010-900, Capão do Leão-RS, Brasil.
mariaamelia.weiller@hotmail.com