

PERFIL INFLAMATÓRIO DE VACAS NO PÓS-PARTO RECENTE TRATADAS OU NÃO COM BUTAFOSFAN ASSOCIADO À CIANOCOBALAMINA

RUTIELE SILVEIRA¹; CAMILA PIZONI²; JOSIANE DE OLIVEIRA FEIJÓ²; ELIZA ROSSI KOMNINO²; MARCIO NUNES CORRÊA²; FRANCISCO AUGUSTO BURKERT DEL PINO³

¹ Universidade Federal de Pelotas – silveirrutiele@gmail.com

² Universidade Federal de Pelotas – nupeec@gmail.com

³ Universidade Federal de Pelotas – fabdelpino@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O período de transição é uma fase crítica para a saúde de vacas leiteiras de alta produção. Neste momento, acontecem mecanismos fisiológicos que levam ao aumento da demanda energética para o desenvolvimento fetal e início da lactogênese. Em contrapartida, simultaneamente, há redução no consumo de matéria seca, levando a vaca ao estado de balanço energético negativo (BEN) (HAYIRLI, et al., 2002). Sabe-se que nesta época, os efeitos do BEN predispõem à incidência de doenças, devido a alterações metabólicas acarretando em imunossupressão e aumento de citocinas pró-inflamatórias. Também ocorre mobilização de reservas de gordura que aumentam a produção de ácidos graxos não esterificados (AGNEs) (GRUMMER, 1995; PASCOTTINI et al., 2020). Ademais, cerca de 75% das enfermidades geralmente acontecem no primeiro mês pós-parto, como hipocalcemia, cetose, deslocamento de abomaso e metrite (LEBLANC, et al., 2006).

Recentemente, estão sendo utilizadas estratégias metafiláticas para minimizar os danos causados pelo BEN, como o uso de butafosfan associado à cianocobalamina. Estudos relatam que este composto é capaz de melhorar a eficiência alimentar (PIZONI et al., 2021), reduzir a expressão de genes associados à cetogênese e metabolismo lipídico (GORDON et al., 2017), bem como, levar à melhora clínica em animais enfermos e aumentar a eficiência reprodutiva (PEREIRA et al., 2013; HAX et al., 2019). Diante o exposto, o objetivo do presente trabalho foi determinar o perfil inflamatório de vacas de alta produção no pós-parto recente tratadas com butafosfan associado à cianocobalamina, através da análise de paraoxonase-1 sérica e expressão hepática de genes associados à resposta inflamatória, *NFKB* e interleucina-10.

2. METODOLOGIA

O experimento foi realizado em uma propriedade leiteira comercial no sul do Rio Grande do Sul, no município de Rio Grande (32° 16' S, 52° 32' O), com aprovação do Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Pelotas, sob o código 0102025-2017. Foram utilizadas 18 vacas multíparas da raça Holandês de alta produção (≥ 30 L/dia na lactação anterior), distribuídas aleatoriamente em dois grupos no dia do parto. O grupo B+C (n = 9) recebeu uma dose intramuscular (IM) de 2500 mg de butafosfan e 1,25 mg de cianocobalamina (25 mL/animal, Catosal B12®, Bayer, Alemanha) nos dias 0, 3 e

7 dias relativos ao parto, e o grupo CON (n = 9) recebeu uma dose de solução salina (25 mL/animal IM) nos dias 0, 3 e 7 relativos ao parto.

Nos dias 0 e 10 em relação ao parto, foram realizadas coletas de sangue através da punção da veia coccígea para avaliação de paraoxonase-1 (PON-1). Ainda, foi realizada biópsia hepática no dia 0, antes do tratamento, e dia 10 para expressão de genes relacionados à resposta inflamatória, *NFKB* e interleucina-10 (*IL-10*).

Quanto à análise estatística, foi utilizado o software *Graphad Prism 7* e realizado o método ANOVA de uma via, seguido de teste Tukey para comparação de médias. Foram considerados valores significativos quando $P < 0,05$ e tendência quando $P < 0,1$.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Não houve diferença na atividade sérica de PON-1 entre os grupos no período avaliado (B+C D0 = $84,35 \pm 11,47$; CON D0 = $85,91 \pm 11,47$; B+C D10 = $96,98 \pm 7,62$; CON D10 = $85,77 \pm 10,55$ U/mL; $P = 0,8314$; Figura 1). A PON-1 é uma proteína de fase aguda negativa, ou seja, durante processos inflamatórios há um decréscimo dos níveis séricos deste marcador (CAMPOS et al., 2017). Resultados semelhantes foram encontrados por ANTUNES et al. (2019), onde não houve diferenças desta proteína entre vacas tratadas ou não pelo composto.

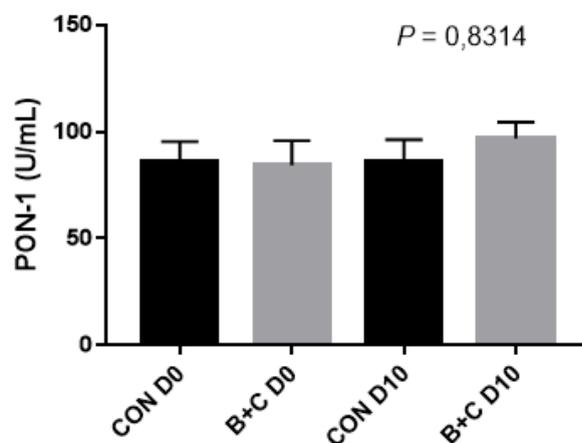


Figura 1 - Atividade sérica de paraoxonase-1 (PON-1) nos dias 0 (D0) e 10 (D0) pós-parto de vacas leiteiras no pós-parto recente que receberam (B+C) ou não (CON) Butafosfan associado à Cianocobalamina.

Quanto à expressão de genes relacionados à resposta inflamatória, não houve diferença significativa durante o período avaliado (*NFKB1* CON D0 = $1 \pm 0,21$; B+C D0 = $1,39 \pm 0,25$; CON D10 = $1,24 \pm 0,08$; B+C D10 = $0,94 \pm 0,09$; $P = 0,2987$; e *IL-10* CON D0 = $1 \pm 0,27$; B+C D0 = $0,34 \pm 0,50$; CON D10 = $1,62 \pm 0,35$; B+C D10 = $2,39 \pm 0,66$; $P = 0,3894$; Figura 2). O *NFKB1* é um marcador de inflamação relacionado a processos inflamatórios e doenças metabólicas. Nestas situações, a alta concentração de ácidos graxos ativa a sinalização de *NFKB1*,

contribuindo para o acúmulo de gordura hepática, predispondo à cetose (SHEN et al., 2019). Em relação à IL-10, esta é uma citocina anti-inflamatória, identificada em maior concentração em vacas saudáveis quando comparado a animais doentes (COUPER et al., 2008).

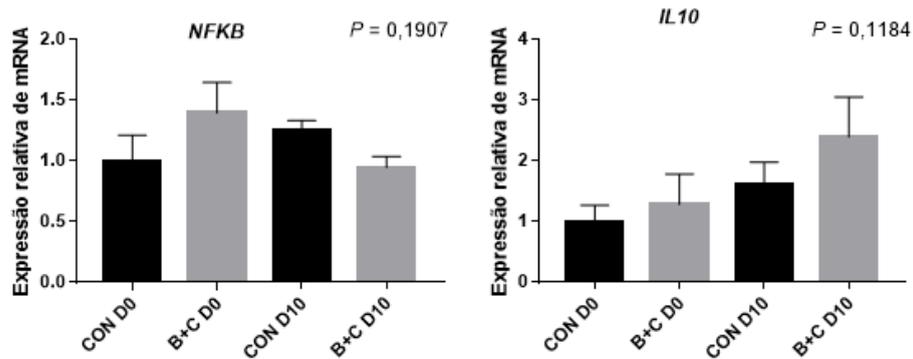


Figura 2 - Expressão relativa de genes relacionados à resposta inflamatória (*NFKB1* e *IL-10*) de vacas de alta produção que receberam (B+C) ou não (CON) Butafosfan associado à Cianocobalamina no pós-parto recente.

O *status* inflamatório no pós-parto recente é um dos desafios mais marcantes para vacas leiteiras de alta produção, pois apresentam alta produção de citocinas e marcadores pró-inflamatórios. Também possuem um menor potencial para combater infecções, visto que a imunidade se torna comprometida pelo aumento dos AGNEs (CONTRERAS et al., 2012). Apesar de não haver diferença estatística, nota-se que o grupo B+C no D10 apresentou menor e maior expressão de *NFKB* e *IL-10*, respectivamente. Indicando que o tratamento de butafosfan associado à cianocobalamina pode estar relacionado à capacidade de redução linear dos ácidos graxos após múltiplas administrações (PEREIRA et al., 2013). Entretanto, são necessários mais estudos com avaliações em momentos diferentes, com mais aplicações do composto para identificar os efeitos do tratamento no perfil inflamatório de vacas leiteiras no período de transição.

4. CONCLUSÕES

A utilização de três aplicações de butafosfan associado à cianocobalamina não interferiu na concentração sérica de marcadores inflamatórios e na expressão de genes relacionados ao perfil inflamatório de vacas leiteiras de alta produção no pós-parto recente.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANTUNES, M. M., LONDERO, U. S., PIZONI, C.; OLIVEIRA F. J.; FONSECA, P., R.; BARBOSA, S. C.; CORRÊA, M. N. Hemogasometry, metabolic profile and acute-phase proteins in primiparous Holstein cows supplemented with butafosfana

- associated or not of cyanocobalamin. **Italian Journal of Animal Science**, v. 18, p. 957-962, 2019.
- CAMPOS, F. T.; RINCÓN, J. A. A.; ACOSTA, D. A. V.; SILVEIRA, P. A. S.; PRADIEÉ, J.; CORRÊA, M. N.; GASPERIN, B.G.; PFEIFER, L. F. M.; BARROS, C. C.; PEGORARO, L. M. C.; SCHNEIDER, A. The acute effect of intravenous lipopolysaccharide injection on serum and intrafollicular HDL components and gene expression in granulosa cells of the bovine dominant follicle. **Theriogenology**, v. 89, p. 244-49, 2017.
- CONTRERAS, G. A.; RAPHAEL, W.; MATTMILLER, S. A., GANDY, J.; SORDILLO, L. M. Nonesterified fatty acids modify inflammatory response and eicosanoid biosynthesis in bovine endothelial cells. **Journal of Dairy Science**, v. 95, n.9, p. 5011-23, 2012.
- COUPER, K. N.; BLOUNT, D. G.; RILEY, E. M. IL-10: the master regulator of immunity to infection. **The Journal of Immunology**, v. 180, n. 9, p. 5771-77, 2008.
- GORDON, J. L.; DUFFIELD, T. F.; HERDT, T. H.; KELTON, D. F.; NEUDER, L.; LEBLANC, S. J. 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, 2017.
- 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. 2820-2833, 1995.
- HAX, L. T.; RINCÓN, J. A. A.; SCHNEIDER, A.; PEGORARO, L. M. C.; COLLARES, L. F.; PEREIRA, R. A.; CORRÊA, M. N. Effect of butafosfan supplementation during oocyte maturation on bovine embryo development. **Zygote**, v. 27, n. 5, p. 321-328, 2019.
- HAYIRLI, A.; GRUMMER, R. R.; NORDHEIM, E. V.; CRUMP, P. M. Animal and dietary factors affecting feed intake during the prefresh transition period in Holsteins. **Journal of dairy science**, v. 85, n. 12, p. 3430-3443, 2002.
- LEBLANC, S. J.; LISSEMORE, K. D.; KELTON, D. F., DUFFIELD, T. F.; LESLIE, K. E. Major advances in disease prevention in dairy cattle. **Journal of dairy science**, v. 89, n. 4, p. 1267-1279, 2006.
- PASCOTTINI, O. B.; VAN SCHYNDEL, S. J.; SPRICIGO, J. F. W. et al. Bogado et al. Effect of anti-inflammatory treatment on systemic inflammation, immune function, and endometrial health in postpartum dairy cows. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1-9, 2020.
- PEREIRA, R. A.; SILVEIRA, P. A. S.; MONTAGNER, P.; SCHNEIDER, A.; SCHMITT, E.; RABASSA, V. R.; CORREA, M. N. Effect of butaphosphan and cyanocobalamin on postpartum metabolism and milk production in dairy cows. **Animal**, v. 7, n. 7, p. 1143-1147, 2013.
- PIZONI, C.; IZQUIERDO, V.; KLAUS, R.; DOS SANTOS, E.; VIEIRA, L. V.; BARBOSA, A. A.; CORRÊA, M. N. Use of Butaphosphan with Cyanocobalamin in High Producing Cows and Associations with Milk Yield and Dry Matter Intake. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 4, p. e48311427045-e48311427045, 2022.
- SHEN, T.; LI, X.; LOOR, J. J.; ZHU, Y.; DU, X.; WANG, X.; LIU, G. Hepatic nuclear factor kappa B signaling pathway and NLR family pyrin domain containing 3 inflammasome is over-activated in ketotic dairy cows. **Journal of dairy science**, v. 102, n. 11, p. 10554-10563, 2019.