

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
DENYUS AUGUSTO DE OLIVEIRA PADILHA

ESTUDO GENÉTICO DA CETOSE SUBCLÍNICA EM BOVINOS DA RAÇA
HOLANDESA

CURITIBA

2023

DENYUS AUGUSTO DE OLIVEIRA PADILHA

ESTUDO GENÉTICO DA CETOSE SUBCLÍNICA EM BOVINOS DA RAÇA
HOLANDESA

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Zootecnia, Setor de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Zootecnia.

Orientadora: Profa. Dra. Laila Talarico Dias

Coorientadora: Dra. Lenira El Faro Zadra

CURITIBA

2023

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SISTEMA DE BIBLIOTECAS – BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS

Padilha, Denyus Augusto de Oliveira

Estudo genético da cetose subclínica em bovinos da raça holandesa / Denyus Augusto de Oliveira Padilha. – Curitiba, 2023.
1 recurso online: PDF.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná,
Setor de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em
Zootecnia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Laila Talarico Dias
Coorientadora: Dr^a. Lenira El Faro Zadra

1. Metabolismo. 2. Vacas. 3. Proteínas - Metabolismo. 4.
Bovinos de leite - Metabolismo. I. Dias, Laila Talarico. II. Zadra,
Lenira El Faro. III. Universidade Federal do Paraná. Programa de
Pós-Graduação em Zootecnia. IV. Título.

TERMO DE APROVAÇÃO



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ZOOTECNIA -
40001016082P0

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação ZOOTECNIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **DENYUS AUGUSTO DE OLIVEIRA PADILHA** intitulada: **Estudo Genético da Cetose Subclínica em Bovinos da Raça Holandesa**, sob orientação da Profa. Dra. LAILA TALARICO DIAS, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 31 de Julho de 2023.

Assinatura Eletrônica

09/08/2023 12:04:59.0

LAILA TALARICO DIAS

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

04/08/2023 06:56:53.0

RODRIGO DE ALMEIDA

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

04/08/2023 10:27:45.0

FERNANDA MARCONDES REZENDE

Avaliador Externo (UNIVERSITY OF FLORIDA)

Dedico essa dissertação à todas as pessoas que já passaram pela minha vida e contribuíram de alguma forma para que a conclusão dessa etapa fosse possível.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe Angelita e à minha irmã Tallyta por sempre estarem presentes na minha vida e me fornecerem tanto amor. Nenhum conjunto de palavras seria suficiente para expressar toda a minha gratidão. Amo vocês do fundo do meu coração.

À minha orientadora, professora Dra. Laila Talarico Dias. Eu admirei a senhora desde o momento que a conheci; e nesses anos de convívio, conhecê-la melhor e ter o seu auxílio para me moldar como aluno; melhorista e, principalmente, ser humano, é um privilégio pelo qual eu jamais serei capaz de agradecer o suficiente. A senhora me ensinou que a empatia é a maior virtude de bom profissional e espero no futuro ser um docente tão competente e empático como a senhora é.

À minha coorientadora, Dra. Lenira El Faro Zadra. Uma das gratas surpresas do mestrado foi ter a possibilidade de tê-la como minha coorientadora. Provavelmente eu não devo ser o único em constatar que a sua presença torna o ambiente muito mais agradável e divertido (mesmo que virtualmente). Agradeço por toda a sua ajuda nesse período.

Às minhas amigas de laboratório e da vida Suelen e Rafaela Martins. Eu seria repetitivo em dizer o quanto vocês tornaram-se pessoas fundamentais para mim, e como sou feliz por compartilhar minha rotina com vocês. A pós-graduação é, sem dúvidas, uma montanha-russa de emoções, mas torna-se muito mais agradável sabendo que tenho vocês duas sentadas ao meu lado para compartilhar todas essas experiências.

Ao Amauri, que é um dos seres humanos com o maior coração que eu conheço. Acredito que, assim como eu, todos do GAMA estariam bem mais perdidos se não fosse por sua ajuda. Sou muito grato por toda paciência e disponibilidade em me ajudar sempre. Saiba que eu o admiro muito!

À Annelise, Ariane, Bruna e Mayara por serem amigas tão presentes na minha vida desde a faculdade, e estarem sempre dispostas para conversar e ouvir meus áudios longos (mesmo que na velocidade 2). Eu sou muito sortudo por ter vocês na minha vida.

A todos os integrantes do Laboratório de Genética Aplicada ao Melhoramento Animal da Universidade Federal do Paraná (GAMA/UFPR), do qual faço parte desde 2018, e que hoje é a minha segunda casa. Meu agradecimento especial a Ariane e ao Fernando, pessoas super especiais que o laboratório permitiu que eu conhecesse, e

ao professor Dr. Rodrigo Teixeira, coordenador do GAMA, por todas as conversas e apoio nesses anos.

À Associação Paranaense de Criadores de Bovinos da Raça Holandesa (APCBRH), por serem parceiros tão presentes do GAMA e possibilitarem que esse trabalho pudesse ser realizado. Um agradecimento especial ao Sr. Altair Valotto, por sempre estar disposto a me apoiar e acreditar em mim.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de estudo.

À Universidade Federal do Paraná e ao Programa de Pós-Graduação em Zootecnia (PPGZ) por possibilitarem a realização e conclusão de mais essa etapa acadêmica. Gostaria de fazer um agradecimento a Sílvia Igarashi, secretária do PPGZ, que é responsável por tornar os procedimentos burocráticos da pós-graduação muito mais fáceis e estar sempre disposta a nos ajudar com toda a sua eficiência e gentileza.

Por fim, meus agradecimentos aos membros da banca examinadora, professor Dr. Rodrigo de Almeida e professora Dra. Fernanda Rezende, por terem aceitado o meu convite para integrá-la e contribuírem para o aperfeiçoamento deste trabalho. É importante registrar meu agradecimento especial ao professor Dr. Rodrigo de Almeida por também ter confiado em meu trabalho e por nos ter concedido o banco de dados de cetose utilizado neste estudo.

“The power of imagination makes us infinite.”

John Muir

RESUMO

O objetivo desta dissertação de mestrado foi estimar os parâmetros genéticos para cetose subclínica (CS) e características indicadoras no início da lactação em vacas da raça Holandesa no Estado do Paraná. No capítulo intitulado: “Mapeamento bibliográfico da cetose em bovinos”, o objetivo foi caracterizar o cenário atual da pesquisa mundial relacionada à cetose em bovinos, identificando os principais pesquisadores, países e instituições, a fim de definir potenciais aspectos a serem explorados sobre a temática. Os dados foram obtidos da Web of Science (Clarivate Analytics) e analisados usando o software Vosviewer. Foram encontrados 1.491 documentos de 76 países, com 49% das publicações concentradas nos Estados Unidos da América, Canadá, Alemanha, China e Itália; e as agências financiadoras e as principais instituições de pesquisa também eram desses países. No entanto, países asiáticos e sul-americanos, como China e Brasil, ganharam destaque nos estudos mais recentes. Além disso, foi possível perceber potenciais temas associados à cetose, como estudos relacionados à genética, bem-estar animal e métodos alternativos de tratamento. No entanto, reconhecem-se as limitações desta pesquisa quanto à abrangência dos documentos, por se tratar de apenas uma base de dados, muitas vezes restritiva a buscas locais, além da abrangência de publicações mais recentes. No Capítulo intitulado: “Associação genética entre razão gordura:proteína no início da lactação e características de interesse econômico em vacas Holandesas”, os objetivos foram estimar parâmetros genéticos para razão gordura:proteína (RGP) até os 90 dias de lactação e suas associações genéticas com a produção diária de leite (PL), escore de células somáticas (ECS) e intervalo entre partos nas primeiras três lactações de vacas da raça Holandesa. Foram utilizados dados do serviço de controle leiteiro da Associação Paranaense de Criadores de Bovinos da Raça Holandesa (APCBRH), referentes ao período de 2012 a 2022. Foram analisados registros de controles diários no período de 1 a 90 dias em lactação (DEL), em intervalos de 15 dias entre os controles, para as três primeiras lactações. As características analisadas foram a RGP, PL e ECS no dia do controle leiteiro, além de duas características reprodutivas: Intervalos entre o primeiro e segundo parto (IPSP) e entre o segundo e terceiro parto (ISTP). Os componentes de (co)variância foram estimados pelo método da máxima verossimilhança restrita (REML), por meio do software BLUPF90+, empregando modelo animal unicaracterística para as estimativas de herdabilidade e repetibilidade e bicaracterística para estimação das correlações genéticas e fenotípicas. Independentemente da ordem de lactação, as estimativas de herdabilidade para as características produtivas e reprodutivas foram de baixa magnitude, variando de 0,08 a 0,10 para RGP; 0,08 a 0,18 para PL; 0,04 a 0,07 para ECS e 0,03 para IPSP e ISTP. Em relação ao coeficiente de repetibilidade, para RGP foi de baixa magnitude (entre 0,17 e 0,19), de alta magnitude para PL (entre 0,50 e 0,53) e de moderada a alta magnitude para ECS (entre 0,39 e 0,44). As correlações fenotípicas foram baixas e inferiores às correlações genéticas para a maioria das análises realizadas. As correlações genéticas estimadas entre RGP e PL variaram entre $-0,26 \pm 0,03$ e $-0,15 \pm 0,02$; RGP e ECS entre $-0,06 \pm 0,03$ e $-0,03 \pm 0,08$; com IPSP foi de $0,31 \pm 0,01$ e $0,20 \pm 0,01$ com ISTP. Portanto, a seleção para PL poderá resultar em resposta indireta para a redução da RGP e uma diminuição do intervalo entre partos em vacas Holandesas. No entanto, a seleção deve ser realizada com cautela devido aos impactos negativos também associados a menores valores de RGP na lactação precoce. No Capítulo intitulado: “Herdabilidade para β -hidroxibutirato

e cetose subclínica e correlação genética com constituintes do leite no início da lactação de vacas Holandesas”, os objetivos foram estimar parâmetros genéticos para β -hidroxibutirato sanguíneo (BHB) e CS no início da lactação para bovinos da raça Holandesa e suas associações com características produtivas, a fim de detectar potenciais indicadores para seleção indireta de animais resistentes a cetose. Foram utilizados dados de BHB provenientes de 15 experimentos no Estado do Paraná, realizados em 34 rebanhos pelo Grupo do Leite da Universidade Federal do Paraná, entre 2009 e 2022. Os dados produtivos e reprodutivos foram obtidos do serviço de controle leiteiro da APCBRH. Foram utilizados 3.962 registros de vacas Holandesas (1.393 primíparas e 2.569 múltiparas), nascidas entre 2000 e 2020. O BHB foi medido entre o 1° e 14° dia pós-parto, por meio de dois métodos: tiras de teste de β -cetonas (BHBtira) e laboratorial (BHBlab), através de metodologia enzimática colorimétrica, analisados separadamente. Para as análises genéticas os registros foram transformados em escala logarítmica para BHBtiralog e BHBlablog, e considerados como medidas repetidas (pelo menos 2 medidas de BHB/animal). Por meio das concentrações séricas de BHB, os animais foram categorizados em classes binárias para CS, considerando como ocorrência, concentrações iguais ou superiores a 1,2 mmol/L. As herdabilidades (h^2), repetibilidades (t) e as correlações genéticas (rg) e fenotípicas (rp) entre as medidas de BHB, CS e constituintes do leite medidos entre o 1° e 45° DEL (incluindo PL, porcentagem diária de proteína (PP), gordura (PG), lactose (LAC), RGP e ECS) foram estimados por um modelo animal, em análise unicaracterística (h^2 e t) e bicaracterística (rg e rp), por meio de modelos lineares, através do método REML, pelo software BLUPF90+. Após edições, os valores médios de BHB variaram entre 0,20 e 3,50 mmol/L para BHBtira e 0,20 a 3,43 mmol/L para BHBlab. As taxas de prevalência e incidência de CS foram de 23% e 46%, respectivamente. A herdabilidade estimada para BHB variou entre $0,13 \pm 0,03$ e $0,15 \pm 0,04$ e a repetibilidade entre $0,29 \pm 0,01$ e $0,39 \pm 0,01$, enquanto a herdabilidade para CS foi de $0,08 \pm 0,02$. As correlações genéticas entre as características variaram de baixa a alta magnitude, sendo mais fortes entre RGP com CS ($0,87 \pm 0,10$) e com BHBtiralog ($0,78 \pm 0,12$); PP e BHBtiralog ($-0,80 \pm 0,10$) e CS ($-0,77 \pm 0,09$) e PP e ECS com BHBlablog ($0,74 \pm 0,03$). Em geral, as estimativas de correlação fenotípica foram inferiores às genéticas, com exceção de CS e LAC ($-0,75 \pm 0,01$). Portanto, os resultados indicam que CS e BHB apresentam variabilidade genética e estão geneticamente correlacionados com constituintes do leite. Sendo assim, a seleção indireta para CS, baseada em indicadores como o BHB e RGP poderá promover respostas correlacionadas favoráveis para a redução de CS em rebanhos da raça Holandesa.

Palavras-chave: beta-hidroxibutirato; correlações genéticas; distúrbios metabólicos; período de transição; razão gordura:proteína.

ABSTRACT

The aim of this master's thesis was to estimate the genetic parameters for subclinical ketosis (CS) and indicator traits in early lactation in Holstein cows in the State of Paraná. In the Chapter entitled: "Bibliographic mapping of ketosis in cattle", the objective was to characterize the current scenario of global research related to ketosis in cattle, identifying the main researchers, countries, and institutions, to define potential aspects to be explored on the subject. Data were obtained from the Web of Science (Clarivate Analytics) and analyzed using Vosviewer software. A total of 1,491 documents from 76 countries were found, with 49% of the publications concentrated in the United States of America, Canada, Germany, China, and Italy; and the financing agencies and main research institutions were also from these countries. However, Asian, and South American countries, such as China and Brazil, were highlighted in the most recent studies. In addition, it was possible to notice potential themes associated with ketosis, such as studies related to genetics, animal welfare and alternative treatment methods. However, the limitations of this research are recognized in terms of the scope of the documents, as it considered only one database, which is often restrictive to local searches, in addition to the scope of more recent publications. In the Chapter entitled: "Genetic association between fat:protein ratio in early lactation and traits of economic interest in Holstein cows", the objectives were to estimate genetic parameters for fat:protein ratio (RGP) up to 90 days of lactation and their genetic associations with daily milk production (PL), somatic cell score (ECS) and calving interval in the first three lactations of Holstein cows. Data from the dairy control service of the Paranaense Holstein Cattle Breed Association (APCBRH) were used, referring to the period from 2012 to 2022. Records of daily controls in the period from 1 to 90 days in lactation (DEL) were analyzed in 15-day intervals between controls for the first three lactations. The characteristics analyzed were RGP, PL and ECS on the day of dairy control, in addition to two reproductive characteristics: Intervals between the first and second calving (IPSP) and between the second and third calving (ISTP). The (co)variance components were estimated by the restricted maximum likelihood method (REML), using the BLUPF90+ software, using a single-trait animal model for heritability and repeatability estimates and a two-trait animal model for estimating genetic and phenotypic correlations. Regardless of lactation order, heritability estimates for productive and reproductive traits were of low magnitude, ranging from 0.08 to 0.10 for RGP; 0.08 to 0.18 for PL; 0.04 to 0.07 for ECS and 0.03 for IPSP and ISTP. Regarding the repeatability coefficient, for RGP it was of low magnitude (between 0.17 and 0.19), of high magnitude for PL (between 0.50 and 0.53) and of moderate to high magnitude for ECS (between 0.39 and 0.44). Phenotypic correlations were low and lower than genetic correlations for most of the performed analyses. The estimated genetic correlations between RGP and PL ranged from -0.26 ± 0.03 to -0.15 ± 0.02 ; RGP and ECS between -0.06 ± 0.03 and -0.03 ± 0.08 ; with IPSP was 0.31 ± 0.01 and 0.20 ± 0.01 with ISTP. Therefore, selection for PL may result in an indirect response to a reduction in RGP and a decrease in calving interval in Holstein cows. However, the selection must be carried out with caution due to the negative impacts also associated with lower RGP values in early lactation. In the Chapter entitled: "Heritability for β -hydroxybutyrate and subclinical ketosis and genetic correlation with milk constituents in early lactation of Holstein cows", the objectives were to estimate genetic parameters for blood β -hydroxybutyrate (BHB) and CS in early lactation to Holstein cattle and their associations with productive traits, in order

to detect potential indicators for indirect selection of animals resistant to ketosis. BHB data from 15 experiments in the State of Paraná, carried out in 34 herds by the Milk Group of the Federal University of Paraná, between 2009 and 2022, were used. Productive and reproductive data were obtained from the dairy control service of APCBRH. 3,962 records of Holstein cows (1,393 primiparous and 2,569 multiparous), born between 2000 and 2020, were used. BHB was measured between the 1st and 14th postpartum day, using two methods: β -ketone test strips (BHBtira) and laboratory (BHBlab), through colorimetric enzymatic methodology, analyzed separately. For the genetic analyses, the records were transformed into a logarithmic scale for BHBtiralog and BHBlablog and considered as repeated measures (at least 2 measures of BHB/animal). By means of serum concentrations of BHB, the animals were categorized into binary classes for CS, considering as occurrence, concentrations equal to or greater than 1.2 mmol/L. The heritabilities (h^2), repeatabilities (t) and the genetic (rg) and phenotypic (rp) correlations between the measurements of BHB, CS and milk constituents measured between the 1st and 45th DEL (including PL, daily percentage of protein (PP), fat (PG), lactose (LAC), RGP and ECS) were estimated by an animal model, in single-trait (h^2 and t) and two-trait (rg and rp) analysis, using linear models, using the REML method, by the BLUPF90+ software. After edits, mean BHB values ranged between 0.20 and 3.50 mmol/L for BHBtira and 0.20 to 3.43 mmol/L for BHBlab. CS prevalence and incidence rates were 23% and 46%, respectively. The estimated heritability for BHB varied between 0.13 ± 0.03 and 0.15 ± 0.04 and the repeatability between 0.29 ± 0.01 and 0.39 ± 0.01 , while the heritability for CS was 0.08 ± 0.02 . Genetic correlations between traits ranged from low to high magnitude, being stronger between RGP with CS (0.87 ± 0.10) and with BHBtiralog (0.78 ± 0.12); PP and BHBtiralog (-0.80 ± 0.10) and CS (-0.77 ± 0.09) and PP and ECS with BHBlablog (0.74 ± 0.03). In general, phenotypic correlation estimates were lower than genetic ones, except for CS and LAC (-0.75 ± 0.01). Therefore, the results indicate that CS and BHB exhibit genetic variability and are genetically correlated with milk constituents. Thus, indirect selection for CS, based on indicators such as BHB and RGP, may promote favorable correlated responses for CS reduction in Holstein herds.

Keywords: beta-hydroxybutyrate; fat:protein ratio; genetic correlations; metabolic disorders; transition period.

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS

FIGURA 1 – PRINCIPAIS INTERAÇÕES ENTRE OS SISTEMAS IMUNOLÓGICO, ENDÓCRINO E METABÓLICO EM VACAS LEITEIRAS DURANTE O PERÍODO DE TRANSIÇÃO.....	23
---	----

CAPÍTULO 2 – MAPEAMENTO BIBLIOGRÁFICO DA CETOSE EM BOVINOS

FIGURA 1 – MAPA DE CALOR POR PAÍSES QUE PUBLICAM ARTIGOS COM FOCO EM CETOSE EM BOVINOS.....	43
FIGURA 2 – NÚMERO DE ARTIGOS SOBRE CETOSE POR ANO DE PUBLICAÇÃO.....	44
FIGURA 3 – TIPO DE DOCUMENTO (A), ÁREA DE CONHECIMENTO (B), INSTITUIÇÕES (C) E AGÊNCIAS FINANCIADORAS (D) PARA ESTUDOS SOBRE CETOSE EM BOVINOS.....	45
FIGURA 4 – PARÂMETROS DE PUBLICAÇÃO PARA COAUTORIA EM PUBLICAÇÕES SOBRE CETOSE EM BOVINOS.....	46
FIGURA 5 – ANÁLISE DE CITAÇÕES PARA PUBLICAÇÕES SOBRE CETOSE EM BOVINOS.....	49
FIGURA 6 – ANÁLISE DE ACOPLAMENTO BIBLIOGRÁFICO PARA PUBLICAÇÕES SOBRE CETOSE EM BOVINOS.....	51
FIGURA 7 – ANÁLISE DE COCITAÇÃO PARA PUBLICAÇÕES SOBRE CETOSE EM BOVINOS.....	54

CAPÍTULO 3 – ASSOCIAÇÃO GENÉTICA ENTRE RAZÃO GORDURA:PROTEÍNA NO INÍCIO DA LACTAÇÃO E CARACTERÍSTICAS DE INTERESSE ECONÔMICO EM VACAS HOLANDESAS

FIGURA 1 – VALORES MÉDIOS DIÁRIOS DE REGISTROS DE CONTROLE LEITEIRO NO INTERVALO DE 1 A 90 DIAS EM LEITE NAS TRÊS PRIMEIRAS LACTAÇÕES DE VACAS HOLANDESAS PARA A) RAZÃO GORDURA:PROTEÍNA NO LEITE (RGP); B) PRODUÇÃO DIÁRIA DE LEITE (PL) E C) ESCORE DE CÉLULAS SOMÁTICAS (ECS).....	74
FIGURA 2 – VALORES MÉDIOS DO CONTROLE LEITEIRO PARA RAZÃO GORDURA:PROTEÍNA NO LEITE (RGP) DE VACAS HOLANDESAS EM FUNÇÃO:	

a) INTERVALO ENTRE PRIMEIRO E SEGUNDO PARTO (IPSP) E b) INTERVALO ENTRE SEGUNDO E TERCEIRO PARTO (ISTP).....	75
--	----

CAPÍTULO 4 – HERDABILIDADE PARA β -HIDROXIBUTIRATO E CETOSE SUBCLÍNICA E CORRELAÇÃO GENÉTICA COM CONSTITUINTES DO LEITE NO INÍCIO DA LACTAÇÃO DE VACAS HOLANDESAS

FIGURA 1 – MÉDIAS (A) E COEFICIENTES DE VARIAÇÃO (B) DE β -HIDROXIBUTIRATO SANGUÍNEO NÃO TRANSFORMADO EM FUNÇÃO DO DIA DE AFERIÇÃO PÓS-PARTO DE VACAS HOLANDESAS.....	101
FIGURA 2 – TAXA DE PREVALÊNCIA DE CETOSE SUBCLÍNICA EM FUNÇÃO DA ORDEM DE LACTAÇÃO DE VACAS HOLANDESAS.....	103
FIGURA 3 – DISTRIBUIÇÃO DE VALORES MÉDIOS DE CARACTERÍSTICAS PRODUTIVAS E DE SAÚDE DO ÚBERE EM FUNÇÃO DO STATUS DE SAÚDE (SAUDÁVEL OU COM CETOSE SUBCLÍNICA) ENTRE O 3.º E 14.º DIA PÓS-PARTO DE VACAS HOLANDESAS.....	104

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS

TABELA 1 – ESTIMATIVAS DE HERDABILIDADE PARA CETOSE CLÍNICA EM POPULAÇÕES DE BOVINOS.....	25
TABELA 2 – ESTIMATIVAS DE HERDABILIDADE PARA BETA-HIDROXIBUTIRATO EM POPULAÇÕES DE BOVINOS DA RAÇA HOLANDESA.....	26
TABELA 3 – ESTIMATIVAS DE HERDABILIDADE PARA A RAZÃO GORDURA:PROTEÍNA (RGP) EM POPULAÇÕES DE BOVINOS DA RAÇA HOLANDESA.....	28
TABELA 4 – CORRELAÇÕES GENÉTICAS ENTRE A RAZÃO GORDURA:PROTEÍNA (RGP) COM CARACTERÍSTICAS DE INTERESSE ECONÔMICO DURANTE A LACTAÇÃO EM BOVINOS LEITEIROS.....	29

CAPÍTULO 2 – MAPEAMENTO BIBLIOGRÁFICO DA CETOSE EM BOVINOS

TABELA 1 – PARÂMETROS BIBLIOMÉTRICOS PARA PUBLICAÇÕES SOBRE CETOSE EM BOVINOS.....	42
TABELA 2 – TOP 20 AUTORES PARA PUBLICAÇÕES SOBRE CETOSE EM BOVINOS.....	47
TABELA 3 – OS 20 PRINCIPAIS ARTIGOS REFERENCIADOS PARA PUBLICAÇÕES SOBRE CETOSE EM BOVINOS.....	48
TABELA 4 – OS 20 PRINCIPAIS ARTIGOS EM ACOPLAMENTO BIBLIOGRÁFICO PARA PUBLICAÇÕES SOBRE CETOSE EM BOVINOS.....	50
TABELA 5 – OS 20 PRINCIPAIS ARTIGOS CO-CITADOS PARA PUBLICAÇÕES SOBRE CETOSE EM BOVINOS.....	52

CAPÍTULO 3 – ASSOCIAÇÃO GENÉTICA ENTRE RAZÃO GORDURA:PROTEÍNA NO INÍCIO DA LACTAÇÃO E CARACTERÍSTICAS DE INTERESSE ECONÔMICO EM VACAS HOLANDESAS

TABELA 1 – ESTATÍSTICA DESCRITIVA PARA CARACTERÍSTICAS PRODUTIVAS E DE SAÚDE DO ÚBERE NO DIA DO CONTROLE (ATÉ 90 DIAS DE LACTAÇÃO), E REPRODUTIVAS NAS PRIMEIRAS TRÊS LACTAÇÕES EM VACAS DA RAÇA HOLANDESA.....	73
---	----

TABELA 2 – COMPONENTES DE VARIÂNCIA GENÉTICA ADITIVA (σ^2a), AMBIENTE PERMANENTE (σ^2ep), RESIDUAL (σ^2r) E ESTIMATIVAS DE HERDABILIDADE (h^2), REPETIBILIDADE (t), COM OS RESPECTIVOS ERROS-PADRÃO (ep) PARA AS CARACTERÍSTICAS PRODUTIVAS, DE SAÚDE DO ÚBERE E REPRODUTIVAS NAS PRIMEIRAS TRÊS LACTAÇÕES EM VACAS DA RAÇA HOLANDESA.....	76
TABELA 3 – ESTIMATIVAS DE CORRELAÇÕES GENÉTICAS (r_g) E FENOTÍPICAS (r_p) COM O RESPECTIVO ERRO-PADRÃO (ep) ENTRE TEST-DAY PARA RAZÃO GORDURA:PROTEÍNA NO LEITE (RGP) ATÉ OS 90 DIAS EM LEITE E PRODUÇÃO DIÁRIA DE LEITE EM KG (PL), ESCORE DE CÉLULAS SOMÁTICAS (ECS) E INTERVALO ENTRE PARTOS NAS PRIMEIRAS TRÊS LACTAÇÕES EM VACAS DA RAÇA HOLANDESA.....	77

CAPÍTULO 4 – HERDABILIDADE PARA β -HIDROXIBUTIRATO E CETOSE SUBCLÍNICA E CORRELAÇÃO GENÉTICA COM CONSTITUINTES DO LEITE NO INÍCIO DA LACTAÇÃO DE VACAS HOLANDESAS

TABELA 1 – ESTATÍSTICA DESCRITIVA DO β -HIDROXIBUTIRATO SANGUÍNEO E CARACTERÍSTICAS DE INTERESSE ECONÔMICO NO INÍCIO DA LACTAÇÃO DE VACAS HOLANDESAS.....	100
TABELA 2 – ESTIMATIVAS DE COMPONENTES DE VARIÂNCIA, HERDABILIDADE (h), REPETIBILIDADE (t) COM OS RESPECTIVOS ERROS-PADRÃO (ep) PARA β -HIDROXIBUTIRATO SANGUÍNEO EM DOIS MÉTODOS (TIRA E LABORATÓRIO), CETOSE SUBCLÍNICA E CARACTERÍSTICAS DE INTERESSE ECONÔMICO NO INÍCIO DA LACTAÇÃO.....	105
TABELA 3 – ESTIMATIVAS DE CORRELAÇÕES GENÉTICAS (r_g) E FENOTÍPICAS (r_p), COM OS RESPECTIVOS ERROS-PADRÃO (ep), ENTRE β -HIDROXIBUTIRATO SANGUÍNEO EM DOIS MÉTODOS (TIRA E LABORATÓRIO), CETOSE SUBCLÍNICA E CARACTERÍSTICAS PRODUTIVAS E DE SAÚDE DO ÚBERE NO INÍCIO DA LACTAÇÃO DE VACAS HOLANDESAS.....	108

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

AGNE	- Ácidos graxos não esterificados
APCBRH	- Associação Paranaense de Criadores de Bovinos da Raça Holandesa
ARS	- Acidose ruminal subaguda
BEN	- Balanço energético negativo
BHB	- β -hidroxibutirato
CCS	- Contagem de células somáticas no leite
CS	- Cetose subclínica
DEL	- Dias em leite
ECS	- Escore linear de células somáticas no leite
GCs	- Grupos contemporâneos
HIP	- Hipercetonemia
PTA	- Habilidade predita de transmissão
RGP	- Razão gordura:proteína

LISTA DE SÍMBOLOS

€ - Euro

σ^2 - variância

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS	21
1 INTRODUÇÃO	21
2 OBJETIVOS	22
2.1 Objetivo geral.....	22
2.2 Objetivos específicos.....	22
3 REVISÃO DE LITERATURA	23
3.1 Balanço energético negativo (BEN).....	23
3.2 Cetose subclínica (CS).....	24
3.3 Razão gordura:proteína (RGP).....	27
REFERÊNCIAS	30
CAPÍTULO 2 – MAPEAMENTO BIBLIOGRÁFICO DA CETOSE EM BOVINOS	38
DESTAQUES	39
RESUMO GRÁFICO	39
RESUMO	39
1 INTRODUÇÃO	40
2 MATERIAL E MÉTODOS	41
3 RESULTADOS	43
4 DISCUSSÃO	55
5 CONCLUSÃO	60
6 ANEXOS	61
REFERÊNCIAS	63
CAPÍTULO 3 – ASSOCIAÇÃO GENÉTICA ENTRE RAZÃO GORDURA:PROTEÍNA NO INÍCIO DA LACTAÇÃO E CARACTERÍSTICAS DE INTERESSE ECONÔMICO EM VACAS HOLANDESAS	67
DESTAQUES	68
RESUMO	68
1 INTRODUÇÃO	69
2 MATERIAL E MÉTODOS	70
2.1 Dados e edição.....	70
2.2 Análise dos dados.....	71

3 RESULTADOS	72
3.1 Estatística descritiva.....	72
3.2 Parâmetros genéticos.....	75
4 DISCUSSÃO	77
4.1 Estatística descritiva.....	77
4.2 Parâmetros genéticos.....	79
4.2.1 Razão gordura:proteína e produção diária de leite.....	81
4.2.2 Razão gordura:proteína e escore de células somáticas.....	82
4.2.3 Razão gordura:proteína e intervalo entre partos.....	84
5 CONCLUSÃO	85
REFERÊNCIAS	86

CAPÍTULO 4 – HERDABILIDADE PARA β -HIDROXIBUTIRATO E CETOSE SUBCLÍNICA E CORRELAÇÃO GENÉTICA COM CONSTITUINTES DO LEITE NO INÍCIO DA LACTAÇÃO DE VACAS HOLANDESAS92

RESUMO	93
1 INTRODUÇÃO	94
2 MATERIAL E MÉTODOS	95
2.1 Dados.....	95
2.1.1 Medição de β -hidroxibutirato (BHB).....	95
2.2 Edição dos dados.....	96
2.3 Análise dos dados.....	97
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	99
3.1 Descrição fenotípica.....	99
3.2 Estimativas de parâmetros genéticos.....	105
4 CONCLUSÃO	111
5 ANEXOS	112
REFERÊNCIAS	112

CONSIDERAÇÕES FINAIS	118
REFERÊNCIAS	119

CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS

1 INTRODUÇÃO

O período de transição é uma fase crítica em rebanhos leiteiros, pois a mudança do final da gestação para o início da lactação leva ao aumento da demanda energética, a diminuição da ingestão de matéria seca, ao balanço energético negativo (BEN) e a perda de condição corporal (ESPOSITO et al., 2014). Quando o animal apresenta capacidade insuficiente de se adaptar ao BEN, algumas doenças metabólicas podem ocorrer, entre as quais, a cetose subclínica (CS) que é fator predisponente para outras enfermidades nutricionais e reprodutivas (LOIKLUNG et al., 2022).

A CS é uma das doenças metabólicas mais relevantes em rebanhos leiteiros, caracterizada pelo aumento dos corpos cetônicos e, particularmente, de β -hidroxibutirato (BHB), resultado da utilização das reservas de gordura para atender as demandas energéticas no período de BEN (BUABAN et al., 2016). Segundo Mcart, Nydam & Oetzel (2012), a CS pode atingir taxas de incidência superiores a 40%, além de causar diversas perdas econômicas associadas a diminuição da produção de leite no início da lactação (DUFFIELD et al., 2009) e a predisposição ao desenvolvimento de outras doenças como a metrite, deslocamento do abomaso e a cetose clínica (SUTHAR et al., 2013). Atualmente, o parâmetro mais utilizado e com maior sensibilidade para detectar a CS são os níveis de BHB sanguíneos, sendo tipicamente adotado limiares de BHB iguais ou superiores a 1,2 mmol/L (CHANDLER et al., 2018).

No entanto, metodologias para identificar a doença que envolvem amostragem sanguínea podem ser caras, além de estressantes para os animais, sendo que, alternativas mais acessíveis, como a utilização de componentes do leite, tornaram-se uma forma útil de monitoramento (MÄNTYSAARI et al., 2022). Desta forma, características produtivas e facilmente mensuráveis, como a razão gordura:proteína (RGP) no leite, têm sido usadas como indicadores indiretos de distúrbios metabólicos associados ao início da lactação (BUTTCHEREIT et al., 2010).

Ademais, como a cetose apresenta herdabilidade baixa, variando de 0,10 a 0,14 (PRYCE et al., 2016), identificar os animais geneticamente superiores não é simples, o que dificulta a seleção direta. Na literatura, estudos que comprovem a relação genética entre RGP, distúrbios metabólicos, características produtivas e de

fertilidade são escassos. Segundo Koeck et al. (2013), a limitação quanto ao número de informações e tamanho da amostra, inviabiliza a identificação de associações significativas entre os indicadores. Com isso, estimar os parâmetros genéticos para potenciais indicadores indiretos de CS no início da lactação e correlacionar com outras características de interesse econômico permitirá obter informações relevantes para os programas de melhoramento de bovinos leiteiros sobre estratégias de seleção a serem adotadas.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Estimar os parâmetros genéticos para cetose subclínica (CS) e características indicadoras no início da lactação em vacas Holandesas no Estado do Paraná.

2.2 Objetivos específicos

- Realizar um estudo de mapeamento bibliográfico da literatura global sobre cetose em bovinos;
- Estimar as correlações genéticas entre a razão gordura:proteína (RGP) e a produção de leite no dia do controle, escore de células somáticas e características de fertilidade em vacas Holandesas;
- Estimar o coeficiente de herdabilidade e repetibilidade para a β -hidroxibutirato (BHB) e RGP;
- Identificar a taxa de prevalência e incidência de cetose subclínica (CS) em rebanhos leiteiros paranaenses e estimar o coeficiente de herdabilidade para CS e
- Estimar as correlações genéticas entre CS, BHB e constituintes do leite no início da lactação.

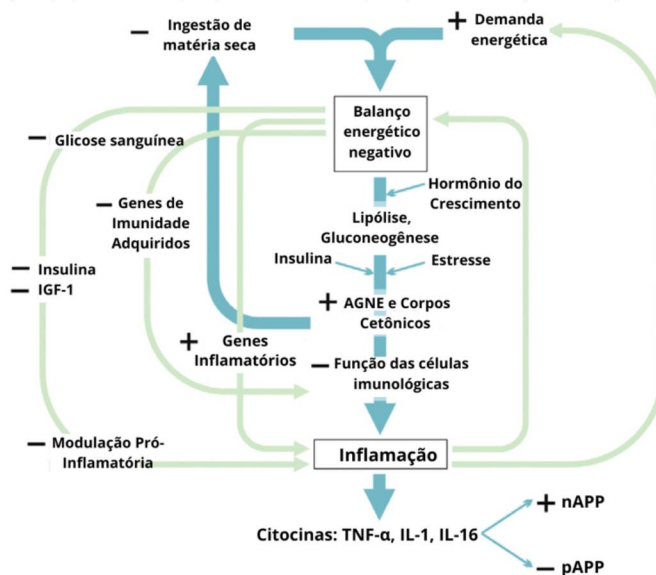
3 REVISÃO DE LITERATURA

Para vacas leiteiras, o período de transição compreende as três semanas antes e três semanas depois do parto (GRUMMER, 1995). Neste intervalo, os animais sofrem alterações metabólicas, endócrinas e redução da resposta imune, associada a fontes de estresse ambientais relacionadas com o manejo pós-parto em vacas secas e lactantes, o que faz com que esse momento seja crítico durante o ciclo produtivo, ao favorecer com que os animais fiquem mais susceptíveis a doenças (GRUMMER, 1995; MULLIGAN & DOHERTY, 2008). Desta forma, o aumento da produção de leite resulta na necessidade de adaptações nutricionais que corrobora o estado fisiológico denominado balanço energético negativo (BEN) (ESPOSITO et al., 2014).

3.1 Balanço energético negativo (BEN)

Na FIGURA 1 estão apresentadas as principais alterações e processos interrelacionados no organismo das vacas, onde observa-se que a alta necessidade de energia nesse período, favorece o estado de BEN e, por isso, aumenta a demanda de fontes energéticas alternativas, o que pode desencadear respostas inflamatórias.

FIGURA 1 – PRINCIPAIS INTERAÇÕES ENTRE OS SISTEMAS IMUNOLÓGICO, ENDÓCRINO E METABÓLICO EM VACAS LEITEIRAS DURANTE O PERÍODO DE TRANSIÇÃO



FONTE: Adaptado e traduzido de ESPOSITO et al. (2014).

AGNE= ácidos graxos não esterificados; IGF-1= fator de crescimento semelhante à insulina 1; TNF-α= fator de necrose tumoral; IL-1 e IL-16 = interleucina 1 e 16; nAPP e pAPP= proteínas de fase aguda negativas e positivas.

Para equilibrar o déficit energético neste período, os animais mobilizam fontes de energia e proteína das reservas corporais (DAROS et al., 2022), porém isso afeta a proporção de compostos lipogênicos em relação aos glicogênicos, favorecendo o aumento de ácidos graxos não esterificados (AGNE) e β -hidroxibutirato (BHB) (VOSSEBELD et al., 2022). Desta forma, quando o animal apresenta capacidade insuficiente de se adaptar ao BEN, associado a elevadas concentrações de corpos cetônicos, algumas doenças metabólicas podem ocorrer, entre as quais, a cetose subclínica (CS), que é o fator predisponente para outras enfermidades nutricionais e reprodutivas (LOIKLUNG et al., 2022; VOSSEBELD et al., 2022).

3.2 Cetose subclínica (CS)

De acordo com Andersson (1998), a cetose subclínica (CS) pode ser definida como a associação entre o aumento da concentração de corpos cetônicos em função dos níveis baixos de glicose circulante, com a ausência de sinais clínicos.

Tal estado glicêmico é caracterizado por uma sequência de modificações fisiológicas no pós-parto, relacionadas ao aumento da produção de leite, em que ocorre a redução da síntese de insulina pelo pâncreas, causando a diminuição do uso da glicose por alguns tecidos corporais. Sendo assim, para repor esse déficit energético e manter as funções adequadas destes órgãos são necessárias outras fontes (DRACKLEY et al., 2001; MCART et al., 2013), como ácidos graxos livres não esterificados (AGNE).

Os AGNE podem ingressar no fígado, por meio de reesterificação em triglicerídeos ou serem oxidados de forma completa ou parcial (GRUMMER, 1993). Por meio da oxidação parcial, os AGNE são transformados em acetil coenzima A, que é um metabólito intermediário precursor de energia, sendo que, quando se tem altas concentrações deste metabólito no ciclo de Krebs, há redirecionamento para a produção de corpos cetônicos no fígado, como o ácido aceto acético, acetona e o β -hidroxibutirato (BHB) (ESPOSITO et al., 2014). No entanto, devido a limitada disponibilidade energética no período pós-parto, essa torna-se a principal via de metabolização dos AGNE, resultando em níveis séricos elevados de BHB, por exemplo (DAROS et al., 2022).

Quando as concentrações de AGNE estão elevadas e associadas com uma inadequada adaptação ao BEN, um estado de hipercetonemia (HIP) se desenvolve,

correlacionado com a manifestação de casos de CS (MCART; NYDAM; OETZEL, 2012). O teste de referência de HIP é o equivalente a níveis de BHB sanguíneos iguais ou superiores a 1,2 mmol/L, utilizado para diagnosticar animais positivos para CS, sendo que, o que a distingue da cetose clínica, além dos sinais clínicos visíveis, são as concentrações mais elevadas de BHB, que pode chegar a limiares superiores a 3,0 mmol/L (OETZEL et al., 2004; MCART et al., 2013).

No Canadá a incidência de CS pode chegar a 80%, conforme estágio de lactação (DUFFIELD, 2000), o que mostra que esta é uma doença metabólica bastante comum em rebanhos leiteiros. Embora os animais afetados possam apresentar recuperação gradual (com ou sem tratamentos específicos) a longo prazo, os prejuízos associados a enfermidade são significativos (VALLEJO-TIMARÁN et al., 2020). Gohary et al. (2016) estimaram perdas econômicas de até 203 dólares americanos (caso/animal), que estão associadas a redução de produção de leite, maior intervalo entre partos e aumento da taxa de mortalidade.

Existem poucos estudos que estimaram parâmetros genéticos para cetose subclínica, sendo mais frequentemente investigados os casos clínicos da doença, provavelmente em virtude da facilidade de coleta dos fenótipos. Na literatura, o coeficiente de herdabilidade para cetose é de baixa magnitude, variando de 0,01 a 0,10 (TABELA 1) dependendo da metodologia utilizada, indicando que é uma característica herdável, mas que a seleção direta para resistência a enfermidade promoverá ganho genético lento.

TABELA 1 - ESTIMATIVAS DE HERDABILIDADE PARA CETOSE CLÍNICA EM POPULAÇÕES DE BOVINOS

Autor (ano)	N	Local	Modelo	h² ± dp ou ep
Uribe et al. (1995)	1.985	Canadá	Limiar	0,10 ± 0,03
Kadarmideen et al. (2000)	63.891	Inglaterra	Linear	0,01 ± 0,01
Neuenschwander et al. (2012)	84.749	Canadá	Limiar	0,09 ± 0,03
Koeck et al. (2012)	26.802	Canadá	Linear	0,03 ± 0,01
Parker Gaddis et al. (2014)	23.865	Estados Unidos	Limiar	0,08 ± 0,02

N = tamanho da amostra; h² = herdabilidade; dp = desvio padrão; ep = erro padrão.

Normalmente, o monitoramento da CS ocorre através de registros de biomarcadores, por exemplo, os corpos cetônicos, como o BHB (KÖNING & MAY, 2018). O BHB é normalmente utilizado para diagnosticar animais com CS devido a sua estabilidade no sangue e no leite (DUFFIELD et al., 2000; CECCHINATO et al.,

2018). No entanto, aferições no sangue, seja por método laboratorial envolvendo reação enzimática colorimétrica, ou por meio de tiras de cetona são convencionalmente recomendadas (BENEDET et al., 2019).

Na literatura alguns estudos investigaram aspectos genéticos relacionados ao BHB, como demonstrado na TABELA 2, em que dependendo da amostragem (sangue ou leite), a herdabilidade da característica varia de baixa a moderada magnitude em vacas da raça Holandesa, indicando o potencial do BHB para a seleção indireta da cetose.

TABELA 2 - ESTIMATIVAS DE HERDABILIDADE PARA BETA-HIDROXIBUTIRATO EM POPULAÇÕES DE BOVINOS DA RAÇA HOLANDESA

Autor (ano)	N	Local	Dia da medida	Herdabilidade	
				Sangue	Leite
van der Drift <i>et al.</i> (2012)	1.615	Holanda	5-60	0,17±0,06	0,16±0,06
Koeck et al. (2014)	61.331	Canadá	5-100	-	0,14±0,01 a 0,28 ±0,02
Benedet et al. (2020)	13.106	Estados Unidos	5-35	-	0,21±0,02
Klein et al. (2020)	62.568	Alemanha	5-42	-	0,03±0,01
Lou et al. (2022)	11.609	China	5-305	0,12±0,02	-

N = tamanho da amostra.

No entanto, a coleta de amostras sanguíneas para mensurar metabólitos pode estar associada a procedimentos invasivos e de custo elevado, sendo assim, uma alternativa viável para medir tais parâmetros seria o uso de dados de produção de leite que são comuns em rebanhos leiteiros (NEGUSSIE et al., 2013). Na literatura é possível encontrar trabalhos que descrevem a importância de usar dados produtivos e de composição do leite para gerenciar o equilíbrio energético e de nutrientes em vacas leiteiras (DUFFIELD et al., 1997; FLEISCHER et al., 2001). Dentre eles, a razão gordura:proteína no dia do controle é uma característica em potencial para ser utilizada com o intuito de detectar CS indiretamente, mas que apresenta sensibilidade de 66% no diagnóstico (VAN KNEGSEL et al., 2010).

3.3 Razão gordura:proteína

A razão gordura:proteína (RGP) é um dos indicadores sugeridos para detecção de cetose (HEUER et al., 1999) e balanço energético negativo (BEN) no período de transição (FRIGGENS et al., 2007). De acordo com Friggens et al. (2007), esta relação se deve a mecanismos biológicos que agem simultaneamente, onde a energia sintetizada para a produção do leite é direcionada para aumentar o teor de gordura, comprometendo a produção de leite e reduzindo o teor de proteína. Por essa razão, o aumento da RGP está relacionado com períodos de BEN no início da lactação (BUTTCHEREIT et al., 2010) que, por sua vez, está associado a demandas energéticas por reservas lipídicas, ocasionando a cetose subclínica (CS), por exemplo (LEI & SIMÕES, 2021).

De modo geral, para vacas Holandesas são considerados ideais valores de RGP entre 1,0 e 1,5, por estarem associados a normalidade fisiológica, sendo que, quando a razão é superior a 1,5 indica possíveis distúrbios de saúde como: a cetose, deslocamento de abomaso, cisto ovariano, claudicação e mastite, além do aumento de descarte (HEUER, et al., 1999; TONI et al., 2011), enquanto valores inferiores a 1,0 podem estar relacionados a acidose ruminal subaguda (DANSCHER et al., 2015). Heuer et al. (1999) relataram que embora animais com RGP superiores 1,5 apresentem produções elevadas, o desempenho reprodutivo piora, o que indica relação entre RGP, BEN e fertilidade.

Considerando tal relação, a RGP pode ser usada como critério de seleção para minimizar a ocorrência de doenças no pós-parto, como a cetose, nos rebanhos leiteiros. Na literatura, alguns estudos estimaram a herdabilidade para RGP em bovinos da raça Holandesa, conforme apresentado na TABELA 3.

TABELA 3 – ESTIMATIVAS DE HERDABILIDADE (h^2) PARA A RAZÃO GORDURA:PROTEÍNA (RGP) EM POPULAÇÕES DE BOVINOS DA RAÇA HOLANDESA

Autor (ano)	N ¹	País	OL ²	DEL ³	$h^2 \pm dp$ ou ep^4
Jamrozik e Schaeffer (2012)	25.950	Canadá	1 ^a	5-305 dias	0,71±0,02
Loker et al. (2012)	12.097	Canadá	1 ^a	5-305 dias	0,42±0,01
Nishiura et. al. (2015)	41.551	Japão	1 ^a , 2 ^a e 3 ^a	5-305 dias	0,27 a 0,31±0,02
Moretti et al. (2018)	16.523	Itália	1 ^a	1-300 dias	0,33 a 0,35±0,05
Satola e Ptak (2019)	13.201	Polônia	1 ^a , 2 ^a e 3 ^a	5-305 dias	0,31±0,03 a 0,24±0,02
Benedet et al. (2020)	13.106	Itália	1 ^a	5-35 dias	0,12±0,01

¹ N= tamanho da amostra; ² OL= ordem de lactação; ³ DEL= dias em leite e ⁴ dp= desvio padrão e ep= erro-padrão.

Pela TABELA 3 é possível notar que as estimativas de herdabilidade para RGP variam de baixa a alta magnitude, conforme a ordem de lactação e os dias em leite (DEL). A maioria dos estudos utilizou dados de vacas primíparas, com registros até os 305° DEL, em que se observa estimativas de herdabilidade mais altas conforme o aumento do DEL e para vacas de primeira lactação.

Buttchereit et al. (2011) observaram, em um estudo experimental com vacas Holandesas de primeira lactação na Alemanha, que as estimativas de herdabilidade para a RGP entre 11° e 180° DEL foram maiores no início e final da lactação (variando entre 0,20 e 0,54) e que a curva das estimativas de herdabilidade para porcentagem de gordura apresentou comportamento similar a RGP. Satola & Ptak (2019) concluíram que estimativas mais altas de herdabilidade da RGP para primíparas ocorreram devido a maior proporção da variância genética aditiva em relação a variância total, sugerindo que, para vacas múltiparas, fatores ambientais têm maior influência na variabilidade da RGP.

Na literatura, estudos que tenham estimado a correlação genética entre RGP e CS são escassos. Koeck et al. (2013) estimaram correlações genéticas favoráveis entre RGP e cetose clínica de 0,35±0,16 em vacas de primeira lactação, sugerindo o uso da RGP como um preditor indireto para a enfermidade. Além disso, alguns trabalhos também estimaram correlações entre RGP com outras características produtivas, comportamentais e de fertilidade, conforme apresentado na TABELA 4.

TABELA 4 – CORRELAÇÕES GENÉTICAS ENTRE A RAZÃO GORDURA:PROTEÍNA (RGP) COM CARACTERÍSTICAS DE INTERESSE ECONÔMICO DURANTE A LACTAÇÃO EM BOVINOS LEITEIROS

Autor (ano)	N ¹	País	Raça	Carac. ²	Rg± dp ou ep ³
Loker et al. (2012)	12.097	Canadá	Holandês	RGP-ECC	-0,12±0,06
				RGP-%Lac	-0,12±0,04
				RGP-NUL	0,31±0,04
Negussie et al. (2013)	22.422	Finlândia	Gado vermelho nórdico	RGP, DO	0,03 a 0,24
				RGP, PL	0,13 a -0,25
Buaban et al. (2016)	88 482	Tailândia	Mestiças	RGP-DPP	-0,14±0,15 a
				RGP-IEP	-0,61±0,15
					0,35±0,12 a
					0,63±0,10
Satola e Ptak (2019)	6.299	Polônia	Holandês		-0,05±0,08 a
					-0,52±0,11
				RGP-PL	-0,08±0,08 a
				RGP-%Lac	0,10±0,09
Antanaitis et al. (2021)	2.472	Lituânia	Holandês	RGP-NUL	0,03±0,06 a
					0,32±0,05
				RGP-TEMP	0,013±0,01
Falchi et al. (2021)	70.984	Itália	Simental	RGP-CCS	0,201±0,01
				RGP-BHB	0,13±0,07

¹ N = tamanho da amostra; ² Carac. = características; BHB = β-hidroxibutirato; ECC = escore de condição corporal; %Lac = porcentagem de lactose; NUL = nitrogênio uréico no leite; DO= dias abertos; PL = produção diária de leite; DPP = dias do parto ao primeiro serviço; IEP = intervalo entre partos; TEMP = temperamento; CCS = contagem de células somáticas; ³ Rg = correlação genética; dp = desvio padrão e ep = erro-padrão.

Pela TABELA 4 é possível notar que a RGP está moderadamente associada a características produtivas, como o nitrogênio uréico no leite (NUL). Loker et al. (2012) relataram que, no início da lactação, vacas que mobilizam maiores reservas energéticas tendem a apresentar elevadas concentrações de NUL, havendo a necessidade de realizar seleção conjunta para características relacionadas ao estado nutricional do animal (como a condição corporal) e produtivas (RGP e NUL, por exemplo).

Em um estudo com bovinos vermelhos nórdicos, Negussie et al. (2013) estimaram correlações genéticas positivas e significativas ($p < 0,05$) até os 30° DEL (0,13) entre a RGP e produção diária de leite (PL), sugerindo que animais de alta produção no início da lactação necessitam mobilizar mais fontes de energia através

das reservas corporais e isso favorece o aumento da RGP, mas após o pico de lactação, essas vacas reestabelecem o equilíbrio energético e essa relação inverte o sentido. Em contrapartida, Satola e Ptak (2019) observaram associações genéticas negativas entre a RGP e PL na maior parte da lactação, sendo mais fortes em animais de primeira lactação ($-0,52 \pm 0,11$), indicando que a seleção para reduzir a RGP teria um impacto favorável no aumento da PL.

Na literatura, existem poucos trabalhos sobre as associações genéticas entre a RGP com características reprodutivas. No entanto, o impacto do BEN no desempenho reprodutivo de vacas é conhecido (NEGUSSIE et al., 2013). Em rebanhos tailandeses, Buaban et al. (2016) estimaram correlações positivas, mas desfavoráveis entre RGP com intervalo entre partos (IEP), principalmente no início da lactação ($0,63 \pm 0,10$), demonstrando que vacas com elevados valores de RGP, tendem a ter maiores IEP.

Do ponto de vista comportamental, Antanaitis et al. (2021) observaram que animais com pontuações extremas de temperamento foram os que apresentaram RGP acima de 1,2 (indicando CS), demonstrando que vacas mais agressivas têm maior predisposição genética para desenvolver distúrbios metabólicos, como a CS. Considerando que valores elevados de BHB podem estar relacionados com a ocorrência de hipercetonemia (MCART; NYDAM; OETZEL, 2012), em um estudo na Itália com bovinos da raça Simmental, FALCHI et al. (2021) estimaram correlações genéticas entre a RGP e BHB de $0,13 \pm 0,07$ e sugeriram que esse resultado é importante, uma vez que a RGP, por ser um indicador de BEN, também tem potencial de ser utilizada para identificar animais com CS.

As correlações favoráveis entre RGP com distúrbios metabólicos relatadas na literatura justificam estudar o comportamento da RGP durante a lactação em rebanhos leiteiros paranaenses sob o ponto de vista do melhoramento genético, além de permitir que com os resultados encontrados, futuramente seja possível utilizá-la como um indicador indireto em programas de melhoramento genético para a seleção de vacas resistentes à CS e outras doenças metabólicas no período de 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.

ANTANAITIS, R. et al. Relationship between Temperament and Stage of Lactation, Productivity and Milk Composition of Dairy Cows. **Animals**, v. 11, n. 7, p. 1840, 22 jun. 2021.

BENEDET, A. et al. Invited review: β -hydroxybutyrate concentration in blood and milk and its associations with cow performance. **animal**, v. 13, n. 8, p. 1676–1689, 2019.

BENEDET, A. et al. Heritability estimates of predicted blood β -hydroxybutyrate and nonesterified fatty acids and relationships with milk traits in early-lactation Holstein cows. **Journal of Dairy Science**, v. 103, n. 7, p. 6354–6363, jul. 2020.

BUABAN, S. et al. Genetic relationships of fertility traits with test-day milk yield and fat-to-protein ratio in tropical smallholder dairy farms: relationships of fertility and fat-to-protein ratio. **Animal Science Journal**, v. 87, n. 5, p. 627–637, maio 2016.

BUTTCHEREIT, N. et al. Evaluation of five lactation curve models fitted for fat:protein ratio of milk and daily energy balance. **Journal of Dairy Science**, v. 93, n. 4, p. 1702–1712, abr. 2010.

BUTTCHEREIT, N. et al. Genetic parameters for energy balance, fat /protein ratio, body condition score and disease traits in German Holstein cows: Genetics of energy balance and disease traits. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 129, n. 4, p. 280–288, ago. 2012.

CECCHINATO, A. et al. Genetic variation in serum protein pattern and blood β -hydroxybutyrate and their relationships with udder health traits, protein profile, and cheese-making properties in Holstein cows. **Journal of Dairy Science**, v. 101, n. 12, p. 11108–11119, dez. 2018.

CHANDLER, T. L. et al. Predicting hyperketonemia by logistic and linear regression using test-day milk and performance variables in early-lactation Holstein and Jersey cows. **Journal of Dairy Science**, v. 101, n. 3, p. 2476–2491, mar. 2018.

DANSCHER, A. M. et al. Indicators of induced subacute ruminal acidosis (SARA) in Danish Holstein cows. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 57, n. 1, p. 39, dez. 2015.

DAROS, R. R.; WEARY, D. M.; VON KEYSERLINGK, M. A. G. Invited review: Risk factors for transition period disease in intensive grazing and housed dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 105, n. 6, p. 4734–4748, jun. 2022.

DRACKLEY, J. K.; OVERTON, T. R.; DOUGLAS, G. N. Adaptations of Glucose and Long-Chain Fatty Acid Metabolism in Liver of Dairy Cows during the Periparturient Period. **Journal of Dairy Science**, v. 84, p. E100–E112, jun. 2001.

DUFFIELD, T. F.; KELTON, D. F.; LESLIE, K. E.; et al. Use of test day milk fat and milk protein to detect subclinical ketosis in dairy cattle in Ontario. **The Canadian Veterinary Journal**, v.11, p. 713-718, 1997.

DUFFIELD, T. Subclinical Ketosis in Lactating Dairy Cattle. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 16, n. 2, p. 231–253, jul. 2000.

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.

ESPOSITO, G. et al. Interactions between negative energy balance, metabolic diseases, uterine health and immune response in transition dairy cows. **Animal Reproduction Science**, v. 144, n. 3–4, p. 60–71, jan. 2014.

FALCHI, L. et al. Investigation of β -hydroxybutyrate in early lactation of Simmental cows: Genetic parameters and genomic predictions. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 138, n. 6, p. 708–718, nov. 2021.

FLEISCHER, P. et al. The Relationship Between Milk Yield and the Incidence of Some Diseases in Dairy Cows. **Journal of Dairy Science**, v. 84, n. 9, p. 2025–2035, set. 2001.

FRIGGENS, N. C.; RIDDER, C.; LØVENDAHL, P. On the Use of Milk Composition Measures to Predict the Energy Balance of Dairy Cows. **Journal of Dairy Science**, v. 90, n. 12, p. 5453–5467, dez. 2007.

GOHARY, K. et al. The cost of a case of subclinical ketosis in Canadian dairy herds. **The Canadian Veterinary Journal**, 57, p. 728-732, 2016.

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.

HEUER, C.; SCHUKKEN, Y. H.; DOBBELAAR, P. Postpartum Body Condition Score and Results from the First Test Day Milk as Predictors of Disease, Fertility, Yield, and Culling in Commercial Dairy Herds. **Journal of Dairy Science**, v. 82, n. 2, p. 295–304, fev. 1999.

JAMROZIK, J.; SCHAEFFER, L. R. Test-day somatic cell score, fat-to-protein ratio and milk yield as indicator traits for sub-clinical mastitis in dairy cattle: Indicator traits for sub-clinical mastitis. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 129, n. 1, p. 11–19, fev. 2012.

KADARMIDEEN, H. N.; THOMPSON, R.; SIMM, G. Linear and threshold model genetic parameters for disease, fertility and milk production in dairy cattle. **Animal Science**, v. 71, n. 3, p. 411–419, dez. 2000.

KLEIN, S.-L. et al. Phenotypic relationships, genetic parameters, genome-wide associations, and identification of potential candidate genes for ketosis and fat-to-protein ratio in German Holstein cows. **Journal of Dairy Science**, v. 102, n. 7, p. 6276–6287, jul. 2019.

KLEIN, S.-L. et al. Genetic and nongenetic profiling of milk β -hydroxybutyrate and acetone and their associations with ketosis in Holstein cows. **Journal of Dairy Science**, v. 103, n. 11, p. 10332–10346, nov. 2020.

KOECK, A. et al. Health recording in Canadian Holsteins: Data and genetic parameters. **Journal of Dairy Science**, v. 95, n. 7, p. 4099–4108, jul. 2012.

KOECK, A. et al. Genetic associations of ketosis and displaced abomasum with milk production traits in early first lactation of Canadian Holsteins. **Journal of Dairy Science**, v. 96, n. 7, p. 4688–4696, jul. 2013.

KOECK, A. et al. Genetic analysis of milk β -hydroxybutyrate and its association with fat-to-protein ratio, body condition score, clinical ketosis, and displaced abomasum in early first lactation of Canadian Holsteins. **Journal of Dairy Science**, v. 97, n. 11, p. 7286–7292, nov. 2014.

KÖNIG, S.; MAY, K. Invited review: Phenotyping strategies and quantitative-genetic background of resistance, tolerance and resilience associated traits in dairy cattle. **Animal**, v. 13, n. 5, p. 897–908, 2019.

LEI, M. A. C.; SIMÕES, J. Milk Beta-Hydroxybutyrate and Fat to Protein Ratio Patterns during the First Five Months of Lactation in Holstein Dairy Cows Presenting Treated Left Displaced Abomasum and Other Post-Partum Diseases. **Animals**, v. 11, n. 3, p. 816, 14 mar. 2021.

LOIKLUNG, C.; SUKON, P.; THAMRONGYOSWITTAYAKUL, C. Global prevalence of subclinical ketosis in dairy cows: A systematic review and meta-analysis. **Research in Veterinary Science**, v. 144, p. 66–76, maio 2022a.

LOIKLUNG, C.; SUKON, P.; THAMRONGYOSWITTAYAKUL, C. Global prevalence of subclinical ketosis in dairy cows: A systematic review and meta-analysis. **Research in Veterinary Science**, v. 144, p. 66–76, maio 2022b.

LOKER, S. et al. Genetic and environmental relationships between body condition score and milk production traits in Canadian Holsteins. **Journal of Dairy Science**, v. 95, n. 1, p. 410–419, jan. 2012.

LOU, W. et al. Genetic analyses of blood β -hydroxybutyrate predicted from milk infrared spectra and its association with longevity and female reproductive traits in Holstein cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 105, n. 4, p. 3269–3281, abr. 2022.

MÄNTYSAARI, P. et al. The relationships between early lactation energy status indicators and endocrine fertility traits in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 105, n. 8, p. 6833–6844, ago. 2022.

MCART, J. A. A. et al. Elevated non-esterified fatty acids and β -hydroxybutyrate and their association with transition dairy cow performance. **The Veterinary Journal**, v. 198, n. 3, p. 560–570, dez. 2013.

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.

MORETTI, R. et al. Heritability and genetic correlations between rumination time and production traits in Holstein dairy cows during different lactation phases. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 135, n. 4, p. 293–299, ago. 2018.

MULLIGAN, F. J.; DOHERTY, M. L. Production diseases of the transition cow. **The Veterinary Journal**, v. 176, n. 1, p. 3–9, abr. 2008.

NEGUSSIE, E.; STRANDÉN, I.; MÄNTYSAARI, E. A. Genetic associations of test-day fat:protein ratio with milk yield, fertility, and udder health traits in Nordic Red cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 96, n. 2, p. 1237–1250, fev. 2013.

NEUENSCHWANDER, T. F.-O. et al. Genetic parameters for producer-recorded health data in Canadian Holstein cattle. **Animal**, v. 6, n. 4, p. 571–578, 2012.

NISHIURA, A. et al. Genetic analysis of fat-to-protein ratio, milk yield and somatic cell score of Holstein cows in Japan in the first three lactations by using a random regression model: Genetic Analysis of Fat-to-Protein Ratio. **Animal Science Journal**, v. 86, n. 12, p. 961–969, dez. 2015.

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.

PARKER GADDIS, K. L. et al. Genome-wide association study for ketosis in US Jerseys using producer-recorded data. **Journal of Dairy Science**, v. 101, n. 1, p. 413–424, jan. 2018.

PRYCE, J. E. et al. Invited review: Opportunities for genetic improvement of metabolic diseases. **Journal of Dairy Science**, v. 99, n. 9, p. 6855–6873, set. 2016.

SATOŁA, A.; PTAK, E. Genetic parameters of milk fat-to-protein ratio in first three lactations of Polish Holstein-Friesian cows. **Journal of Animal and Feed Sciences**, 12 abr. 2019.

SUTHAR, V. S. et al. Prevalence of subclinical ketosis and relationships with postpartum diseases in European dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 96, n. 5, p. 2925–2938, maio 2013.

TONI, F. et al. Early lactation ratio of fat and protein percentage in milk is associated with health, milk production, and survival. **Journal of Dairy Science**, v. 94, n. 4, p. 1772–1783, abr. 2011.

URIBE, H. A. et al. Genetic Parameters for Common Health Disorders of Holstein Cows. **Journal of Dairy Science**, v. 78, n. 2, p. 421–430, fev. 1995.

VALLEJO-TIMARÁN, D. et al. Incidence and effects of subacute ruminal acidosis and subclinical ketosis with respect to postpartum anestrus in grazing dairy cows. **Heliyon**, v. 6, n. 4, p. e03712, abr. 2020.

VAN DER DRIFT, S. G. A. et al. Genetic and nongenetic variation in plasma and milk β -hydroxybutyrate and milk acetone concentrations of early-lactation dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 95, n. 11, p. 6781–6787, nov. 2012.

VAN KNEGSEL, A. T. M. et al. Short communication: Ketone body concentration in milk determined by Fourier transform infrared spectroscopy: Value for the detection of hyperketonemia in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 93, n. 7, p. 3065–3069, jul. 2010.

VOSSEBELD, F.; VAN KNEGSEL, A. T. M.; SACCENTI, E. Phenotyping metabolic status of dairy cows using clustering of time profiles of energy balance peripartum. **Journal of Dairy Science**, v. 105, n. 5, p. 4565–4580, maio 2022.

CAPÍTULO 2 – MAPEAMENTO BIBLIOGRÁFICO DA CETOSE EM BOVINOS

Denyus Augusto de Oliveira **PADILHA**^{a*}, Rafaela **MARTINS**^a, Suelen Fernandes **PADILHA**^a, Ariane Enara **PEDRO**^a, Lenira El Faro **ZADRA**^b, Rodrigo de **ALMEIDA**^c, Laila Talarico **DIAS**^c

^aDiscente do Programa de Pós-Graduação em Zootecnia (PPGZ), Universidade Federal do Paraná – UFPR, Curitiba, PR, Brasil; denyusaugustp@gmail.com

^bPesquisadora, Instituto de Zootecnia, Sertãozinho, SP, Brazil; lenira.zadra@iz.sp.gov.br

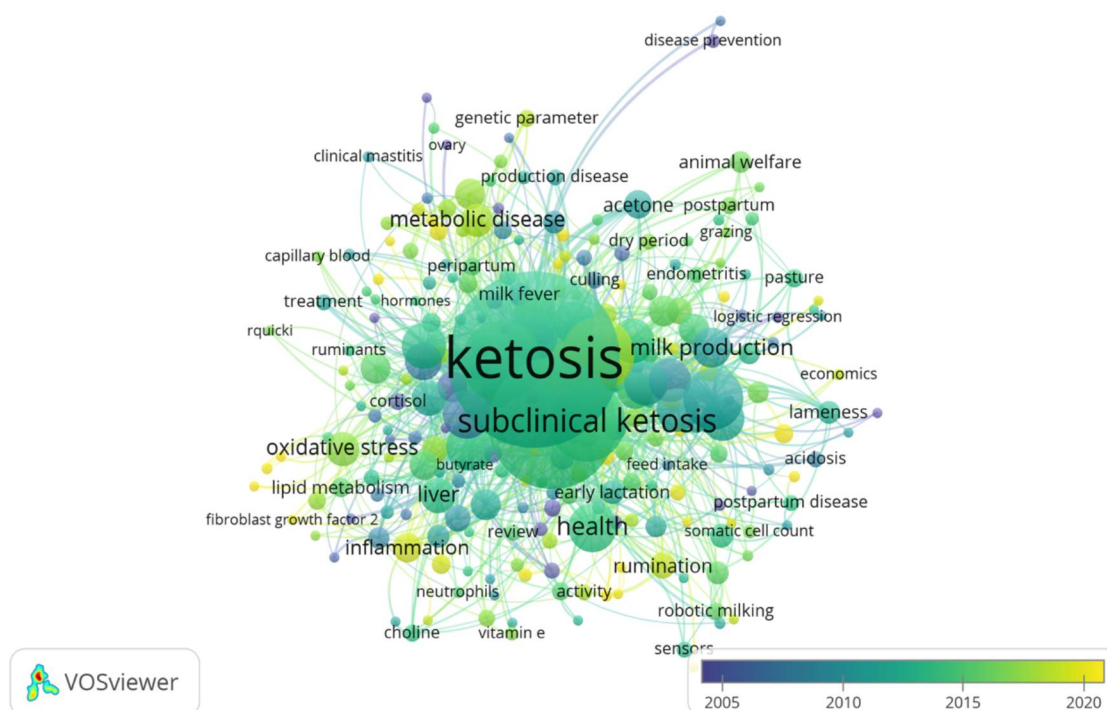
^cProfessor associado, Departamento de Zootecnia, Programa de Pós-Graduação em Zootecnia da Universidade Federal do Paraná, R. dos Funcionários, 1540 - Juvevê, 80035-050, Curitiba, PR, Brasil; ralmeida@ufpr.br, lailatarico@gmail.com

Autor correspondente: * denyusaugustp@gmail.com

DESTAQUES

- O mapeamento bibliográfico foi utilizado para caracterizar o cenário global e as tendências para cetose em bovinos;
- Os principais países que tem pesquisado essa temática são Estados Unidos da América, Canadá, Alemanha, China e Itália que, juntos, representam 49% de todas as publicações;
- Genética, bem-estar animal e métodos alternativos de tratamento são potenciais áreas a serem investigadas sobre cetose.

RESUMO GRÁFICO



RESUMO: Dentre as doenças metabólicas no pós-parto que afetam bovinos, essencialmente leiteiros, a cetose destaca-se devido aos impactos diretos e indiretos associados a ela. Diante disso, os objetivos desse trabalho foram caracterizar o atual cenário da pesquisa global relacionado a cetose em bovinos e identificar os principais pesquisadores, países e instituições, a fim de definir potenciais aspectos a serem explorados sobre a temática. Os dados foram obtidos da Web of Science (Clarivate Analytics) e analisados no software Vosviewer. Foram encontrados 1.491 documentos de 76 países, sendo que 49% das publicações concentravam-se nos Estados Unidos da América, Canadá, Alemanha, China e Itália; e os órgãos financiadores e as principais instituições de pesquisa também eram desses países. No entanto, países asiáticos e da América do Sul, como China e Brasil, apareceram em destaque nos

estudos mais recentes. Essencialmente, pesquisadores da América do Sul apresentaram conexões diretas com os países que mais publicam sobre o tema (EUA e Canadá). Além disso, foi possível notar potenciais temáticas associadas a cetose, como estudos relacionados à genética, ao bem-estar animal e aos métodos alternativos de tratamento. No entanto, reconhece-se a limitação dessa pesquisa com relação ao alcance dos documentos, por ter considerado apenas uma base de dados, muitas vezes restritiva a pesquisas locais, além do poder de alcance de publicações mais recentes.

Palavras-chave: beta-hidroxibutirato; bovinos leiteiros; distúrbios metabólicos; período de transição.

1 INTRODUÇÃO

Considerando o ciclo produtivo de bovinos leiteiros, cerca de 75% das doenças acontecem no primeiro mês de lactação (LEBLANC, 2010), período que coincide com um momento de desequilíbrio energético, resultado das adaptações fisiológicas relacionadas a produção de leite (ESPOSITO et al., 2014). Fontes alternativas de energia são utilizadas, como ácidos graxos não-esterificados que, em consequência de sua oxidação no fígado, aumentam as concentrações de corpos cetônicos no organismo (XU et al., 2016). O acúmulo desses metabólitos em excesso pode promover um estado de hipercetonemia no animal (SAILER et al., 2018), havendo a possibilidade de evoluir para casos subclínicos e clínicos de cetose.

A necessidade de investigar doenças metabólicas no período de transição em vacas leiteiras, como a cetose, deve-se, principalmente, ao impacto econômico da doença, uma vez que o custo médio por caso subclínico é de, aproximadamente, 289 dólares americanos (MCART; NYDAM; OVERTON, 2015), além dos custos correlacionados a redução da fertilidade e da produtividade dos animais afetados (RABOISSON; MOUNIÉ; MAIGNÉ, 2014). A identificação dessa enfermidade, em níveis subclínicos, ocorre através das concentrações séricas do β -hidroxibutirato (DUFFIELD et al, 2000; MCART; NYDAM; OETZEL, 2012).

Considerando os impactos econômicos associados a doença, utilizar técnicas de mapeamento bibliográfico permitirá caracterizar um panorama geral sobre o tema de interesse, direcionar pesquisas futuras e aumentar o potencial de aplicação (FERREIRA, 2018). Na literatura são relatados estudos que utilizam metodologias de mapeamento bibliográfico para temáticas emergentes e de interesse global, como cultivo de microalgas para captação de gases do efeito estufa (MAGHZIAN; ASLANI;

ZAHEDI, 2022), eclodibilidade de ovos em aves de produção (OLIVEIRA et al., 2023) e estresse térmico em animais de fazenda (MCMANUS et al., 2023).

No entanto, não existem estudos que abordem esse tipo de metodologia a fim de obter uma visão ampla sobre a cetose em bovinos, conexões entre os artigos publicados, grupos de pesquisa e potenciais áreas a serem investigadas sobre a temática. Diante disso, o objetivo desse trabalho foram caracterizar o atual cenário da pesquisa global relacionado a cetose em bovinos e identificar os principais pesquisadores, países e instituições, a fim de definir potenciais aspectos a serem explorados sobre a temática.

2 MATERIAL E MÉTODOS

A literatura global sobre cetose em bovinos foi identificada e analisada por meio da base de dados da Web of Science da Clarivate Analytics, sendo esta, classificada em muitos rankings quanto a alta qualidade para avaliar o desempenho de publicações científicas (MASEDA et al., 2021), aumentando o rigor e a riqueza das análises bibliométricas. Optou-se por manter apenas bovinos devido a relevância da temática para a espécie, além do pequeno volume de trabalhos associados com pequenos ruminantes (ovelhas e cabras, principalmente). Termos duplicados foram unificados (como dairy cattle e dairy cow), assim como palavras no singular e plural (por exemplo, cow e cows). Os parâmetros utilizados na pesquisa estão em anexo.

As informações foram exportadas no dia 06 de julho de 2023, no formato texto separadas por tabulações (TXT), sendo considerados: ano de publicação, idioma, revista, título, autor, afiliação, palavras-chave, tipo de documento, resumo e citações. Por meio do software VOSviewer v. 1.6.18 (VAN ECK; WALTMAN, 2010), foram construídos os mapas bibliográficos para co-autoria, co-ocorrência, citação, acoplamento bibliográfico, co-citação e palavras-chave. Os parâmetros mínimos utilizados para cada análise constam na TABELA 1, tendo sido adotada a contagem fracionária que considera a quantidade de documentos de coautoria em função do total de autores (McMANUS et al., 2023).

TABELA 1 — PARÂMETROS BIBLIOMÉTRICOS PARA PUBLICAÇÕES SOBRE CETOSE EM BOVINOS.

	Total	Nº de documentos mínimo	Limite de nº atingido	Com Conexões	Clusters
Co-Autores	4.720	3	489	489	14
Países	76	4	47	218	9
Palavras-chave	1.962	3	255	2.032	18
Citação – Documentos	1.491	30	414	2.806	13
Revista	1.491	10	767	5.696	19
Autores	235	5	60	758	10
Países	4.720	5	171	5.313	5
Países	76	8	40	638	7
Acoplamento Bibliográfico					
Documentos	1.491	40	306	13.610	10
Revista	235	5	60	1.683	10
Autores	4.720	3	489	97.215	20
Países	76	5	44	942	8
Co-citação – Referências	26.891	5	1.832	111.424	8
Revista	6.268	30	184	12.862	9
Autores	16.431	30	239	20.249	5

Usualmente são utilizadas no mapeamento bibliográfico, três técnicas de pesquisa: citação direta, co-citação e acoplamento bibliográfico, sendo que o aumento da precisão do método segue esta mesma ordem (BELUSSI; ORSI; SAVARESE, 2019). Enquanto o método de co-citação considera a frequência com que duas publicações são citadas por uma terceira (SMALL, 1973), sendo útil para identificar clusters temáticos (BELUSSI; ORSI; SAVARESE, 2019), o acoplamento bibliográfico associa documentos em função da semelhança da citação entre eles (MASEDA et al., 2021), sendo mais adequado para temas emergentes (VOGEL & GÜTTEL, 2012). No entanto, ambos os métodos necessitam da análise de citação para delinear as conexões entre as publicações (PHAN TAN, 2021), ou seja, são técnicas complementares.

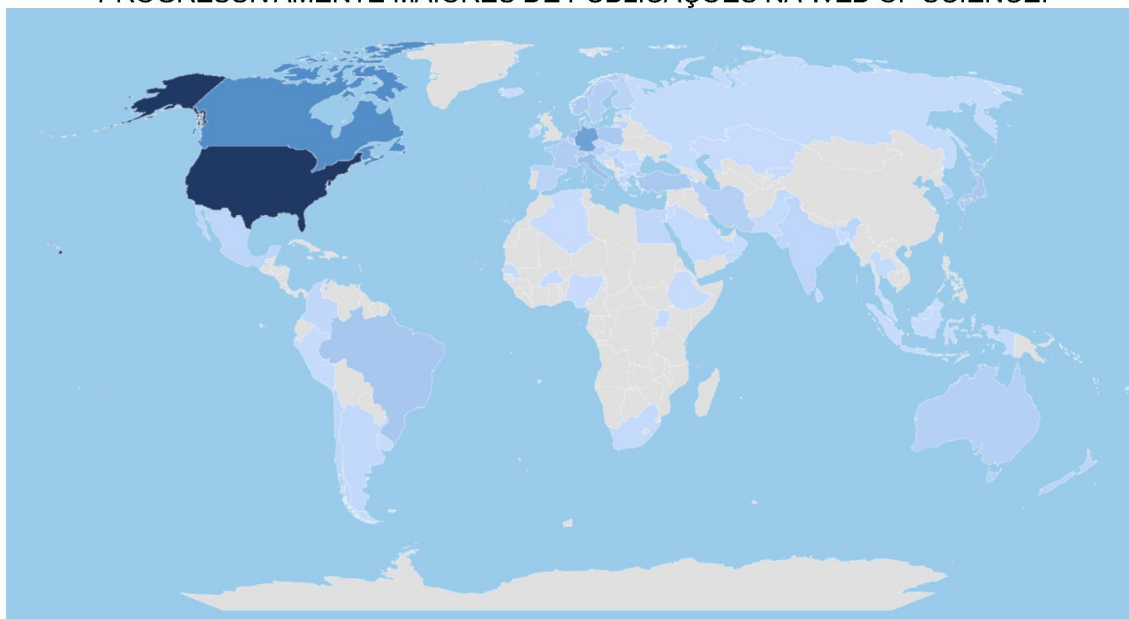
Nos gráficos gerados no VOSviewer, quanto maior o tamanho do círculo e a intensidade da cor, mais relevante a palavra-chave, estudo, autor, país ou citação. De forma complementar, foram produzidos gráficos em função do tempo, a fim de identificar a tendência dos estudos relacionados a cetose nos últimos anos em que se utilizou uma escala de cores entre o roxo e amarelo, sendo que, círculos em tons

amarelos referiram-se a resultados mais atuais. Por fim, o link e a distância dos documentos indicaram a força da interação entre eles (PHAN TAN, 2021).

3 RESULTADOS

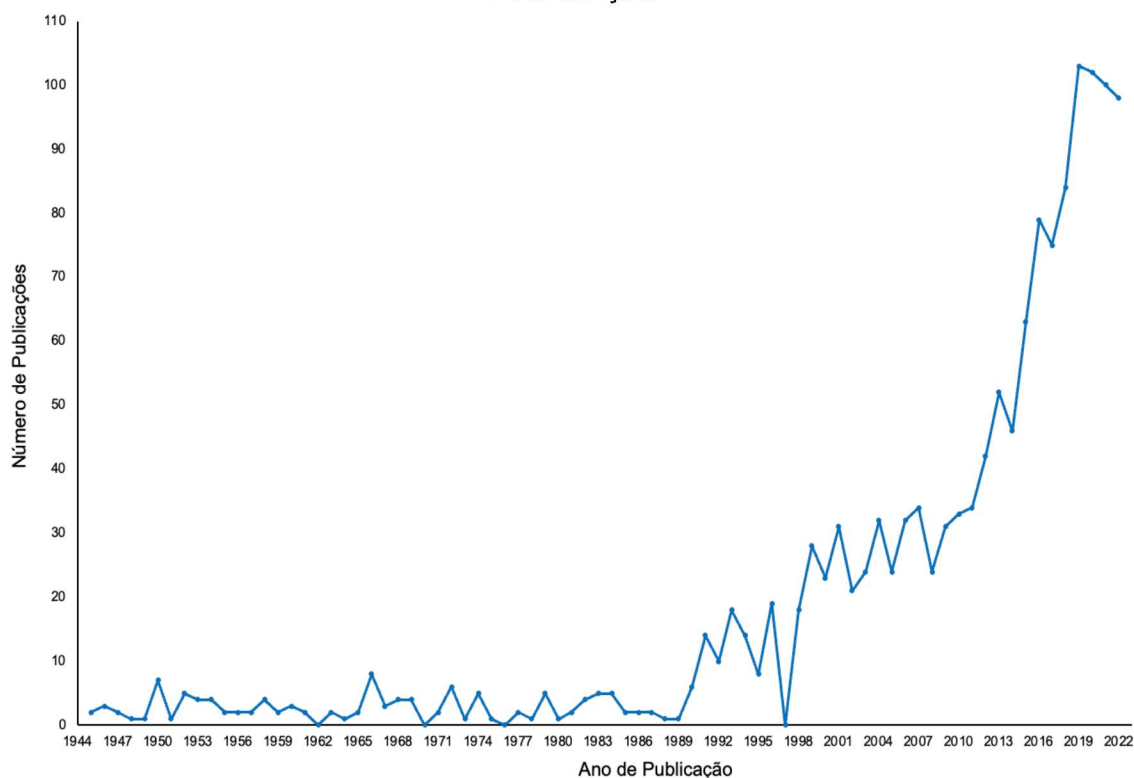
Os 1.491 documentos encontrados são provenientes de 76 países (FIGURA 1), dos quais, em torno de 49% são dos Estados Unidos da América (434), Canadá (164), Alemanha (124), China (114) e Itália (62).

FIGURA 1 — MAPA DE CALOR POR PAÍSES QUE PUBLICAM ARTIGOS COM FOCO EM CETOSE EM BOVINOS. CONFORME A COR FICA MAIS INTENSA PARA UM PAÍS INDICA NÚMEROS PROGRESSIVAMENTE MAIORES DE PUBLICAÇÕES NA WEB OF SCIENCE.



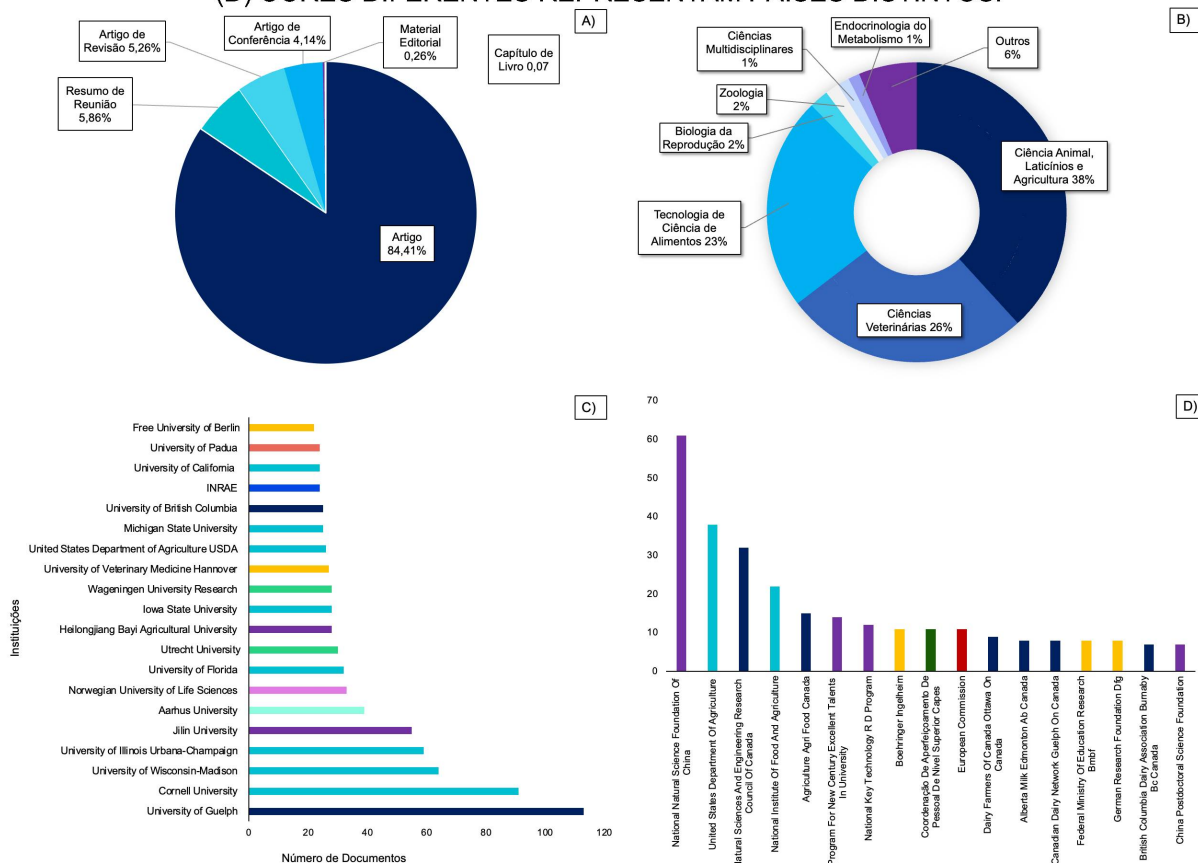
Na FIGURA 2 nota-se que o primeiro registro de trabalho sobre cetose foi publicado no ano de 1945 e, desde então, houve crescimento no decorrer dos anos, com maior volume de publicações entre os anos de 2015 e 2019, sendo 2019 o ano com maior número de produções (103 documentos).

FIGURA 2 — NÚMERO DE ARTIGOS SOBRE CETOSE EM BOVINOS POR ANO DE PUBLICAÇÃO



Na FIGURA 3A foi possível identificar que o maior volume de documentos são artigos científicos (84,41%) e resumo em congressos científicos (5,86%). Já as principais áreas de conhecimento (FIGURA 3B) correspondem a Ciência Animal, Laticínios e Agricultura (38%), Ciências Veterinárias (26%) e Tecnologia de Ciência de Alimentos (23%). As principais instituições de ensino que publicaram sobre cetose (FIGURA 3C) concentram-se nos Estados Unidos da América (EUA) e no Canadá, com destaque para a University of Guelph e a Cornell University. Diante disso, os principais órgãos financiadores também são dos mesmos países que produzem maior volume de pesquisa sobre o tema (FIGURA 3D).

FIGURA 3 — TIPO DE DOCUMENTO (A), ÁREA DE CONHECIMENTO (B), INSTITUIÇÕES (C) e AGÊNCIAS FINANCIADORAS (D) PARA ESTUDOS SOBRE CETOSE EM BOVINOS PARA (C) E (D) CORES DIFERENTES REPRESENTAM PAÍSES DISTINTOS.



De acordo com os critérios estabelecidos para artigos na Web of Science (TABELA 1), foram identificados mais de 4.000 coautores, sendo que, 489 apresentavam pelo menos 3 documentos publicados, formando 14 clusters (FIGURA 4). Em relação aos países, dos 76 totais, apenas 47 apresentaram o mínimo de 4 artigos publicados. Na FIGURA 4, observa-se que dos países mais relevantes, EUA aparece em destaque, mas ao analisá-lo em função do tempo, percebe-se que o volume de publicação sobre cetose limita-se a 2010, sendo que atualmente a temática tem sido mais estudada em países como China, Itália, Áustria e Brasil.

TABELA 2 — TOP 20 AUTORES PARA PUBLICAÇÕES SOBRE CETOSE EM BOVINOS

País	Força de conexão total	Documentos	Citações	Norm. Citações	Ano médio de publicação
Canadá (1)	27	27	1951	56,9271	2014
Canadá (2)	26	26	1453	55,6025	2015
EUA (1)	19	19	2055	46,5833	2013
EUA (2)	16	17	980	39,2504	2015
EUA (3)	21	21	965	33,0576	2017
Canadá (3)	9	9	1168	27,9835	2009
EUA (4)	12	13	1211	26,0559	2013
EUA (5)	6	6	883	20,8258	2012
EUA (6)	8	11	778	20,8145	2013
Canadá (4)	18	19	274	20,5795	2019
EUA (7)	9	13	709	19,9557	2012
Canadá (5)	10	10	702	19,6093	2013
Canadá (6)	7	7	632	19,1419	2014
Alemanha (1)	13	14	662	18,9634	2015
EUA (8)	5	5	998	16,4324	2011
Suíça (1)	11	11	355	14,7401	2015
EUA (9)	10	10	488	14,6796	2013
EUA (10)	9	11	215	14,6322	2019
EUA (11)	7	9	272	13,7686	2016
Canadá (7)	8	8	420	13,4247	2014

¹ USA=Estados Unidos da América.

Dentre os 20 principais autores que publicaram artigos sobre cetose no mundo (TABELA 2), 11 são de instituições dos EUA, 7 do Canadá, 1 da Alemanha e 1 da Suíça, sendo que, esses países também contemplam as principais agências financiadoras (FIGURA 3D). Ao considerar a análise de citação (TABELA 3, FIGURA 5), os mesmos padrões foram repetidos com relação aos países relevantes. Goff, J. P. (1997) foi o estudo mais importante quanto ao número de citações. Neste artigo de revisão, os autores tinham como objetivo descrever amplamente aspectos conhecidos e desconhecidos relacionados com as alterações fisiológicas no pós-parto de vacas leiteiras e sua relação com a ocorrência de distúrbios metabólicos. Alguns fatores favoreceram a relevância deste estudo, como o tempo em que essa publicação foi

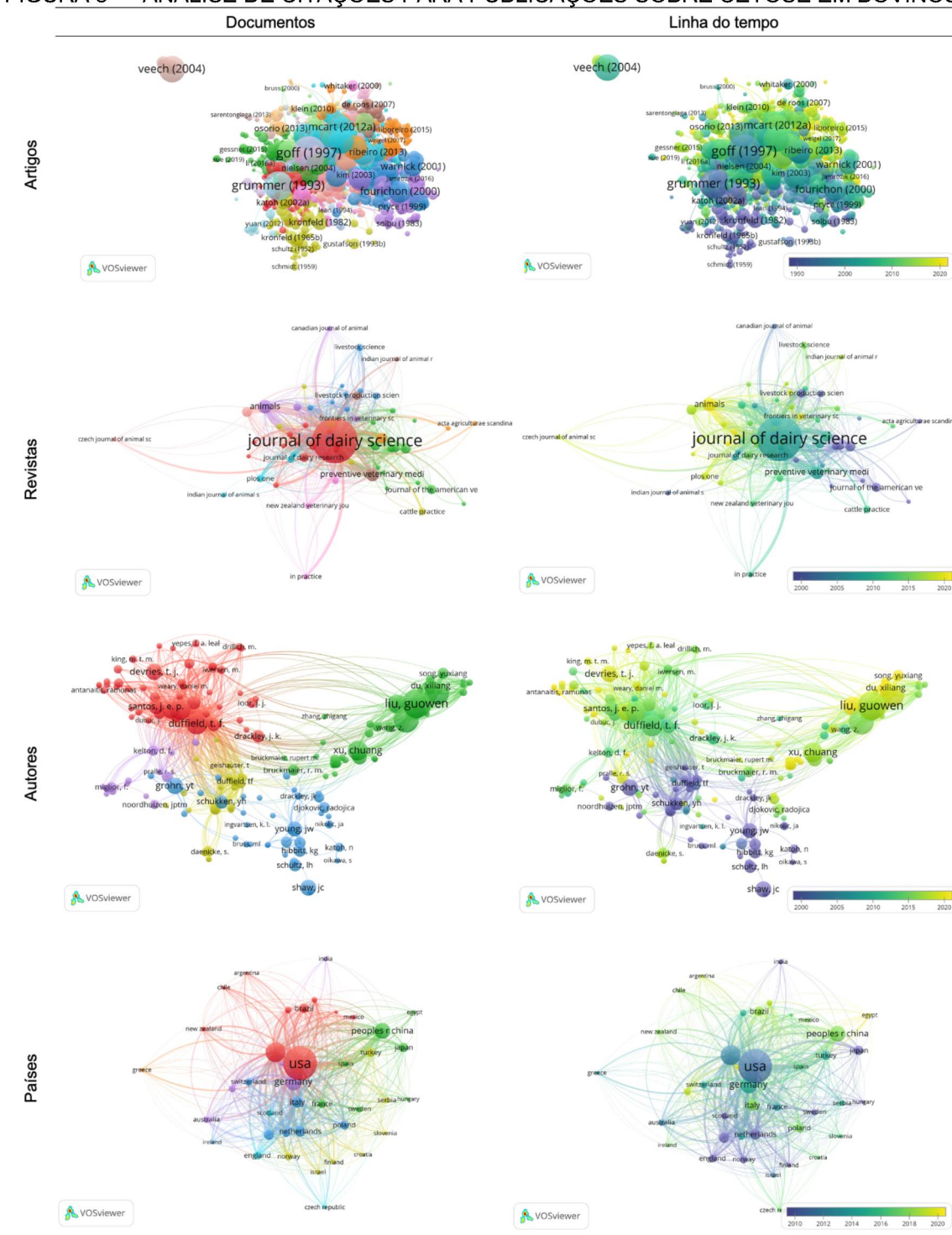
realizada (26 anos) e a revista em que o estudo foi publicado (Journal of Dairy Science). Vale ressaltar que, o periódico Journal of Dairy Science é relevante para a pecuária leiteira, visto que está em sexto lugar na área de Agricultura, Laticínios e Ciência Animal, com fator de impacto de 4,225) e para o tema (como pode ser visto pela FIGURA 5) .

TABELA 3 — OS 20 PRINCIPAIS ARTIGOS REFERENCIADOS PARA PUBLICAÇÕES SOBRE CETOSE EM BOVINOS.

Referência	URL
Goff, J. P. (1997)	https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(97)76055-7
Duffield, T. F. (2009)	https://doi.org/10.3168/jds.2008-1507
Horst, E. A. (2021)	https://doi.org/10.3168/jds.2021-20330
Mcart, J. A. A. (2012)	https://doi.org/10.3168/jds.2012-5443
Liang, D. (2017)	https://doi.org/10.3168/jds.2016-11565
Esposito, G. (2014)	https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2013.11.007
Grummer, R. R. (1993)	https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(93)77729-2
Ingvarsen, K. L. (2006)	https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2005.08.003
Loor, J. J. (2007)	https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00188.2007
Leblanc, S. (2010)	https://doi.org/10.1262/jrd.1056s29
Ingvarsen, K. L. (2003)	https://doi.org/10.1016/s0301-6226(03)00110-6
Ospina, P. A. (2010)	https://doi.org/10.3168/jds.2009-2277
Warnick, L. D. (2001)	https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(01)74642-5
Suthar, V. S. (2013)	https://doi.org/10.3168/jds.2012-6035
Wathes, D. C. (2007)	https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2006.05.004
Benedet, A. (2019)	https://doi.org/10.1017/s175173111900034x
Oetzel, G. R. (2004)	https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2004.06.006
Chapinal, N. (2011)	https://doi.org/10.3168/jds.2010-4075
Adewuyi, A. A. (2005)	https://doi.org/10.1080/01652176.2005.9695192
Walsh, R. B. (2007)	https://doi.org/10.3168/jds.2006-560

As três principais revistas com maior número de documentos e citações sobre cetose foram: Journal of Dairy Science (492 documentos e 22.690 citações), Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice (14 documentos e 1.710 citações) e Preventive Veterinary Medicine (44 documentos e 1.342 citações).

FIGURA 5 — ANÁLISE DE CITAÇÕES PARA PUBLICAÇÕES SOBRE CETOSE EM BOVINOS.



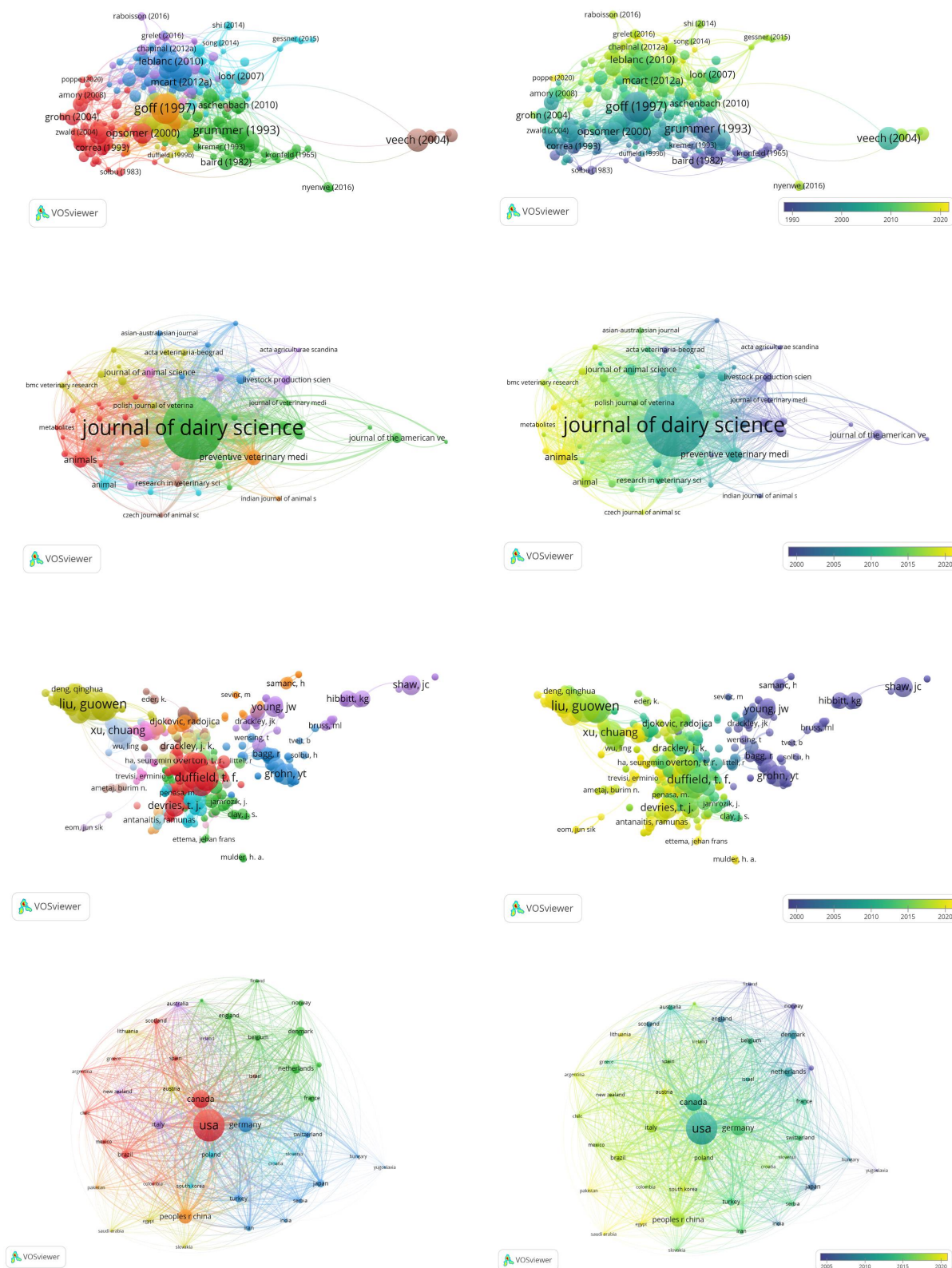
No acoplamento bibliográfico (TABELA 4, FIGURA 6) foram identificados os artigos de Ingvartsen, K. L. (2006) e Horst, E. A. (2021) como os documentos com maior força de conexão total. Ingvartsen, K. L. (2006) discutiu aspectos relacionados ao sucesso de um período de transição adequado em vacas leiteiras, bem como relatou incidências de doenças nesse momento, fatores de risco e estratégias

alimentares e de manejo relacionados a redução de distúrbios metabólicos no pós-parto. Da mesma forma, em um estudo de revisão mais recente, Horst, E. A. (2021) abordou aspectos relacionados a estratégias fisiológicas utilizadas por vacas de alta produção no período de transição e as consequências associadas ao sistema imunológico que vão favorecer a ocorrência de doenças no pós-parto. O primeiro estudo foi publicado na revista *Animal Feed Science and Technology*, enquanto o segundo foi disponibilizado na *Journal of Dairy Science*, sendo esta, também a mais importante sobre o tema nesse tipo de análise, conforme ilustrado no cluster principal da FIGURA 6.

TABELA 4 — OS 20 PRINCIPAIS ARTIGOS EM ACOPLAMENTO BIBLIOGRÁFICO PARA PUBLICAÇÕES SOBRE CETOSE EM BOVINOS.

Documento	URL	Cluster	Força de conexão	Citações total
Ingvartsen, K. L. (2006)	https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2005.08.003	7	151	325
Horst, E. A. (2021)	https://doi.org/10.3168/jds.2021-20330	6	143	46
Ingvartsen, K. L. (2003)	https://doi.org/10.1016/s0301-6226(03)00110-6	4	123	317
Overton, T. R. (2017)	https://doi.org/10.3168/jds.2017-13054	5	119	81
Hayirli, A. (2006)	https://doi.org/10.1007/s11259-006-3320-6	2	88	126
Mcart, J. A. A. (2013)	https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.08.011	3	84	205
Rukkwamsuk, T. (1999)	https://doi.org/10.1080/01652176.1999.9694997	2	82	136
Pryce, J. E. (2016)	https://doi.org/10.3168/jds.2016-10854	5	81	56
Esposito, G. (2014)	https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2013.11.007	3	80	336
Aleri, J. W. (2016)	https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2016.07.007	5	77	45
Duffield, T. F. (2000)	https://doi.org/10.1016/s0749-0720(15)30103-1	4	74	325
Drackley, J. K. (2014)	https://doi.org/10.1017/s1751731114000731	6	72	83
Sordillo, L. M. (2014)	https://doi.org/10.1071/an14503	6	67	123
Contreras, G. A. (2018)	https://doi.org/10.3168/jds.2017-13340	6	66	46
Ringseis, R. (2015)	https://doi.org/10.1111/jpn.12263	6	64	50
Katoh, N. (2002)	https://doi.org/10.1292/jvms.64.293	2	57	113
Geishauser, T. (1995)	https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.1995.tb00375.x	7	57	92
Grummer, R. R. (1993)	https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(93)77729-2	2	56	572
Leblanc, S. (2010)	https://doi.org/10.1262/jrd.1056s29	3	55	404
Fourichon, C. (2000)	https://doi.org/10.1016/s0093-691x(00)00311-3	1	55	326

FIGURA 6 — ANÁLISE DE ACOPLAMENTO BIBLIOGRÁFICO PARA PUBLICAÇÕES SOBRE CETOSE EM BOVINOS.



Ainda considerando a análise de acoplamento, observa-se na FIGURA 6 que o EUA é o país mais relevante na produção científica sobre esse tema e que há

conexões diretas com o Canadá, Espanha e Brasil. Em contrapartida, países como o Brasil, China, Itália e Áustria apresentam tendência crescente na produção científica sobre esse tema na atualidade. Dentre os 20 artigos mais citados em função da força de ligação por meio do método de co-citação (TABELA 5), identificou-se que a maioria dos estudos foi publicada no periódico *Journal of Dairy Science* (14) e *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* (3), reforçando a relevância da primeira revista no cluster principal (FIGURA 7). A literatura mais atual compreende o trabalho de Suthar et al. (2013), também identificado na TABELA 4, enquanto o estudo mais citado foi o de Duffield et al. (2009).

TABELA 5 — OS 20 PRINCIPAIS ARTIGOS CO-CITADOS PARA PUBLICAÇÕES SOBRE CETOSE EM BOVINOS.

Documento	Citações	Cluster
Duffield, T.F., Lissemore, K.D., McBride, B.W., Leslie, K.E., 2009. Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows on health and production. <i>Journal of Dairy Science</i> 92, 571–580.	242	5
McArt, J.A.A., Nydam, D.V., Oetzel, G.R., 2012. Epidemiology of subclinical ketosis in early lactation dairy cattle. <i>Journal of Dairy Science</i> 95, 5056–5066.	225	3
Duffield, T., 2000. Subclinical Ketosis in Lactating Dairy Cattle. <i>Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice</i> 16, 231–253.	207	6
Drackley, J.K., 1999. Biology of Dairy Cows During the Transition Period: the Final Frontier? <i>Journal of Dairy Science</i> 82, 2259–2273.	180	1
Herdt, T.H., 2000. Ruminant Adaptation to Negative Energy Balance. <i>Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice</i> 16, 215–230.	172	1
Oetzel, G.R., 2004. Monitoring and testing dairy herds for metabolic disease. <i>Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice</i> 20, 651–674.	172	1
Suthar, V.S., Canelas-Raposo, J., Deniz, A., Heuwieser, W., 2013. Prevalence of subclinical ketosis and relationships with postpartum diseases in European dairy cows. <i>Journal of Dairy Science</i> 96, 2925–2938.	166	5
Ospina, P.A., Nydam, D.V., Stokol, T., Overton, T.R., 2010. Evaluation of nonesterified fatty acids and β -hydroxybutyrate in transition dairy cattle in the northeastern United States: Critical thresholds for prediction of clinical diseases. <i>Journal of Dairy Science</i> 93, 546–554.	148	3

Walsh, R.B., Walton, J.S., Kelton, D.F., LeBlanc, S.J., Leslie, K.E., Duffield, T.F., 2007. The Effect of Subclinical Ketosis in Early Lactation on Reproductive Performance of Postpartum Dairy Cows. <i>Journal of Dairy Science</i> 90, 2788–2796.	133	3
Leblanc, S., 2010. Monitoring Metabolic Health of Dairy Cattle in the Transition Period. <i>J. Reprod. Dev.</i> 56, S29–S35.	128	3
Goff, J.P., Horst, R.L., 1997. Physiological Changes at Parturition and Their Relationship to Metabolic Disorders. <i>Journal of Dairy Science</i> 80, 1260–1268.	126	4
LeBlanc, S.J., Leslie, K.E., Duffield, T.F., 2005. Metabolic Predictors of Displaced Abomasum in Dairy Cattle. <i>Journal of Dairy Science</i> 88, 159–170.	125	3
Duffield, T.F., Sandals, D., Leslie, K.E., Lissemore, K., McBride, B.W., Lumsden, J.H., Dick, P., Bagg, R., 1998. Efficacy of Monensin for the Prevention of Subclinical Ketosis in Lactating Dairy Cows. <i>Journal of Dairy Science</i> 81, 2866–2873.	124	7
Edmonson, A.J., Lean, I.J., Weaver, L.D., Farver, T., Webster, G., 1989. A Body Condition Scoring Chart for Holstein Dairy Cows. <i>Journal of Dairy Science</i> 72, 68–78.	124	7
Ospina, P.A., Nydam, D.V., Stokol, T., Overton, T.R., 2010. Associations of elevated nonesterified fatty acids and β -hydroxybutyrate concentrations with early lactation reproductive performance and milk production in transition dairy cattle in the northeastern United States. <i>Journal of Dairy Science</i> 93, 1596–1603.	123	3
Dohoo, I.R., Martin, S.W., 1984. Disease, production and culling in Holstein-Friesian cows III. Disease and production as determinants of disease. <i>Preventive Veterinary Medicine</i> 2, 671–690.	119	2
Iwersen, M., Falkenberg, U., Voigtsberger, R., Forderung, D., Heuwieser, W., 2009. Evaluation of an electronic cowside test to detect subclinical ketosis in dairy cows. <i>Journal of Dairy Science</i> 92, 2618–2624.	119	3
David Baird, G., 1982. Primary Ketosis in the High-Producing Dairy Cow: Clinical and Subclinical Disorders, Treatment, Prevention, and Outlook. <i>Journal of Dairy Science</i> 65, 1–10.	113	4
Grummer, R.R., 1993. Etiology of Lipid-Related Metabolic Disorders in Periparturient Dairy Cows. <i>Journal of Dairy Science</i> 76, 3882–3896.	108	4
Duffield, T.F., Kelton, D.F., Leslie, K.E., Lissemore, K.D., Lumsden, J.H., 1997. Use of test day milk fat and milk protein to detect subclinical ketosis in dairy cattle in Ontario 38.	107	5

Foi possível reconhecer que os cinco autores mais citados foram: Duffield, T. F. (678 citações), Mcart, J. A. A. (563 citações), Drackley, J. K. (424 citações), Ospina, P. A. (392 citações), Grummer, R. R. (367 citações) e Goff, J. P. (320 citações), sendo todos esses pesquisadores de instituições canadenses ou norte americanas. Na FIGURA 7 está a formação de clusters principais dos autores e as suas conexões.

4 DISCUSSÃO

Tanto os EUA quanto o Canadá destacam-se como os países com maior número de estudos sobre cetose (FIGURA 1), provavelmente porque ambos os países são importantes produtores de leite, de acordo com dados da FAO (2022). Evidências adicionais estão apresentadas na TABELA 2, onde é possível observar que, aproximadamente, 55% dos 20 principais autores que estudam cetose são dos EUA, 35% são do Canadá, enquanto apenas 10% estão distribuídos na Alemanha e Suíça. EUA, Canadá, Alemanha e Suíça têm realizado melhorias significativas em seus sistemas de produção de leite, em grande parte impulsionadas por investimentos em tecnologia e pesquisas (VON KEYSERLINGK et al., 2013).

As perdas produtivas e reprodutivas, além do risco de morte ou descarte precoce dos animais justificam a relevância dos estudos sobre a cetose (KUSHWAH et al., 2020). Além disso, as despesas associadas à cetose podem reduzir a lucratividade dos rebanhos, conforme apontado por CAINZOS et al. (2022), que podem variar de € 3,6 a € 29 por vaca por ano em países como EUA e Canadá. Esses fatores despertam o interesse dos países em estudar e buscar maneiras de reduzir a incidência dessa doença metabólica. Como resultado, nota-se aumento no número de publicações na área, refletindo o crescente interesse e a busca por soluções eficazes para enfrentar esse problema. Esse aumento pode ser observado na FIGURA 2, que ilustra o crescimento progressivo no número de publicações sobre cetose.

A informação derivada das pesquisas sobre cetose alcança, em grande parte, o público-alvo por meio de artigos científicos, como demonstrado na FIGURA 3A. Segundo Khabsa & Giles (2014), os artigos científicos são a forma mais predominante de publicação acadêmica, em grande parte devido à facilidade de acesso por meios virtuais. Esses mesmos autores estimaram que cerca de 114 milhões de documentos acadêmicos em inglês estão disponíveis, porém apenas 24% deles (27 milhões) são acessíveis gratuitamente.

As taxas de publicação, também conhecidas como taxas de processamento de artigos, tornaram-se predominantes como meio de financiamento para publicações de acesso aberto (SOLOMON & BJÖRK, 2012). No entanto, essas taxas acabam restringindo a publicação de artigos por pesquisadores de países subdesenvolvidos (MCMANUS et al., 2023). Esse cenário acaba favorecendo países desenvolvidos a terem um volume de publicações em áreas de pesquisa em ascensão. Além disso, existe uma ampla variedade de revistas que publicam pesquisas sobre cetose, porém, aproximadamente, 87% das publicações estão concentradas em revistas especializadas nas áreas de ciência animal, veterinária e tecnologia de alimentos, conforme ilustrado na FIGURA 3B. Essa concentração pode ser atribuída a importância desses temas para animais de produção (CAINZOS et al., 2022).

As três principais instituições acadêmicas que desempenham um papel relevante nas pesquisas sobre cetose, conforme a FIGURA 3C, são a Universidade de Guelph (Canadá), a Universidade de Cornell (EUA) e a Universidade de Wisconsin-Madison (EUA). Essa tendência está de acordo com as informações apresentadas na FIGURA 4, que indica os países com o maior número de publicações. Esse fato provavelmente se deve à presença de grupos de pesquisa nessas universidades, dedicados a investigar a cetose.

Os dois principais financiadores de pesquisas sobre cetose, de acordo com a FIGURA 3D, concentram-se nos dois países com maior número de publicações, ou seja, o Conselho Nacional de Pesquisa em Ciência e Engenharia do Canadá e o Departamento de Agricultura dos Estados Unidos. Entretanto, vale destacar a Fundação Nacional de Ciências Naturais da China que vem investindo progressivamente em pesquisas sobre cetose. Adicionalmente, na FIGURA 4, é possível identificar que os países que formam os maiores clusters são os EUA (cluster vermelho), conectado com o Canadá e países da América Latina (como Brasil e Chile), e China (cluster verde), relacionado com países europeus e asiáticos.

As palavras-chave (FIGURA 4) mais frequentemente utilizadas em publicações sobre cetose foram: ketosis (327), seguida de dairy cow (201) e beta-hidroxybutyrate (91). Durante o período de transição em animais de produção, especialmente nas fêmeas, ocorre um aumento na demanda por energia combinada com a redução na ingestão de alimentos, o que pode resultar em um balanço energético negativo. Essa situação leva ao uso excessivo das reservas de gordura corporal, o que pode desencadear o desenvolvimento da cetose (MANN; MCART; ABUELO, 2019). Além

disso, o padrão de diagnóstico de cetose subclínica inclui os níveis sanguíneos de metabólitos como o beta-hidroxibutirato (DUFFIELD, 2000). Portanto, é provável que as palavras identificadas na análise de coautoria da FIGURA 4 ocorram com maior frequência devido à sua relevância e conexão com a temática em questão.

Na análise de citação (TABELA 3, FIGURA 5) fica evidente que os estudos desenvolvidos nos EUA, Canadá e Alemanha são de grande importância para área, isso porque foram os países com maior número de citações. Provavelmente, a preocupação desses países em produzir estudos sobre o assunto esteja na posição que ocupam na exportação de leite no mundo e a facilidade na disponibilidade de dados sobre a doença. EUA e Canadá, juntos, formam o terceiro maior continente exportador de leite do mundo, e a Alemanha faz parte do grande grupo denominado União Europeia, a qual é a segunda maior exportadora (FAO, 2022).

Ainda na FIGURA 5, é possível observar que países emergentes na exportação leiteira como, por exemplo, Brasil e China, publicaram trabalhos sobre a temática e estão sendo citados recentemente. Fato que se confirma na FIGURA 6, evidenciando que, apesar dos EUA continuar sendo relevante, esses mesmos países (Brasil e China), juntamente com a Itália, têm publicado mais recentemente sobre cetose em bovinos, talvez em busca de melhorarem as condições de saúde de seus rebanhos e, conseqüentemente, maximizar a longevidade dos animais, a produção de leite e aumentar o volume de leite exportado.

Dentre os estudos mais citados (TABELA 3), o artigo americano Goff, J. P. (1997) teve o maior número de citações, provavelmente por ter sido publicado no *Journal of Dairy Science*, um periódico de grande relevância da área (FIGURA 5). A revista *Journal of Dairy Science* é um dos principais periódicos de pesquisa em bovinos leiteiros e o mais importante para essa temática (FIGURA 5), possivelmente beneficiado por contemplar os dois artigos mais citados sobre cetose (TABELA 3), o que pode despertar maior interesse de outros autores em estudar e publicar artigos sobre o assunto, além de aumentar o número de citações e a relevância do periódico para essa área de estudo. Além disso, o fato dos outros dois periódicos importantes para a temática (*Veterinary Clinics of North America: Food Animal* e *Preventive Veterinary Medicine*) serem da área veterinária, refletem a preocupação com a saúde dos rebanhos. Afinal, a fase de transição em vacas leiteiras é um período crítico determinante para a saúde e desempenho da vaca durante a lactação, sendo que uma resposta adaptativa ruim como, por exemplo, elevação nas concentrações de

corpos cetônicos circulantes, pode levar a doenças clínicas e prejudicar a produção de leite (DUFFIELD et al., 2009).

Os artigos com maior força de conexão total (Ingvarlsen, K. L., 2006 e Horst, E. A., 2021; TABELA 4) foram desenvolvidos nos EUA e na Dinamarca, reforçando a importância direcionada a pesquisas para doenças metabólicas em rebanhos leiteiros americanos europeus e o seu impacto na lactação. Considerando ambos os estudos, o *Journal of Dairy Science* foi o periódico onde o segundo estudo foi publicado e, por isso, nesta análise, também foi a revista mais importante para o tema (FIGURA 6). No entanto, recentemente, outros periódicos passaram a ter importância na área como, por exemplo, *Animals* e *Czech Journal of Animal Science*, ambos europeus. Além disso, é possível notar na FIGURA 6, a clusterização de alguns países da América Latina com os EUA (em vermelho), o que demonstra que países com grande potencial produtivo têm suas pesquisas conectadas, provavelmente por existirem pesquisadores da América Latina presentes nesses grandes grupos de pesquisa e, de certa forma, reforçando a pesquisa conjunta entre esses grupos a fim de trabalharem no mesmo sentido. O destaque do continente europeu na análise de acoplamento bibliográfico confirma a preocupação desses países com o assunto, visto que a União Europeia é um dos maiores exportadores de leite do mundo (FAO, 2022).

Considerando as análises de co-citação, que medem a capacidade de alcance de um autor, tanto em relação a estudos que o citam, quanto a conectabilidade existente na literatura (VIEIRA & McMANUS, 2023), foi possível identificar os principais estudos, autores e revistas (TABELA 5, FIGURA 7). Dentre as principais revistas identificadas na análise, a *Journal of Dairy Science* aparece em destaque no cluster central (FIGURA 7) que, por sua vez, forma um cluster (amarelo) com periódicos de áreas relacionadas a comportamento animal e melhoramento genético animal, entre as quais: *Applied Animal Behaviour Science* e *Animal Breeding and Genetics*.

Dentre os autores e estudos mais co-citados, em destaque aparecem novamente pesquisadores americanos e canadenses que abordam em suas pesquisas fatores que impactam na saúde de vacas leiteiras, bem como a qualidade do leite. Em comum, os respectivos autores apresentam como objetivo dos trabalhos a avaliação dos fatores associados a incidência epidemiológica de cetose subclínica em bovinos de leite bem como a implicação na produção e qualidade do leite.

O estudo mais co-citado foi o de Duffield et al. (2009), em que os autores apresentaram uma forma de avaliar a eficácia da utilização de uma cápsula de liberação de monensina em indicadores de metabolismo energético em bovinos de leite, bem como o limite crítico de BHB para definir a hipercetonemia. Os autores relataram que o soro proveniente da centrifugação do sangue de animais selecionados nas primeiras duas semanas após o parto é determinante no processo de diagnóstico da doença, uma vez a cetose subclínica inicia em níveis de BHB a 1,0 umol/L, devido ao seu pico de concentração ocorre nesse período.

Mcart, Nydam & Oetzel (2012) também observaram a relação de elevadas concentrações de BHB associadas a distúrbios metabólicos no pós-parto, reforçando a necessidade de protocolos de manejo na fazenda a fim de maximizar a detecção de doenças que afetam a produção, uma vez que as vacas iniciam a lactação com altas concentrações desse metabólito. Em vista disso, é relevante analisar o histórico da doença no rebanho para que assim seja possível monitorar e reformular protocolos de manejo caso seja necessário, reduzindo os impactos da doença.

De acordo com Duffield (2000), a implementação de programas de monitoramento para cetose subclínica em rebanhos leiteiros pode ser benéfico principalmente nas primeiras semanas de lactação. Mediante ao controle individual de cada animal e a inclusão de programas de prevenção nutricional e de manejo de escore de condição corporal é possível diminuir os impactos da doença na saúde dos animais.

Sendo assim, os recursos associados a análise bibliométrica, como mapas e agrupamentos (clusters), permitiram compreender a tendência de pesquisas sobre cetose em bovinos direcionada a caracterizar limiares para diagnosticar a cetose e formas de tratamento preventivo. No entanto, observa-se tendências atuais relacionadas a aspectos de bem-estar animal, genética e tratamentos alternativos que provavelmente irão direcionar as pesquisas futuras sobre o tema. Isso pode ser justificado pela imposição feita a indústria pelos consumidores que têm optado por produtos de origem animal que certifiquem que os animais foram criados conforme normas de bem-estar animal.

Além disso, o interesse em estudos genéticos para a cetose pode estar relacionado a maior acessibilidade na utilização da genômica nos últimos anos, por ser eficaz para a seleção de características de difícil mensuração, ao reduzir o intervalo de gerações e potencializar o ganho genético.

Com o presente estudo foi possível identificar os países, instituições e autores protagonistas na área, além dos países que apresentam produção científica emergente sobre cetose, com destaque asiáticos e latino-americanos.

5 CONCLUSÃO

Foi possível constatar assuntos já saturados e potenciais áreas e metodologias de investimento, como a genética, bem-estar animal e métodos alternativos de tratamento, por exemplo. Além disso, embora o maior volume de artigos sobre cetose esteja concentrado nos Estados Unidos e no Canadá, foi identificado um potencial crescimento de trabalhos nesta área em países da América Latina, como o Brasil, e da Ásia, por exemplo a China. No entanto, reconhece-se a limitação dessa pesquisa com relação ao alcance de documentos, por ter considerado apenas uma base de dados, muitas vezes restritiva a pesquisas locais, além do poder de alcance de publicações mais recentes.

DISPONIBILIDADE DE DADOS

Os dados deste estudo podem ser consultados em webofscience.com, sendo necessário assinatura ou acesso gratuito via instituição de ensino. O Vosviewer está disponível gratuitamente em vosviewer.com.

DECLARAÇÃO DE CONTRIBUIÇÃO DE AUTORIA

Denyus Augusto de Oliveira Padilha: Edição dos dados, análises gerais, metodologia, interpretação de resultados, redação do manuscrito. **Rafaela Martins:** Análises gerais, metodologia, redação do manuscrito. **Suelen Fernandes Padilha:** redação – revisão. **Ariane Enara Pedro:** redação – revisão. **Lenira El Faro Zadra:** Supervisão, redação – revisão. **Rodrigo de Almeida:** redação – revisão. **Laila Talarico Dias:** Metodologia, supervisão, escrita – revisão e edição.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não houve conflito de interesse.

OR "1.264.1102 Resveratrol" OR "1.304.2151 Pyrrolizidine Alkaloids" OR "1.37.2220 Myxomatous Mitral Valve Disease" OR "1.43.1642 Xylazine" OR "1.5.2327 Protein Intolerance" OR "1.5.560 Hippocampus" OR "1.52.1448 Microglia" OR "1.68.707 Alpha-Tocopherol" OR "1.81.176 Spermatozoa" OR "1.96.224 Integrins" OR "2.209.688 Preconcentration" OR "2.244.499 Chemometrics" OR "2.53.371 Hydrogels" OR "2.76.39 Graphene" OR "3.16.28 Antioxidant Activity" OR "3.180.1338 Phosphofructokinase" OR "3.32.1638 Forensic Entomology" OR "3.35.274 Species Conservation" OR "3.4.1474 Boron" OR "3.51.206 Meat Quality" OR "3.60.357 Bisphenol A" OR "3.60.548 Acetylcholinesterase" OR "3.87.946 Laccase" OR "4.13.2542 Interdisciplinary Applications" OR "4.61.2106 Case-Based Reasoning" OR "6.10.502 Data Envelopment Analysis" OR "6.263.898 Farmers" OR "8.93.1193 Stable Isotopes" OR "9.92.1271 Competing Risks") OR TMIC==("3.198.400 Mycotoxins" OR "2.166.730 Capillary Electrophoresis") OR DT==("NOTE" OR "LETTER" OR "CORRECTION" OR "DISCUSSION" OR "EARLY ACCESS" OR "NEWS ITEM") OR TASCA==("IMMUNOLOGY" OR "BEHAVIORAL SCIENCES" OR "CHEMISTRY MEDICINAL" OR "CHEMISTRY PHYSICAL" OR "DEVELOPMENTAL BIOLOGY" OR "ECOLOGY" OR "ELECTROCHEMISTRY" OR "ENGINEERING ELECTRICAL ELECTRONIC" OR "ENGINEERING ENVIRONMENTAL" OR "FISHERIES" OR "GASTROENTEROLOGY HEPATOLOGY" OR "GERONTOLOGY" OR "HISTORY PHILOSOPHY OF SCIENCE" OR "INFECTIOUS DISEASES" OR "INSTRUMENTS INSTRUMENTATION" OR "MATERIALS SCIENCE MULTIDISCIPLINARY" OR "PERIPHERAL VASCULAR DISEASE" OR "PLANT SCIENCES" OR "PSYCHIATRY" OR "TOXICOLOGY" OR "TROPICAL MEDICINE" OR "ANATOMY MORPHOLOGY") OR TASCA==("CARDIAC CARDIOVASCULAR SYSTEMS" OR "NANOSCIENCE NANOTECHNOLOGY" OR "GREEN SUSTAINABLE SCIENCE TECHNOLOGY" OR "ENVIRONMENTAL STUDIES" OR "COMPUTER SCIENCE INTERDISCIPLINARY APPLICATIONS" OR "CLINICAL NEUROLOGY" OR "CHEMISTRY APPLIED" OR "AGRICULTURAL ENGINEERING") OR TASCA==("ENVIRONMENTAL SCIENCES" OR "SPORT SCIENCES" OR "CHEMISTRY ANALYTICAL" OR "GERIATRICS GERONTOLOGY" OR "MICROBIOLOGY" OR "PATHOLOGY" OR "CHEMISTRY MULTIDISCIPLINARY" OR "MEDICINE GENERAL INTERNAL" OR "PHARMACOLOGY PHARMACY" OR "BIOPHYSICS" OR "BIOTECHNOLOGY APPLIED MICROBIOLOGY" OR "NEUROSCIENCES") OR SJ==("RESEARCH EXPERIMENTAL MEDICINE") OR LA==("GERMAN" OR "HUNGARIAN" OR

"POLISH" OR "FRENCH" OR "DUTCH" OR "PORTUGUESE" OR "SPANISH" OR "CZECH" OR "ITALIAN" OR "LITHUANIAN" OR "JAPANESE" OR "INDONESIAN" OR "RUSSIAN" OR "TURKISH"))

REFERÊNCIAS

BELUSSI, F.; ORSI, L.; SAVARESE, M. Mapping Business Model Research: A Document Bibliometric Analysis. **Scandinavian Journal of Management**, v. 35, n. 3, p. 101048, set. 2019.

BENEDET, A. et al. Heritability estimates of predicted blood β -hydroxybutyrate and nonesterified fatty acids and relationships with milk traits in early-lactation Holstein cows. **Journal of Dairy Science**, v. 103, n. 7, p. 6354–6363, jul. 2020.

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.

DUFFIELD, T. Subclinical Ketosis in Lactating Dairy Cattle. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 16, n. 2, p. 231–253, jul. 2000.

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.

ESPOSITO, G. et al. Interactions between negative energy balance, metabolic diseases, uterine health and immune response in transition dairy cows. **Animal Reproduction Science**, v. 144, n. 3–4, p. 60–71, jan. 2014.

FAO. 2022. Dairy Market Review: Overview of global dairy market and policy developments in 2021. Rome. Disponível em: <https://www.fao.org/3/cc1189en/cc1189en.pdf>. Acesso em: 06 de julho de 2023.

FERREIRA, F. A. F. Mapping the field of arts-based management: Bibliographic coupling and co-citation analyses. **Journal of Business Research**, v. 85, p. 348–357, abr. 2018.

KHABSA, M.; GILES, C. L. The Number of Scholarly Documents on the Public Web. **PLoS ONE**, v. 9, n. 5, p. e93949, 9 maio 2014.

KUSHWAH, N. et al. Incidence, Causes and Treatment of Ketosis in Lactating Bovines. **International Journal of Livestock Research**, n. 0, p. 1, 2020.

LEBLANC, S. Monitoring Metabolic Health of Dairy Cattle in the Transition Period. **Journal of Reproduction and Development**, v. 56, n. S, p. S29–S35, 2010.

MAGHZIAN, A.; ASLANI, A.; ZAHEDI, R. Review on the direct air CO₂ capture by microalgae: Bibliographic mapping. **Energy Reports**, v. 8, p. 3337–3349, nov. 2022.

MANN, S.; MCART, J.; ABUELO, A. Production-related metabolic disorders of cattle: ketosis, milk fever and grass staggers. **In Practice**, v. 41, n. 5, p. 205–219, jun. 2019.

MASEDA, A. et al. Mapping women's involvement in family firms: A review based on bibliographic coupling analysis. **International Journal of Management Reviews**, v. 24, n. 2, p. 279–305, abr. 2022.

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.

MCART, J. A. A.; NYDAM, D. V.; OVERTON, M. W. Hyperketonemia in early lactation dairy cattle: A deterministic estimate of component and total cost per case. **Journal of Dairy Science**, v. 98, n. 3, p. 2043–2054, mar. 2015.

MCMANUS, C. et al. Bibliographic mapping of heat tolerance in farm animals. **Livestock Science**, v. 269, p. 105163, mar. 2023.

OLIVEIRA, G. D. S. et al. Bibliographical Mapping of Research into the Relationship between In Ovo Injection Practice and Hatchability in Poultry. **Veterinary Sciences**, v. 10, n. 4, p. 296, 17 abr. 2023.

PHAN TAN, L. Mapping the social entrepreneurship research: Bibliographic coupling, co-citation and co-word analyses. **Cogent Business & Management**, v. 8, n. 1, p. 1896885, 1 jan. 2021.

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.

SAILER, K. J. et al. Technical note: Validation of the BHBCheck blood β -hydroxybutyrate meter as a diagnostic tool for hyperketonemia in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 101, n. 2, p. 1524–1529, fev. 2018.

SMALL, H. Co-citation in the scientific literature: A new measure of the relationship between two documents. **Journal of the American Society for Information Science**, v. 24, n. 4, p. 265–269, jul. 1973.

SOLOMON, D. J.; BJÖRK, B.-C. Publication fees in open access publishing: Sources of funding and factors influencing choice of journal. **Journal of the American Society for Information Science and Technology**, v. 63, n. 1, p. 98–107, jan. 2012.

VAN ECK, N. J.; WALTMAN, L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. **Scientometrics**, v. 84, n. 2, p. 523–538, ago. 2010.

VIEIRA, R.; MCMANUS, C. **Bibliographic mapping of animal genetic resources and climate change in farm animals**. [s.l.] In Review, 26 abr. 2023. Disponível em: <<https://www.researchsquare.com/article/rs-2805778/v1>>. Acesso em: 7 jul. 2023.

VOGEL, R.; GÜTTEL, W. H. The Dynamic Capability View in Strategic Management: A Bibliometric Review: DCV in Strategic Management. **International Journal of Management Reviews**, p. n/a-n/a, nov. 2012.

VON KEYSERLINGK, M. A. G. et al. Invited review: Sustainability of the US dairy industry. **Journal of Dairy Science**, v. 96, n. 9, p. 5405–5425, set. 2013.

XU, C. et al. FGF-21: promising biomarker for detecting ketosis in dairy cows. **Veterinary Research Communications**, v. 40, n. 1, p. 49–54, mar. 2016.

CAPÍTULO 3 – ASSOCIAÇÃO GENÉTICA ENTRE RAZÃO GORDURA:PROTEÍNA NO INÍCIO DA LACTAÇÃO E CARACTERÍSTICAS DE INTERESSE ECONÔMICO EM VACAS HOLANDESAS

Denyus Augusto de Oliveira **PADILHA**^{a*}, Amauri Felipe **EVANGELISTA**^b, Altair Antônio **VALLOTO**^c, Lenira El Faro **ZADRA**^d, Rodrigo de Almeida **TEIXEIRA**^e, Rodrigo de **ALMEIDA**^e, Laila Talarico **DIAS**^e

^aDiscente do Programa de Pós-Graduação em Zootecnia (PPGZ), Universidade Federal do Paraná – UFPR, Curitiba, PR, Brasil; denyusaugustp@gmail.com

^bDoutor em Zootecnia, Universidade Federal do Paraná – UFPR, Curitiba, PR, Brasil; amaurifelipe17@gmail.com

^cAssociação Paranaense de Criadores de Bovinos da Raça Holandesa – APCBRH, Curitiba, PR, Brasil; altair@apcbrh.com.br

^dPesquisadora, Instituto de Zootecnia, Sertãozinho, SP, Brazil; lenira.zadra@iz.sp.gov.br

^eProfessor associado, Departamento de Zootecnia, Programa de Pós-Graduação em Zootecnia da Universidade Federal do Paraná, R. dos Funcionários, 1540 - Juvevê, 80035-050, Curitiba, PR, Brasil; rteixeiraufpr@gmail.com, lailatalarico@gmail.com
Autor correspondente: * denyusaugustp@gmail.com

DESTAQUES

- Os coeficientes de herdabilidade e repetibilidade da razão gordura:proteína (RGP) são de baixa magnitude até os 90 dias em leite;
- A força da associação genética entre a RGP e produção de leite (PL) aumenta conforme a ordem da lactação;
- A seleção para PL resultará em respostas correlacionadas favoráveis para RGP e intervalo entre partos.

RESUMO: Os objetivos deste estudo foram estimar parâmetros genéticos para razão gordura:proteína (RGP) até os 90 dias de lactação e suas associações genéticas com a produção diária de leite (PL), escore de células somáticas (ECS) e intervalo entre partos nas primeiras três lactações de vacas da raça Holandesa. Foram utilizados dados do serviço de controle leiteiro da Associação Paranaense de Criadores de Bovinos da Raça Holandesa (APCBRH), referentes ao período de 2012 a 2022. Foram analisados registros de controles mensais no período de 1 a 90 dias em lactação (DEL), em intervalos de 15 dias entre os controles, para as três primeiras lactações. As características analisadas foram a RGP, PL e ECS no dia do controle leiteiro, além de duas características reprodutivas: intervalos entre o primeiro e segundo parto (IPSP) e entre o segundo e terceiro parto (ISTP). Para RGP, PL e ECS considerou-se, como fixos, os efeitos de grupo de contemporâneos (rebanho, ano e estação do controle leiteiro) e número de ordenhas (duas ou três/dia); como covariável, efeito linear de dias em lactação e efeito linear da idade da vaca no dia do controle e, como aleatórios, os efeitos aditivos direto, ambiente permanente de animal e resíduo. Para IPSP e ISTP foram considerados, como fixos, o efeito de grupo de contemporâneo (rebanho, ano e estação do parto) e, como covariável, o efeito linear da idade ao parto, além dos efeitos aleatórios genético aditivo e residual. Os componentes de (co)variância foram estimados pelo método da máxima verossimilhança restrita (REML), por meio do software BLUPF90+, empregando modelo animal unicaracterística para as estimativas de herdabilidade e repetibilidade e bicaracterística para estimação das correlações genéticas e fenotípicas. Independentemente da ordem de lactação, as estimativas de herdabilidade para as características produtivas e reprodutivas foram de baixa magnitude, variando de 0,08 a 0,10 para RGP; 0,08 a 0,18 para PL; 0,04 a 0,07 para ECS e 0,03 IPSP e ISTP. Em relação ao coeficiente de repetibilidade na mesma lactação, para RGP foi de baixa magnitude (entre 0,17 e 0,19), de alta magnitude para PL (entre 0,50 e 0,53) e de moderada a alta magnitude para ECS (entre 0,39 e 0,44). As correlações fenotípicas foram baixas e inferiores às correlações genéticas para a maioria das análises realizadas. As correlações genéticas estimadas entre RGP e PL variou entre $-0,26 \pm 0,03$ e $-0,15 \pm 0,02$; RGP e ECS entre $-0,06 \pm 0,03$ e $-0,03 \pm 0,08$; com IPSP foi de $0,31 \pm 0,01$ e $0,20 \pm 0,01$ com ISTP. Portanto, a seleção para PL poderá resultar em resposta indireta para a redução da RGP e uma diminuição do intervalo entre partos em vacas Holandesas. No entanto, a seleção deve ser realizada com cautela devido aos impactos negativos também associados a menores valores de RGP na lactação precoce.

Palavras-chave: células somáticas, componentes do leite, fertilidade, parâmetros genéticos, período de transição.

1 INTRODUÇÃO

O período de transição é uma fase crítica em rebanhos leiteiros, por se tratar da mudança do final da gestação para o início da lactação o que leva ao aumento da demanda energética, a diminuição da ingestão de matéria seca, a perda de condição corporal e, conseqüentemente, ao balanço energético negativo (BEN) (ESPOSITO et al., 2014). Animais que não se adaptam ao BEN podem apresentar cetose subclínica (CS) (LOIKLUNG; SUKON; THAMRONGYOSWITTAYAKUL, 2022), que é uma das doenças metabólicas mais importantes em rebanhos leiteiros, cuja taxa de incidência pode ser superior a 40% (MCART et al., 2013).

Existem muitas metodologias para identificar distúrbios metabólicos que envolvem amostragem sanguínea que, além de caras, podem ser estressantes para os animais. Mas, de acordo com Mäntysaari et al. (2022), na rotina do controle leiteiro os constituintes do leite que já são mensurados, podem ser uma ferramenta útil para o monitoramento de doenças metabólicas.

A razão gordura:proteína (RGP) é uma característica facilmente obtida e tem sido utilizada como indicador indireto de distúrbios metabólicos associados ao início da lactação (BUTTCHEREIT et al., 2010). Vários autores propuseram utilizar a RGP para diferentes diagnósticos. Haugaard, Heringstad & Whist (2013) sugeriram usar a razão gordura:proteína como um indicador indireto para detectar mastite subclínica. Jenkins et al. (2015) sugeriram que valores elevados da RGP (superiores a 1,5) estão associados à ocorrência de CS, e Buaban et al. (2016) relataram que maiores valores da RGP estariam relacionados ao aumento do intervalo entre partos.

No entanto, não há consenso na literatura sobre a utilização da RGP para identificar animais com doenças metabólicas, como a CS, pois existem estudos que relatam a sua limitação como indicador indireto (DENIS-ROBICHAUD et al. 2014; CARRARI et al., 2023). Além disso, pesquisas que abordam a associação genética entre a RGP e distúrbios metabólicos e características reprodutivas são escassos e, em geral, os trabalhos sobre o assunto utilizaram as informações da lactação completa (NEGUSSIE; STRANDÉN; MÄNTYSAARI, 2013; NISHIURA et al., 2015). Considerando que o início da lactação é determinante para a saúde das vacas e a

performance produtiva subsequente (DUFFIELD et al., 2009), investigar o comportamento da RGP na lactação precoce até o pico de lactação torna-se importante para melhor elucidar sua relação com o desequilíbrio energético e distúrbios metabólicos no pós-parto.

Dessa forma, os objetivos deste estudo foram estimar parâmetros genéticos para RGP até os 90 dias de lactação e suas associações genéticas com a produção diária de leite, escore de células somáticas e características de fertilidade nas primeiras três lactações de vacas da raça Holandesa.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Dados e edição

Foram utilizados dados do serviço de controle leiteiro da Associação Paranaense de Criadores de Bovinos da Raça Holandesa (APCBRH), pertencentes a 237 rebanhos, localizados no estado do Paraná, compreendendo registros de lactações entre 2012 e 2022. O arquivo de dados utilizados neste estudo continha 200.626 registros de produção da primeira a terceira lactação, de vacas que foram ordenhadas duas ou três vezes por dia.

Para as análises foram utilizados os controles da razão gordura:proteína (RGP) entre o 1º e o 90º dia em cada lactação. Os registros de controle leiteiro no período estabelecido foram divididos em intervalos de 15 dias, da seguinte maneira: 1 a 15 dias, 16 a 30 dias, 31 a 45 dias e assim, sucessivamente, até os 90 dias em lactação (DEL). A RGP foi calculada desde que houvesse pelo menos 2 registros para porcentagem diária de proteína (PP) e gordura (PG) por animal. A RGP foi calculada, a partir das informações dos constituintes do leite (PP e PG), pela razão simples entre porcentagem de gordura e proteína do leite.

A contagem de células somáticas (CCS) foi transformada para escala logarítmica para escore de células somáticas (ECS), conforme preconizado por ALI & SHOOK (1980), por meio da fórmula:

$$ECS = \log_2 (CCS/100.000) + 3$$

As características reprodutivas intervalo entre o primeiro e segundo parto (IPSP) e entre o segundo e terceiro parto (ISTP) também foram consideradas nas análises. A edição dos dados e as análises preliminares foram realizadas por meio do

software R 4.2.2 (R CORE TEAM, 2022). Foram excluídos do arquivo de dados: (1) rebanhos com menos de 30 animais; (2) $PL \leq 5$ kg de leite/dia e ≥ 66 kg de leite/dia; (3) $PP \leq 2$ % de proteína/dia e $\geq 5,5$ % de proteína/dia; (4) $PG \leq 1$ % de gordura/dia e ≥ 9 % de gordura/dia; (5) $ECS \leq 10$ e ≥ 999 e (6) IPSP e ISTP com ≤ 300 dias e ≥ 550 dias.

Foram consideradas 4 estações (parto ou do controle leiteiro): verão (dezembro, janeiro e fevereiro); outono (março, abril e maio); inverno (junho, julho e agosto) e primavera (setembro, outubro e novembro). Os grupos contemporâneos (GC) para as características RGP, PL e ECS foram formados pelas variáveis: rebanho, ano e estação do controle e, para as características reprodutivas (IPSP e ISTP) foi definido como: rebanho, ano e estação do parto. Os GC com menos de 10 animais e que tivessem 3 desvios-padrão acima ou abaixo da média para cada característica foram excluídos.

2.2 Análise dos dados

Para as características RGP, PL e ECS considerou-se, como fixos, os efeitos de grupo de contemporâneos (rebanho, ano e estação do controle leiteiro) e número de ordenhas (duas ou três/dia) e, como covariável, efeito linear de dias em lactação e efeito linear da idade da vaca no dia do controle e, como aleatórios, os efeitos genéticos aditivo direto, ambiente permanente de animal e residual. Enquanto para IPSP e ISTP, o modelo animal utilizado incluiu, como fixos, os efeitos de grupo contemporâneo (rebanho, ano e estação do parto) e número de ordenhas (duas ou três/dia) e, como covariável, efeito linear da idade ao parto, além dos efeitos aleatórios genético aditivo e residual. O modelo geral pode ser representado na forma matricial por:

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}\mathbf{a} + \mathbf{W}\mathbf{p} + \mathbf{e}$$

em que: \mathbf{y} é o vetor das observações (RGP, PL, ECS, IPSP ou ISTP); $\boldsymbol{\beta}$ é o vetor de efeitos fixos; \mathbf{a} é o vetor do efeito genético aditivo direto; \mathbf{p} é o vetor do efeito de ambiente permanente do animal (exceto para IPSP e ISTP); \mathbf{X} , \mathbf{Z} , e \mathbf{W} são as matrizes de incidência de $\boldsymbol{\beta}$, \mathbf{a} e \mathbf{p} , respectivamente e \mathbf{e} é o vetor dos resíduos.

Os componentes de (co)variância e parâmetros genéticos foram estimados por meio do método da máxima verossimilhança restrita (REML), em análise unicaracterística (para estimar herdabilidade e repetibilidade) e bicaracterística (para correlações genéticas e fenotípicas), separadamente para as três lactações, pelo software BLUPF90+ (MISZTAL et al., 2018; LOURENÇO et al., 2022). A matriz de parentesco utilizada continha dados de 134.837 animais, que incluíam 77.436 vacas com fenótipos, filhas de 2.423 touros e 54.978 matrizes.

Para as análises unicaracterísticas, o vetor de efeitos genéticos aditivos diretos (**a**) foi assumido como $\mathbf{N} \sim (\mathbf{0}, \mathbf{A} \sigma^2 \mathbf{a})$, em que: **A** é a matriz de parentesco do numerador entre os animais no arquivo de pedigree e $\sigma^2 \mathbf{a}$ é a variância genética aditiva direta. O vetor de efeitos de ambiente permanente (**p**) foi assumido como $\mathbf{N} \sim (\mathbf{0}, \mathbf{I}_c \sigma^2 \mathbf{p})$, onde **I_c** é a matriz identidade de ordem igual ao número de vacas e $\sigma^2 \mathbf{p}$ é a variância de ambiente permanente. O vetor de efeitos residuais (**e**) foi assumido como sendo $\mathbf{N} \sim (\mathbf{0}, \mathbf{I}_n \sigma^2 \mathbf{e})$, em que: **I_n** é a matriz identidade de ordem igual ao número de registros, e $\sigma^2 \mathbf{e}$ a variância ambiental.

Para análises bicaracterísticas, as seguintes estruturas de covariância foram assumidas para os vetores de efeito aleatório incluídos nos modelos:

$$\text{var} \begin{bmatrix} a \\ p \\ e \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} G \otimes A & 0 & 0 \\ 0 & P \otimes I & 0 \\ 0 & 0 & R \otimes I \end{bmatrix},$$

em que: **G** é a matriz de (co)variâncias genéticas aditivas, **P** é a matriz de (co)variâncias de ambiente permanente; **R** é a matriz de (co)variâncias residuais; **A** é a matriz de parentesco do numerador entre os animais no arquivo de pedigree e **I** é a matriz identidade de ordem igual ao número de registros.

3 RESULTADOS

3.1 Estatística descritiva

As estatísticas descritivas (TABELA 1) indicaram que, independentemente, da ordem de lactação, as médias de razão gordura:proteína (RGP) foram semelhantes. Entretanto, pode-se notar que a PL e a ECS aumentaram gradativamente com o aumento da ordem de lactação, sendo que, vacas de terceira lactação apresentaram os maiores valores de PL e de ECS.

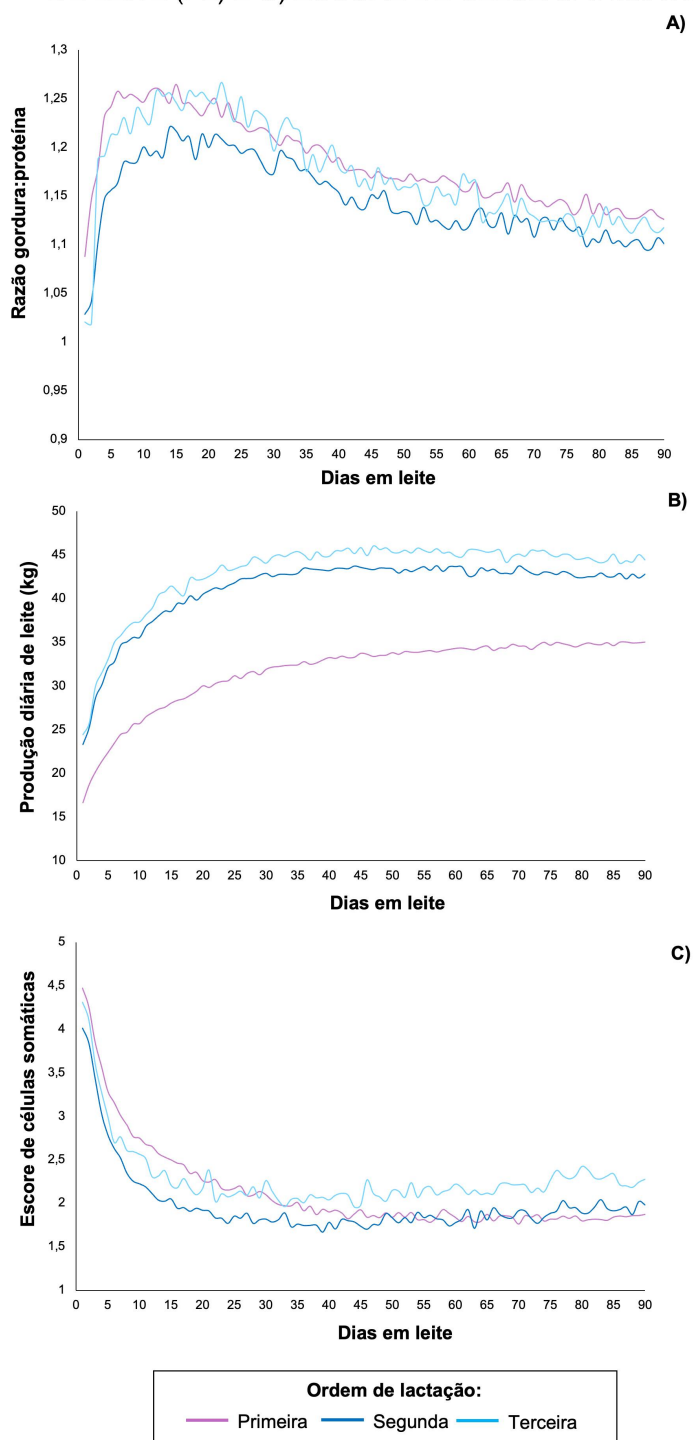
TABELA 1 – ESTATÍSTICA DESCRITIVA PARA CARACTERÍSTICAS PRODUTIVAS E DE SAÚDE DO ÚBERE NO DIA DO CONTROLE (ATÉ 90 DIAS DE LACTAÇÃO), E REPRODUTIVAS NAS PRIMEIRAS TRÊS LACTAÇÕES EM VACAS DA RAÇA HOLANDESA

Lac. ¹	Carac. ²	Animais	GCs ³	Rebanhos	N. Obs. ⁴	média	dp ⁵	Mín. ⁶	Máx. ⁷	CV (%) ⁴
1	RGP	67.315	3.142	157	182.063	1,18	0,27	0,24	4,27	22,58
	PL	66.094	3.110	158	180.793	32,24	7,91	5,00	65,80	24,55
	ECS	59.988	2.945	150	155.633	2,06	1,50	-0,32	6,32	72,93
2	RGP	44.663	2.495	142	121.217	1,15	0,28	0,26	4,18	24,33
	PL	43.413	2.448	141	118.810	41,66	9,63	5,00	66,00	23,11
	ECS	35.219	2.156	128	89.504	1,93	1,60	-0,32	6,32	82,82
3	RGP	23.140	1.608	122	61.868	1,18	0,30	0,27	4,37	25,64
	PL	22.297	1.564	119	59.983	43,65	10,33	5,00	66,00	23,67
	ECS	17.072	1.291	105	42.912	2,23	1,70	-0,32	6,32	76,06
	IPSP	31.948	1500	118	31.948	392,30	55,30	300	550	14,10
	ISTP	14.947	846	83	14.947	401,10	57,66	300	550	14,37

LEGENDA: ¹Lac. = Ordem de lactação; ²Carac. = Características; RGP = razão gordura:proteína no leite; PL = produção diária de leite (kg); ECS = escore de células somáticas; IPSP = intervalo entre o primeiro e segundo parto (dias); ISTP= intervalo entre o segundo e terceiro parto (dias); ³GCs= número de grupos contemporâneos; ⁴N. Obs. = número de observações; ⁵dp = desvio-padrão; ⁶Mín. = mínimo; ⁷Máx. = máximo e ⁸CV = coeficiente de variação.

Na FIGURA 1 estão apresentadas médias para FPR, PL e SCS no dia do controle leiteiro, no início das três primeiras lactações de vacas da raça Holandesa.

FIGURA 1 – VALORES MÉDIOS DIÁRIOS DE REGISTROS DE CONTROLE LEITEIRO NO INTERVALO DE 1 A 90 DIAS EM LEITE NAS TRÊS PRIMEIRAS LACTAÇÕES DE VACAS HOLANDESAS PARA A) RAZÃO GORDURA:PROTEÍNA NO LEITE (RGP); B) PRODUÇÃO DIÁRIA DE LEITE (PL) E C) ESCORE DE CÉLULAS SOMÁTICAS (ECS)

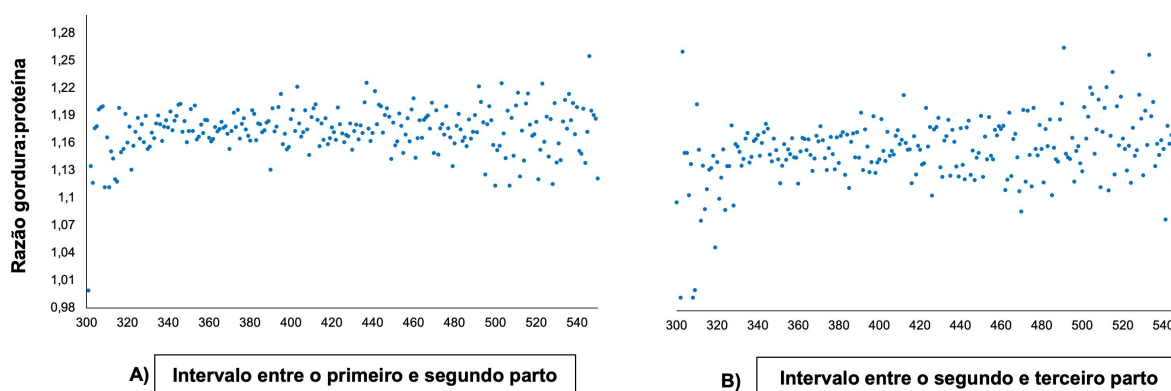


O comportamento da RGP (FIGURA 1A) foi semelhante nas três ordens de lactação, com os menores valores médios registrados entre o 1º. e 2º. DEL, aumentando até o período entre 15º. e 20º. DEL, quando foram observados os maiores valores médios de RGP.

A PL foi menor nos primeiros 10 dias para as três ordens de lactação (FIGURA 1B), com comportamento crescente até os maiores valores médios diários que ocorreram aos 87^o, 57^o e 47^o DEL para primeira, segunda e terceira lactação, respectivamente.

Já, a ECS (FIGURA 1C) apresentou comportamento exponencial decrescente conforme o aumento do DEL, nas três primeiras lactações. De modo geral, os registros médios de SCS foram maiores até o 10^o DEL, com tendência de estabilização a partir de 20^o DEL. Na FIGURA 2 estão apresentados os valores médios de RGP em função dos intervalos entre partos.

FIGURA 2 – VALORES MÉDIOS DO *TEST-DAY* PARA RAZÃO GORDURA:PROTEÍNA NO LEITE (RGP) DE VACAS HOLANDESAS EM FUNÇÃO: A) INTERVALO ENTRE PRIMEIRO E SEGUNDO PARTO (IPSP) E B) INTERVALO ENTRE SEGUNDO E TERCEIRO PARTO (ISTP).



De modo geral, a RGP média apresentou tendência de aumento conforme maior o IPSP (FIGURA 2A) e ISTP (FIGURA 2B), concentrando-se no intervalo entre 1,10 e 1,20.

3.2 Parâmetros genéticos

Na TABELA 2 estão apresentadas as estimativas dos componentes de variância, herdabilidades e repetibilidades das características em estudo, de acordo com a ordem de lactação.

TABELA 2 – COMPONENTES DE VARIÂNCIA GENÉTICA ADITIVA (σ^2a), AMBIENTE PERMANENTE (σ^2ep), RESIDUAL (σ^2r) E ESTIMATIVAS DE HERDABILIDADE (h^2), REPETIBILIDADE (t), COM OS RESPECTIVOS ERROS-PADRÃO (ep) PARA AS CARACTERÍSTICAS PRODUTIVAS, DE SAÚDE DO ÚBERE E REPRODUTIVAS NAS PRIMEIRAS TRÊS LACTAÇÕES EM VACAS DA RAÇA HOLANDESA

Lactação	Características ¹	σ^2a	σ^2ep	σ^2r	$h^2 \pm ep$	$t \pm ep$
1	RGP	0,0059	0,0044	0,0506	0,10 (0,003)	0,17 (0,002)
	PL	7,1591	13,8380	18,9790	0,18 (0,005)	0,53 (0,002)
	ECS	0,1442	0,6920	1,260	0,07 (0,004)	0,40 (0,002)
2	RGP	0,0064	0,0060	0,0536	0,10 (0,004)	0,19 (0,003)
	PL	7,0329	28,1610	33,0300	0,10 (0,005)	0,52 (0,002)
	ECS	0,0869	0,8436	1,4706	0,04 (0,003)	0,39 (0,003)
3	RGP	0,0059	0,008	0,0623	0,08 (0,005)	0,18 (0,004)
	PL	6,4792	34,7400	40,6210	0,08 (0,010)	0,50 (0,003)
	ECS	0,1159	1,0792	1,5177	0,04 (0,010)	0,44 (0,004)
	IPSP	71,0170	-	2753,4000	0,03 (0,004)	-
	ISTP	77,1070	-	2960,4000	0,03 (0,010)	-

¹RGP = razão gordura:proteína no leite; PL = produção diária de leite (kg); ECS = escore de células somáticas; IPSP = intervalo entre o primeiro e segundo parto (dias) e ISTP= intervalo entre o segundo e terceiro parto (dias).

Na TABELA 2 é possível notar que as herdabilidades estimadas para todas as características avaliadas foram de magnitude baixa, independente da ordem de lactação. Os coeficientes de repetibilidade para RGP também foram de baixa magnitude nas três ordens de lactação, enquanto para PL e ECS foram de moderada a alta magnitude. As correlações genéticas e fenotípicas entre RGP e as características de produção e reprodutivas estão apresentadas na TABELA 3.

TABELA 3 – ESTIMATIVAS DE CORRELAÇÕES GENÉTICAS (r_g) E FENOTÍPICAS (r_p) COM O RESPECTIVO ERRO-PADRÃO (ep) ENTRE CONTROLE LEITEIRO PARA RAZÃO GORDURA:PROTEÍNA NO LEITE (RGP) ATÉ OS 90 DIAS EM LEITE E PRODUÇÃO DIÁRIA DE LEITE EM KG (PL), ESCORE DE CÉLULAS SOMÁTICAS (ECS) E INTERVALO ENTRE PARTOS NAS PRIMEIRAS TRÊS LACTAÇÕES EM VACAS DA RAÇA HOLANDESA

Características ¹	Primeira lactação		Segunda lactação		Terceira lactação	
	$r_g \pm ep$	$r_p \pm ep$	$r_g \pm ep$	$r_p \pm ep$	$r_g \pm ep$	$r_p \pm ep$
RGP, PL	-0,15 (0,02)	-0,12 (0,002)	-0,26 (0,03)	-0,12 (0,002)	-0,23 (0,05)	-0,11 (0,003)
RGP, ECS	-0,06 (0,03)	0,08 (0,002)	-0,06 (0,05)	0,01 (0,003)	-0,03 (0,08)	0,00 (0,004)
PL, ECS	0,16 (0,03)	-0,11 (0,002)	0,19 (0,05)	-0,17 (0,003)	0,00 (0,09)	-0,18 (0,004)
RGP, IPSP	0,31 (0,01)	0,02 (0,003)	-	-	-	-
RGP, ISTP	-	-	0,20 (0,01)	0,01 (0,004)	-	-
PL, IPSP	0,24 (0,05)	0,01 (0,004)	-	-	-	-
PL, ISTP	-	-	0,13 (0,08)	0,01 (0,01)	-	-
ECS, IPSP	0,27 (0,01)	0,01 (0,004)	-	-	-	-
ECS, ISTP	-	-	0,21 (0,03)	0,01 (0,01)	-	-

¹IPSP = intervalo entre o primeiro e segundo parto (dias) e ISTP= intervalo entre o segundo e terceiro parto (dias).

Pela TABELA 3, nota-se que as correlações fenotípicas foram de baixa magnitude entre todas as características estudadas. No entanto, pode-se observar que as correlações genéticas entre RGP e a PL foram negativas e que a força da associação aumentou de baixa à moderada magnitude após a primeira lactação. A correlação genética entre RGP e ECS foi de baixa magnitude nas três ordens de lactação. As correlações genéticas entre RGP e IPSP e ISTP foram positivas e de moderada magnitude.

4 DISCUSSÃO

4.1 Estatística descritiva

De acordo com Heuer, Schukken & Dobbelaar (1999), quando o objetivo da razão gordura:proteína (RGP) é monitorar alterações metabólicas em vacas da raça Holandesa, o intervalo ideal é de 1,0 e 1,5 no pós-parto. Por essa razão, valores que estejam fora deste intervalo podem ser utilizados como referência para detectar a

ocorrência de distúrbios metabólicos como a acidose ruminal subaguda (ARS) quando abaixo de 1,0 (DANSCHER et al., 2015) ou a cetose subclínica (CS) (JENKINS et al., 2015) e o balanço energético negativo (BEN) (CABEZAS-GARCIA et al., 2021) quando acima de 1,5.

No presente estudo, independentemente da ordem de lactação, os valores médios da RGP (TABELA 1) entre 1 e 90 dias em leite (DEL) (FIGURA 1A) variaram entre 1,0 e 1,5, considerado intervalo ideal (1,0 a 1,5). Esses resultados estão de acordo com os apresentados por KLEIN et al. (2020) e CABEZAS-GARCIA et al. (2021) na lactação precoce para vacas Holandesas. De modo geral, a RGP apresentou comportamento crescente até o 15º DEL e, posteriormente, os valores foram reduzindo com o avanço da lactação, indicando restabelecimento do equilíbrio metabólico.

Os valores médios de produção diária de leite (PL) por lactação foram similares aos relatados por SIGDEL et al. (2019) nos Estados Unidos e CAMPOS et al. (2022) no Canadá, em que avaliaram as três primeiras lactações de vacas Holandesas e reportaram médias de PL variando de $33,03 \pm 6,35$ a $39,23 \pm 9,31$ kg de leite/dia e $29,28 \pm 6,14$ a $37,52 \pm 9,33$ kg de leite/dia, respectivamente. Da mesma forma, Dauria et al. (2022) observaram médias semelhantes em vacas Holandesas de múltiplas lactações no Brasil ($33,34 \pm 10,23$ kg de leite/dia). De modo geral, os resultados do presente estudo evidenciaram que a PL tendeu a aumentar em função da ordem de lactação.

Para escore de células somáticas no leite (ECS), considerando a curva entre 1º e 90º DEL, o pico foi maior nos primeiros dias de lactação (FIGURA 1C), sendo semelhante ao resultado relatado por NEGUSSIE, STRANDÉN & MÄNTYSAARI (2013), em estudo com bovinos vermelhos nórdicos. O ECS médio mais elevado em vacas de terceira lactação pode estar associado ao aumento da produção de leite, pois conforme ocorre o desenvolvimento da glândula mamária a produção de leite aumenta, o que torna os animais mais susceptíveis a mastite (ALAM et al., 2015). Além disso, animais mais velhos tendem a ser mais propensos a desenvolver infecções na glândula mamária pela maior exposição do órgão no decorrer de suas vidas.

Os intervalos entre partos médios observados (entre o 1º e 2º parto e o 2º e 3º parto, respectivamente, $392,30 \pm 55,30$ e $401,10 \pm 57,66$ dias) foram menores do que os relatados por YALEW, LOBAGO & GOSHU (2011) que observaram média de

475±2,84 dias ao considerarem o período entre duas datas consecutivas de parto de vacas Holandesas após a gestação completa. No entanto, os resultados do presente estudo foram semelhantes aos relatados por DOMINGUEZ-CASTAÑO et al. (2021) em rebanhos da raça Holandesa brasileiros, com média de 448,77±107,52 dias.

4.2 Parâmetros Genéticos

As baixas estimativas de herdabilidade e repetibilidade para RGP neste estudo podem ser explicadas por ter sido considerado apenas o início da lactação (entre o 1º e o 90º DEL) o que pode ter reduzido a variabilidade fenotípica. Valores superiores de herdabilidade foram relatados por BUTTCHEREIT et al. (2012); NEGUSSIE, STRANDÉN & MÄNTYSAARI (2013); RZEWUSKA & STRABEL (2013) e NISHIURA et al. (2015), variando de 0,16 a 0,30, porém, além do efeito das raças analisadas, do tamanho amostral e das metodologias utilizadas (em alguns casos com modelo de regressão aleatória), esses autores consideraram a RGP na lactação completa, o que certamente contribuiu para a diferença observada.

Vale ressaltar que, no presente estudo, o objetivo foi analisar a RGP até o pico de lactação, por se tratar do período crítico para ocorrência de doenças metabólicas no pós-parto de vacas Holandesas. Dessa forma, tais estimativas estão coerentes com as relatadas em outros trabalhos na literatura que estimaram parâmetros genéticos para RGP em estágios iniciais da lactação (KOECK et al., 2014; MEHTIÖ et al., 2020; BENEDET et al., 2020; FALCHI et al., 2021).

Koeck et al. (2014), em um estudo com vacas primíparas Holandesas no Canadá, estimaram herdabilidade para RGP de 0,12±0,02 no intervalo de 5º a 40º DEL, período da lactação coerente para estudar as associações genéticas de RGP com distúrbios metabólicos devido a maior suscetibilidade para a ocorrência de tais enfermidades. Além disso, os autores observaram correlações genéticas altas (0,49±0,02) entre RGP e β -hidroxibutirato no leite (BHB), que é um eficiente indicador de CS e concluíram que menores valores de BHB estariam associados a menores RGP no início da lactação.

Mehtiö et al. (2020), ao analisarem vacas primíparas nórdicas vermelhas nos primeiros meses da lactação, estimaram herdabilidades de RGP de 0,08 (8º a 35º DEL), 0,07 (36º a 63º DEL) e 0,10 (64º a 91º DEL), assim como BENEDET et al. (2020) que estimaram coeficientes de herdabilidade que variaram entre 0,08±0,04 e

0,14±0,04 no intervalo de 5° a 35° DEL em vacas Holandesas na Itália. Falchi et al. (2021) também estimaram herdabilidade e repetibilidade quantitativas e genômicas similares utilizando modelos unicaracterística e bicaracterística pelo método bayesiano (0,09±0,01 e 0,10±0,01 os coeficientes de herdabilidade e 0,17±0,01 a repetibilidade).

Para a PL e ECS, as estimativas de herdabilidade foram de baixa magnitude enquanto as repetibilidades foram de moderada a alta magnitude, indicando que a maior parte da variação fenotípica se deve a efeitos ambientais, conseqüentemente, o fenótipo do animal não é um bom indicador do potencial genético, mas que existe uma forte relação do desempenho do animal entre as lactações. Esses resultados são semelhantes aos relatados na literatura (SNEDDON et al., 2015; LEMBEYE et al., 2016; BENEDET et al., 2020; TIEZZI et al., 2020 e FALCHI et al., 2021). De modo geral, as herdabilidades e repetibilidades de PL e ECS tenderam a ser menores quando analisadas nos primeiros três meses de lactação do que quando é considerada a curva de lactação até os 305 dias.

Em relação as características reprodutivas (Intervalo entre o primeiro e segundo parto (IPSP) e entre o segundo e terceiro parto (ISTP)), os coeficientes de herdabilidade estimados no presente estudo estão de acordo com os relatados por ALI, MUHAMMAD SUHAIL & SHAFIQ (2019), CHEGINI et al. (2019), MARTINEZ-CASTILLERO et al. (2020) e DOMINGUEZ-CASTAÑO et al. (2021) em bovinos da raça Holandesa e outros rebanhos multirraciais no Paquistão, Irã, Itália e Brasil, respectivamente. Como as características reprodutivas são influenciadas pelo manejo reprodutivo adotado pelas propriedades, espera-se que o coeficiente de herdabilidade seja de baixa magnitude. Ali, Muhammad Suhail & Shafiq (2019) relataram que as características reprodutivas são bastante influenciadas pela falta de detecção de cio adequada, uso do sêmen de baixa qualidade, habilidades dos inseminadores e atividade de manejo inadequada, o que justificam as baixas estimativas de herdabilidade. No mesmo trabalho, os autores ainda relataram que estas práticas podem ser melhoradas por meio de treinamento da equipe de campo e do gerenciamento eficiente do rebanho.

Por outro lado, Martinez-Castillero et al. (2020) reportaram estimativas de herdabilidade maiores para características de fertilidade, em animais da raça Holandesa, do que para animais das raças Brown Swiss e Simmental, sugerindo que o componente ambiental tem uma influência maior para o intervalo de anestro pós-

parto e o período de espera voluntário nessas duas raças do que para a raça Holandesa, a que eles atribuíram a heterogeneidade das práticas de manejo e alimentação nas propriedades.

De modo geral, todas as características estudadas apresentaram herdabilidades de baixa magnitude e repetibilidades baixas a altas, o que indica que são passíveis de seleção, embora o ganho genético seja mais lento e que exista maior chance de o desempenho atual se repetir na próxima lactação. No entanto, considerando que foram analisados apenas os três primeiros meses de lactação, outros estudos que analisaram a lactação até os 305º DEL indicaram que as estimativas de herdabilidade e repetibilidade, principalmente para RGP, podem ser maiores, pois no início da lactação o comportamento da RGP é muito influenciado por fatores não genéticos, como a nutrição, por exemplo, que podem dificultar a identificação do componente genético envolvido na expressão da característica.

4.2.1 Razão gordura:proteína e produção diária de leite

As correlações genéticas entre RGP e PL nas três lactações foram negativas e variaram de baixa ($-0,15 \pm 0,02$) a moderada ($-0,26 \pm 0,03$) magnitude, evidenciando que a seleção para aumentar a PL resultaria na redução da RGP, o que pode ser favorável. Resultados semelhantes foram reportados em outros estudos com vacas leiteiras (NEGUSSIE; STRANDÉN; MÄNTYSAARI, 2013; BUABAN et al., 2016; PUANGDEE et al., 2017; SATOLA & PTAK, 2019).

Nos primeiros 30 DEL em vacas primíparas vermelhas nórdicas, Negussie, Strandén & Mäntysaari (2013) estimaram correlação genética entre PL e RGP positiva e de baixa magnitude (0,13), indicando que a seleção de animais para maior PL resultará em RGP maiores. No mesmo trabalho, os autores relataram que a maior produção de leite leva a mobilização de reservas energéticas para suprir a demanda produtiva conforme as vacas se aproximam do pico de lactação e, após o pico, essa relação tende a enfraquecer-se e tornar-se negativa, sugerindo que os animais superaram o período de BEN.

Buaban et al. (2016), ao analisarem associações genéticas entre RGP e PL, estimaram correlação baixa e positiva (0,05) no início da lactação e correlações moderadas e negativas (entre -0,44 e -0,29) ao longo da lactação de primíparas mestiças na Tailândia. Os autores destacaram que a associação quase nula entre

RGP e PL no início da lactação não era esperada, pois é nesse período que ocorre maior síntese de gordura para equilibrar o BEN, o que não aconteceu provavelmente porque os animais utilizados apresentavam baixa produção de leite, logo não tiveram problemas acentuados de BEN.

Em vacas Holandesas tailandesas de primeira e segunda lactação, Puangdee et al. (2017) observaram tendência de aumento gradual das correlações genéticas entre RGP e PL no intervalo de 5º a 305º DEL, sendo alta e negativa (-0,46) no estágio final da lactação, contrapondo outros estudos, em que, em geral, a tendência é a de que essa relação se torne mais fraca conforme o aumento do DEL. Os autores justificaram o resultado obtido em função dos produtores não investirem adequadamente no manejo nutricional dos animais ao final da lactação.

Satola & Ptak (2019) estimaram correlações genéticas, por meio de modelos de regressão aleatória, moderadas e negativas entre RGP e PL e relataram associações mais fortes para primíparas (-0,52) do que para animais de terceira lactação (-0,05). Correlações positivas, mas de baixa magnitude foram estimadas apenas no início da lactação, principalmente para múltíparas, sugerindo que a adoção de práticas para melhorar a RGP nas primeiras semanas de lactação possa ter um impacto positivo para PL em primíparas, mas sem grande influência para múltíparas.

Entretanto, no presente estudo, embora as correlações genéticas entre RGP e PL também tenham sido negativas, observou-se maior força na associação em vacas múltíparas do que em primíparas. Desta forma, considerando que as correlações genéticas estimadas entre RGP e PL tenham sido baixas em vacas de primeira lactação, a seleção para aumentar PL teria pouco efeito na RGP, mas com resposta favorável em múltíparas.

4.2.2 Razão gordura:proteína e escore de células somáticas

De modo geral, as associações genéticas e fenotípicas estimadas entre RGP e ECS foram fracas nas três lactações, indicando que a seleção para uma das características teria pouco impacto na outra. Entretanto, os resultados obtidos neste trabalho diferem daqueles reportados por NEGUSSIE; STRANDÉN; MÄNTYSAARI (2013), NISHIURA et al. (2015) e LEMBEYE et al. (2016).

Negussie, Strandén & Mäntysaari (2013) estimaram correlação genética moderada e positiva no primeiro mês de lactação (0,20) e, conforme o avanço da

lactação até os 100 DEL, essa associação aproximou-se de zero e, posteriormente, tornou-se negativa até o final da lactação. Os autores sugeriram que tal comportamento nos primeiros dias em lactação ocorreram devido a ser um período crítico para a ocorrência de BEN, refletido não apenas no comportamento da RGP como também em maiores ECS e casos de mastite clínica, confirmado pelo sentido da associação genética entre essas características nas primeiras semanas de lactação.

Nishiura et al. (2015) estimaram correlações de baixa a moderada magnitude e positivas em rebanhos leiteiros no Japão nas primeiras três lactações até o 6º DEL (de 0,05 a 0,20), mas, ao longo da lactação, as correlações diminuíram e mudaram de sentido conforme aproximaram-se do 305º DEL (entre -0,17 a -0,27). No entanto, os autores relataram menores associações genéticas entre RGP e ECS para múltiparas e justificaram esse resultado pela menor necessidade energética direcionada ao crescimento de vacas mais velhas, o que reduz o impacto do BEN, além da queda na PL, associada ao aumento de ECS. O aumento do ECS teve efeito significativo tanto no rendimento do leite quanto em sua composição (CINAR et al., 2015), o que explicaria o resultado obtido.

Lembeye et al. (2016) relataram correlações positivas e baixas em populações de bovinos leiteiros multirraciais na Nova Zelândia, com associações significativas e maiores para rebanhos que realizavam uma ordenha diária ($0,11 \pm 0,04$) o que, de acordo com os autores, eram os que tinham mais animais com ECS elevados, o que favoreceu identificar relação genética entre as características em comparação aos que realizavam duas ordenhas ao dia.

Além disso, a relação entre RGP e ECS também pode ser influenciada pelo tipo de bactéria responsável pela mastite. Winding et al. (2005) verificaram que patógenos de origem ambiental (por exemplo, *Escherichia coli*) causam infecções com picos de ECS mais curtos, o que resulta em RGP elevados, diferente das bactérias contagiosas, como o *Staphylococcus aureus*, que ampliam o período de ECS elevados, resultando em RGP menores.

Portanto, compreender a relação genética entre indicadores de BEN como o RGP e de saúde do úbere no estágio inicial da lactação, associado ao perfil bacteriano causador das infecções, é fundamental para estabelecer estratégias de seleção no período pós-parto.

4.2.3 Razão gordura:proteína e intervalo entre partos

O desequilíbrio energético, resultado do BEN principalmente no estágio inicial da lactação, também impacta diretamente em aspectos reprodutivos de vacas leiteiras, implicando em fortes associações genéticas entre características indicadoras de BEN e de fertilidade da vaca (BANOS & COFFEY, 2009).

Neste estudo, as estimativas de correlação genética entre RGP com IPSP ($0,31 \pm 0,01$) e ISTP ($0,20 \pm 0,01$) indicam que a seleção para reduzir o intervalo de partos resultará em menor RGP no início da lactação, o que é desejável, pois ao reduzir o intervalo de gerações, o ganho genético será mais acelerado. Da mesma forma, BUABAN et al. (2016) estimaram correlação genética positiva e alta ($0,35 \pm 0,12$ a $0,63 \pm 0,10$) entre RGP e intervalo entre partos (IEP), tendendo a reduzir até os 305 DEL, em rebanhos multirraciais tailandeses, indicando que a redução no IEP levará a menor RGP. Mas, segundo os autores, tal redução deve ser monitorada a fim de estabelecer um valor ótimo para não aumentar casos de ARS. Chegini et al. (2019) estimaram correlações genéticas positivas e de baixa magnitude entre RGP e IEP ($0,12 \pm 0,118$ e $0,14 \pm 0,095$), sugerindo que com no período de BEN, que pode coincidir com maiores valores de RGP, implica em falhas reprodutivas em vacas da raça Holandesa no Irã.

Os produtores de leite da região analisada no presente estudo têm como objetivo de seleção o aumento da PL, sendo assim, o uso de touros com habilidade predita de transmissão (PTA) elevadas para PL, resultaria na redução da RGP e, conseqüentemente, em respostas correlacionadas favoráveis para características reprodutivas, principalmente, para reduzir o IEP. No entanto, ainda é necessário estabelecer uma faixa ideal de RGP a fim de manter o equilíbrio dessas características com as de fertilidade, principalmente no pós-parto. Por outro lado, a baixa correlação fenotípica entre a RGP com IPSP ($0,02 \pm 0,003$) e ISTP ($0,01 \pm 0,004$) indica que os fatores ambientais como manejo nutricional e sanitário, por exemplo, podem comprometer a expressão das características avaliadas por mascarar a associação genética que há entre elas.

Além disso, embora haja componente genético na expressão da RGP e que está geneticamente correlacionada com características produtivas e reprodutivas no pós-parto, não há consenso na literatura quanto a seu uso como característica indicadora de distúrbios metabólicos nesse período (DENIS-ROBICHAUD et al. 2014;

KING; DUFFIELD; DEVRIES, 2019; CARRARI et al., 2023). No Canadá, Denis-Robichaud et al. (2014) relataram que a RGP foi um preditor bastante limitado para identificar vacas Holandesas com hipercetonemia (HIP), pois, em geral, superestima o diagnóstico em relação ao beta-hidroxibutirato sanguíneo. Dessa forma, os autores concluíram que, do ponto de vista fenotípico, a RGP é um fraco indicador de CS.

Da mesma forma, King et al. (2019) observaram baixa sensibilidade (entre 9 e 77%) e especificidade (entre 58 e 96%) de registros da RGP nas primeiras três semanas de lactação de vacas Holandesas canadenses em um estudo, com a finalidade de identificar animais com HIP a partir de dados da RGP no controle leiteiro. Os autores relataram que mesmo definindo um ponto de truncamento para RGP (entre 1,18 e 1,22) a taxa de falsos positivos e negativos foi alta (entre 31 e 39%), sugerindo que a RGP não é um preditor adequado para identificar animais com HIP de forma individual. Em rebanhos brasileiros, Carrari et al. (2023) estimaram correlações de Pearson fracas entre RGP e BHB (entre 0,07 e 0,14 de 4 a 12 DEL) e destacaram que a RGP apresenta limitações para ser utilizada de forma individual no diagnóstico de animais com HIP.

No entanto, nestes estudos não foram estimadas as associações genéticas entre a FPR e HYK, sendo essa uma questão a ser futuramente investigada a fim de identificar se existe correlação genética entre a FPR e a CS e em qual magnitude, de forma a justificar seu uso como um critério de seleção indireto para resistência a doenças metabólicas no pós-parto de vacas leiteiras.

5 CONCLUSÃO

A razão gordura:proteína (RGP) no início da lactação apresenta variabilidade genética e está geneticamente correlacionada com características produtivas e reprodutivas. Dessa forma, a seleção para produção de leite poderá resultar em resposta indireta para a redução da RGP e na diminuição do intervalo entre partos em vacas Holandesas. No entanto, a seleção deve ser realizada com cautela devido aos impactos negativos também associados a menores valores de RGP na lactação precoce.

DECLARAÇÃO DE CONTRIBUIÇÃO DE AUTORIA

Denyus Augusto de Oliveira Padilha: Edição dos dados, análises gerais, metodologia, revisão de literatura, interpretação de resultados, redação do manuscrito. **Amauri Felipe Evangelista:** Análises gerais, metodologia. **Altair Antônio Valloto:** Concessão do banco de dados e revisão do texto. **Lenira El Faro Zadra:** Metodologia, supervisão, redação – revisão e edição. **Rodrigo de Almeida Teixeira:** Metodologia, redação – revisão. **Rodrigo de Almeida:** Redação – revisão. **Laila Talarico Dias:** Metodologia, recursos, supervisão, redação do manuscrito–revisão e edição.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não houve conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

ALAM, M. et al. Estimation of Genetic Parameters for Somatic Cell Scores of Holsteins Using Multi-trait Lactation Models in Korea. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 28, n. 3, p. 303–310, 1 mar. 2015.

ALI, A. K. A.; SHOOK, G. E. An Optimum Transformation for Somatic Cell Concentration in Milk. **Journal of Dairy Science**, v. 63, n. 3, p. 487–490, mar. 1980.

ALI, I.; MUHAMMAD SUHAIL, S.; SHAFIQ, M. Heritability estimates and genetic correlations of various production and reproductive traits of different grades of dairy cattle reared under subtropical condition. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 54, n. 7, p. 1026–1033, jul. 2019.

BANOS, G.; COFFEY, M. P. Genetic association between body energy measured throughout lactation and fertility in dairy cattle. **Animal**, v. 4, n. 2, p. 189–199, 2010.

BENEDET, A. et al. Heritability estimates of predicted blood β -hydroxybutyrate and nonesterified fatty acids and relationships with milk traits in early-lactation Holstein cows. **Journal of Dairy Science**, v. 103, n. 7, p. 6354–6363, jul. 2020.

BUABAN, S. et al. Genetic relationships of fertility traits with test-day milk yield and fat-to-protein ratio in tropical smallholder dairy farms: RELATIONSHIPS OF FERTILITY AND FAT-TO-PROTEIN RATIO. **Animal Science Journal**, v. 87, n. 5, p. 627–637, maio 2016.

BUTTCHEREIT, N. et al. Evaluation of five lactation curve models fitted for fat:protein ratio of milk and daily energy balance. **Journal of Dairy Science**, v. 93, n. 4, p. 1702–1712, abr. 2010.

BUTTCHEREIT, N. et al. Genetic parameters for energy balance, fat /protein ratio, body condition score and disease traits in German Holstein cows: Genetics of energy balance and disease traits. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 129, n. 4, p. 280–288, ago. 2012.

CABEZAS-GARCIA, E. H. et al. Revisiting the Relationships between Fat-to-Protein Ratio in Milk and Energy Balance in Dairy Cows of Different Parities, and at Different Stages of Lactation. **Animals**, v. 11, n. 11, p. 3256, 14 nov. 2021.

CAMPOS, I. L. et al. Using publicly available weather station data to investigate the effects of heat stress on milk production traits in Canadian Holstein cattle. **Canadian Journal of Animal Science**, v. 102, n. 2, p. 368–381, 1 jun. 2022.

CARRARI, I. F. et al. Milk fat to protein ratio in the first test-day after calving on dairy cows. **Ciência Rural**, v. 53, n. 5, p. 20210690, 2023.

CHEGINI, A. et al. Genetic aspects of some reproductive, udder health and energy status traits in Holstein cows. **Theriogenology**, v. 130, p. 1–7, maio 2019.

CINAR, M. et al. Effect of Somatic Cell Count on Milk Yield and Composition of First and Second Lactation Dairy Cows. **Italian Journal of Animal Science**, v. 14, n. 1, p. 3646, jan. 2015.

DANSCHER, A. M. et al. Indicators of induced subacute ruminal acidosis (SARA) in Danish Holstein cows. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 57, n. 1, p. 39, dez. 2015.

DAURIA, B. D. et al. Genetic effects of heat stress on milk fatty acids in Brazilian Holstein cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 105, n. 4, p. 3296–3305, abr. 2022.

DENIS-ROBICHAUD, J. et al. Accuracy of milk ketone bodies from flow-injection analysis for the diagnosis of hyperketonemia in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 97, n. 6, p. 3364–3370, jun. 2014.

DOMINGUEZ-CASTAÑO, P. et al. Genetic principal components for reproductive and productive traits in Holstein cows reared under tropical conditions. **Tropical Animal Health and Production**, v. 53, n. 2, p. 193, maio 2021.

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.

ESPOSITO, G. et al. Interactions between negative energy balance, metabolic diseases, uterine health and immune response in transition dairy cows. **Animal Reproduction Science**, v. 144, n. 3–4, p. 60–71, jan. 2014.

FALCHI, L. et al. Investigation of β -hydroxybutyrate in early lactation of Simmental cows: Genetic parameters and genomic predictions. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 138, n. 6, p. 708–718, nov. 2021.

HAUGAARD, K.; HERINGSTAD, B.; WHIST, A. C. Genetic associations between somatic cell score and pathogen-specific subclinical mastitis in Norwegian Red cows. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 130, n. 2, p. 98–105, abr. 2013.

HEUER, C.; SCHUKKEN, Y. H.; DOBBELAAR, P. Postpartum Body Condition Score and Results from the First Test Day Milk as Predictors of Disease, Fertility, Yield, and Culling in Commercial Dairy Herds. **Journal of Dairy Science**, v. 82, n. 2, p. 295–304, fev. 1999.

JENKINS, N. T. et al. Utility of inline milk fat and protein ratio to diagnose subclinical ketosis and to assign propylene glycol treatment in lactating dairy cows. v. 56, 2015.

KING, M. T. M.; DUFFIELD, T. F.; DEVRIES, T. J. Short communication: Assessing the accuracy of inline milk fat-to-protein ratio data as an indicator of hyperketonemia in dairy cows in herds with automated milking systems. **Journal of Dairy Science**, v. 102, n. 9, p. 8417–8422, set. 2019.

KLEIN, S.-L. et al. Genetic and nongenetic profiling of milk β -hydroxybutyrate and acetone and their associations with ketosis in Holstein cows. **Journal of Dairy Science**, v. 103, n. 11, p. 10332–10346, nov. 2020.

KOECK, A. et al. Genetic analysis of milk β -hydroxybutyrate and its association with fat-to-protein ratio, body condition score, clinical ketosis, and displaced abomasum in early first lactation of Canadian Holsteins. **Journal of Dairy Science**, v. 97, n. 11, p. 7286–7292, nov. 2014.

LEMBEYE, F. et al. Estimation of genetic parameters for milk traits in cows milked once- or twice-daily in New Zealand. **Livestock Science**, v. 185, p. 142–147, mar. 2016.

LOIKLUNG, C.; SUKON, P.; THAMRONGYOSWITTAYAKUL, C. Global prevalence of subclinical ketosis in dairy cows: A systematic review and meta-analysis. **Research in Veterinary Science**, v. 144, p. 66–76, maio 2022.

LOURENCO, D., TSURUTA, S., AGUILAR, I., MASUDA, Y., BERMAN, M., LEGARRA, A., MISZTAL, I (2022). Recent updates in the BLUPF90 software suite. In: Proceedings of the 12th world congress on genetics applied to livestock production, 36, 1–4. WCGALP. 9782738010520

MÄNTYSAARI, P. et al. The relationships between early lactation energy status indicators and endocrine fertility traits in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 105, n. 8, p. 6833–6844, ago. 2022.

MARTINEZ-CASTILLERO, M. et al. Genetic parameters for fertility traits assessed in herds divergent in milk energy output in Holstein-Friesian, Brown Swiss, and Simmental cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 103, n. 12, p. 11545–11558, dez. 2020.

MCART, J. A. A. et al. Elevated non-esterified fatty acids and β -hydroxybutyrate and their association with transition dairy cow performance. **The Veterinary Journal**, v. 198, n. 3, p. 560–570, dez. 2013.

MEHTIÖ, T. et al. Genetic correlations between energy status indicator traits and female fertility in primiparous Nordic Red Dairy cattle. **Animal**, v. 14, n. 8, p. 1588–1597, 2020.

MISZTAL I., TSURUTA S., LOURENCO D., AGUILAR I., LEGARRA A. & VITEZICA Z. (2018) Manual for BLUPF90 Family of Programs, pp. 125. University of Georgia, Athens, GA.

NEGUSSIE, E.; STRANDÉN, I.; MÄNTYSAARI, E. A. Genetic associations of test-day fat:protein ratio with milk yield, fertility, and udder health traits in Nordic Red cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 96, n. 2, p. 1237–1250, fev. 2013.

NISHIURA, A. et al. Genetic analysis of fat-to-protein ratio, milk yield and somatic cell score of Holstein cows in Japan in the first three lactations by using a random regression model: Genetic Analysis of Fat-to-Protein Ratio. **Animal Science Journal**, v. 86, n. 12, p. 961–969, dez. 2015.

PUANGDEE, S. et al. Genetic associations between milk fat-to-protein ratio, milk production and fertility in the first two lactations of Thai Holsteins dairy cattle: Correlations among FPR, Milk & Fertility. **Animal Science Journal**, v. 88, n. 5, p. 723–730, maio 2017.

R CORE TEAM (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

RZEWUSKA, K.; STRABEL, T. Genetic parameters for milk urea concentration and milk traits in Polish Holstein-Friesian cows. **Journal of Applied Genetics**, v. 54, n. 4, p. 473–482, nov. 2013.

SATOŁA, A.; PTAK, E. Genetic parameters of milk fat-to-protein ratio in first three lactations of Polish Holstein-Friesian cows. **Journal of Animal and Feed Sciences**, 12 abr. 2019.

SIGDEL, A. et al. Whole Genome Mapping Reveals Novel Genes and Pathways Involved in Milk Production Under Heat Stress in US Holstein Cows. **Frontiers in Genetics**, v. 10, p. 928, 4 out. 2019.

SNEDDON, N. et al. Genetic parameters for milk components including lactose from test day records in the New Zealand dairy herd. **New Zealand Journal of Agricultural Research**, v. 58, n. 2, p. 97–107, 3 abr. 2015.

TIEZZI, F. et al. Heritability of Teat Condition in Italian Holstein Friesian and Its Relationship with Milk Production and Somatic Cell Score. **Animals**, v. 10, n. 12, p. 2271, 2 dez. 2020.

WINDIG, J. J. et al. The association between somatic cell count patterns and milk production prior to mastitis. **Livestock Production Science**, v. 96, n. 2–3, p. 291–299, set. 2005.

YALEW, B.; LOBAGO, F.; GOSHU, G. Calf survival and reproductive performance of Holstein–Friesian cows in central Ethiopia. **Tropical Animal Health and Production**, v. 43, n. 2, p. 359–365, fev. 2011.

CAPÍTULO 4 – HERDABILIDADE PARA β -HIDROXIBUTIRATO E CETOSE SUBCLÍNICA E CORRELAÇÃO GENÉTICA COM CONSTITUINTES DO LEITE NO INÍCIO DA LACTAÇÃO DE VACAS HOLANDESAS

Denyus Augusto de Oliveira **PADILHA**^{a*}, Altair Antônio **VALLOTO**^b, Lenira El Faro **ZADRA**^c, Rodrigo de **ALMEIDA**^d, Laila Talarico **DIAS**^d

^aDiscente do Programa de Pós-Graduação em Zootecnia (PPGZ), Universidade Federal do Paraná – UFPR, Curitiba, PR, Brasil; denyusaugustp@gmail.com

^bAssociação Paranaense de Criadores de Bovinos da Raça Holandesa – APCBRH, Curitiba, PR, Brasil; altair@apcbrh.com.br

^cPesquisadora, Instituto de Zootecnia, Sertãozinho, SP, Brazil; lenira.zadra@iz.sp.gov.br

^dProfessor associado, Departamento de Zootecnia, Programa de Pós-Graduação em Zootecnia da Universidade Federal do Paraná, R. dos Funcionários, 1540 - Juvevê, 80035-050, Curitiba, PR, Brasil; ralmeida@ufpr.br, lailatalarico@gmail.com

Autor correspondente: * denyusaugustp@gmail.com

RESUMO: Os objetivos deste estudo foram estimar parâmetros genéticos para BHB sanguíneo (BHB) e cetose subclínica (CS) no início da lactação para bovinos da raça Holandesa e suas associações com características produtivas, a fim de identificar potenciais indicadores para seleção indireta de animais resistentes a cetose, para bovinos da raça Holandesa. Foram utilizados registros de BHB de 3.962 vacas Holandesas (1.393 primíparas e 2.569 múltiparas), nascidas entre 2000 e 2020, provenientes de 15 experimentos, realizados pelo Grupo do Leite da Universidade Federal do Paraná, em 34 rebanhos, entre 2009 e 2022, no Estado do Paraná. Os dados produtivos e reprodutivos foram obtidos do serviço de controle leiteiro da Associação Paranaense de Criadores de Bovinos da Raça Holandesa (APCBRH). O BHB foi medido entre o 1° e 14° dia pós-parto, por meio de dois métodos: tiras de teste de cetona (BHBtira) e laboratorial (BHBlab), através de metodologia enzimática colorimétrica, analisados separadamente. Para as análises genéticas os registros foram transformados em escala logarítmica para BHBtiralog e BHBlablog, e considerados como medidas repetidas (pelo menos 2 medidas de BHB/animal). Por meio das concentrações séricas de BHB, os animais foram categorizados em classes binárias para CS, considerando como ocorrência, concentrações iguais ou superiores a 1,2 mmol/L. As herdabilidades (h^2), repetibilidades (t) e as correlações genéticas (rg) e fenotípicas (rp) entre as medidas de BHB, CS e constituintes do leite medidos entre o 1° e 45° DEL, incluindo produção diária de leite (PL), porcentagem diária de proteína (PP), gordura (PG), lactose (LAC), razão gordura:proteína (RGP) e escore de células somáticas (ECS) foram estimados por um modelo animal, em análise unicaracterística (h^2 e t) e bicaracterística (rg e rp), por meio de modelos lineares, através do método REML, pelo software BLUPF90+. Para as características BHBtiralog, BHBlablog e CS considerou-se, como fixos, os efeitos de grupo de contemporâneos (rebanho, ano e estação do parto), ordem de lactação (primíparas ou múltiparas), número de ordenhas (duas ou três/dia), como covariável, os efeitos linear e quadrático da idade da vaca ao parto e, como aleatórios, os efeitos genéticos aditivo direto, ambiente permanente de animal (apenas para BHBtiralog e BHBlablog) e residual. No modelo para PL, PP, PG, LAC, RGP e ECS, considerou-se, como fixos, os efeitos de grupos contemporâneos (rebanho, ano e estação do controle), ordem de lactação, número de ordenhas e, como covariável, o efeito linear de dias em lactação (de 1 a 45 dias) e os efeitos linear e quadrático da idade vaca no dia do controle, além dos efeitos aleatórios genético aditivo e residual. Foram considerados 7.162 animais na matriz de parentesco, sendo 3.864 vacas com fenótipos, filhas de 612 touros e 3.250 matrizes. Os valores médios de BHB variaram entre 0,20 e 3,50 mmol/L para BHBtira e 0,20 a 3,43 mmol/L para BHBlab. As taxas de prevalência e incidência de CS foram de 23% e 46%, respectivamente, sendo que, a taxa de prevalência foi de 24% para múltiparas e de 21% para primíparas. A herdabilidade estimada para BHB variou entre $0,13 \pm 0,03$ e $0,15 \pm 0,04$ e a repetibilidade entre $0,29 \pm 0,01$ e $0,39 \pm 0,01$, enquanto a herdabilidade para CS foi de $0,08 \pm 0,02$. As correlações genéticas entre as características variaram de baixa a alta magnitude, sendo mais fortes entre RGP e CS ($0,87 \pm 0,10$) e entre RGP e BHBtiralog ($0,78 \pm 0,12$); PP e BHBtiralog ($-0,80 \pm 0,10$) e CS ($-0,77 \pm 0,09$) e PP e ECS com BHBlablog ($0,74 \pm 0,03$). Em geral, as estimativas de correlação fenotípica foram inferiores às genéticas, com exceção de CS e LAC ($-0,75 \pm 0,01$). Portanto, os resultados indicaram que CS e BHB apresentam variabilidade genética e estão geneticamente correlacionados com constituintes do leite. Sendo assim, a seleção indireta para CS, baseada em indicadores como o BHB e RGP poderá promover respostas correlacionadas favoráveis para a redução de CS em rebanhos da raça Holandesa.

Palavras-chave: bovinos leiteiros; componentes do leite; corpos cetônicos; distúrbios metabólicos; parâmetros genéticos; período de transição.

1 INTRODUÇÃO

O monitoramento adequado de vacas leiteiras no pós-parto é determinante para a manutenção da saúde dos animais em sistemas de alta produção. Esse período é crítico, uma vez que coincide com o desequilíbrio energético associado a elevada necessidade de energia em contraste com o alto consumo necessário, mas não atendido, para suprir as demandas produtivas (BENEDET et al., 2020). Desta forma, animais ineficientes em se adaptar a este período estão mais propensos a desenvolver distúrbios metabólicos, dentre eles, a cetose, que pode se apresentar em estado subclínico ou clínico (LOIKLUNG; SUKON; THAMRONGYOSWITTAYAKUL, 2022).

Vacas de alta produção são mais susceptíveis à cetose no período de transição porque é quando os níveis séricos de glicose são mais baixos e o organismo do animal mobiliza fontes alternativas de energia, como os ácidos graxos não esterificados, que ao serem oxidados parcialmente no fígado, aumentam as concentrações sanguíneas de corpos cetônicos (XU et al., 2016). O padrão de diagnóstico de cetose subclínica inclui os níveis sanguíneos de β -hidroxibutirato (BHB), pois esse corpo cetônico tende a ser mais estável no sangue e no leite em relação aos demais corpos cetônicos (DUFFIELD et al., 2000; CECCHINATO et al., 2018), sendo estabelecido limiar igual ou superior a 1,2 mmol/L para identificar animais doentes ou hipercetóticos (MCART; NYDAM; OETZEL, 2012).

A cetose subclínica é uma enfermidade que potencializa o risco de desenvolvimento de outras doenças, como a metrite e o deslocamento de abomaso, além da queda na produção de leite (LEBLANC, 2010; SUTHAR et al., 2013). Ao considerar os estudos genéticos, a maioria concentra-se em estimar parâmetros genéticos para os casos clínicos da doença, devido a facilidade de coleta dos fenótipos pelos produtores (PARKER GADDIS et al., 2018), sendo que, as estimativas de herdabilidade variam entre 0,01 e 0,16 (PRYCE et al., 2016). Em contrapartida, quando considerados os casos subclínicos da doença, a precisão das estimativas tende a ser maior (KLEIN et al., 2020) devido às maiores taxas de incidência, principalmente nas primeiras semanas pós-parto (MCART; NYDAM; OETZEL, 2012). Além disso, considerar nas análises genéticas indicadores diretos de cetose

subclínica permite identificar a variação biológica relacionada aos níveis de BHB séricos envolvidos com a ocorrência da doença (VAN DER DRIFT et al., 2012).

No entanto, existem poucos estudos que analisaram as relações genéticas existentes entre a cetose subclínica, BHB sanguíneo e as características produtivas nas primeiras semanas pós-parto. Na pecuária leiteira brasileira, estudos genéticos sobre doenças metabólicas são praticamente inexistentes, justificados principalmente pela difícil mensuração e viabilidade de obtenção das características indicadoras nos rebanhos. Sendo assim, os objetivos deste estudo foram estimar parâmetros genéticos para BHB sanguíneo e cetose subclínica no início da lactação para bovinos da raça Holandesa e suas associações com características produtivas, a fim de identificar potenciais indicadores para seleção indireta de animais resistentes a cetose.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O conjunto de dados experimentais utilizados neste estudo foram provenientes de projetos aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Paraná (CEUA-UFPR), protocolos: 053/2016, 064/2016, 015/2021.

2.1 Dados

As informações de β -hidroxibutirato sanguíneo (mmol/L) foram provenientes de 15 experimentos realizados em 34 rebanhos no Estado do Paraná, pelo Grupo do Leite da Universidade Federal do Paraná, entre 2009 e 2022 (detalhamento no anexo). Os dados produtivos e reprodutivos foram obtidos do serviço de controle leiteiro da Associação Paranaense de Criadores de Bovinos da Raça Holandesa (APCBRH). Neste estudo foram consideradas informações de 3.962 vacas (1.393 primíparas e 2.569 multíparas), nascidas entre 2000 e 2020.

2.1.1 Medição de β -hidroxibutirato (BHB)

O β -hidroxibutirato sanguíneo (BHB) foi medido entre o 1° e 14° dia pós-parto, por meio de dois métodos: tira ou laboratorial. O BHB foi aferido usando uma gota de sangue em tiras teste de β -cetonas (FreeStyle Optium Ketone Monitoring System, Abbot®) no aparelho Optium Xceed, da marca Abbott Laboratories (ABBOTT PARK,

IL). No método laboratorial, as amostras de sangue foram extraídas dos vasos coccígeos por punção, sendo colhidas em tubos vacuolizados (Vacutainer®) e mantidas sob refrigeração até o processamento. Essas amostras foram centrifugadas (10 minutos a 3000 rpm) para obtenção do soro, armazenadas em micro tubos de plástico do tipo eppendorf® de 2 mL, em duplicata, e congeladas a -20°C conforme preconizado por STOKOL & NYDAM (2005). A partir do soro foram determinadas as concentrações de BHB, quantificadas por metodologia enzimática colorimétrica, usando reagentes padronizados comerciais da marca Randox® (kit Ranbut D-3 Hidroxibutirato RB 1007). As análises foram realizadas em analisador bioquímico automático do modelo BS-200 da marca Mindray, no Laboratório de Patologia Clínica Veterinária da Universidade Federal do Paraná, em Curitiba, Paraná, Brasil.

2.2 Edição dos dados

Considerando a heterogeneidade dos experimentos utilizados neste estudo, que apresentavam amostragens e dias de coleta diferentes para medir BHB, sendo que, em alguns experimentos o metabólito era medido em múltiplos dias (considerando ambos os métodos de aferição ou apenas um deles), ou ainda amostragem única por animal no intervalo de 1° a 14° dia pós-parto, optou-se por proceder as análises de duas formas.

Inicialmente, o BHB foi normalizado, por meio da transformação em $\log_n + 2$, onde optou-se por somar uma constante a fim de evitar valores negativos e próximos de zero, e analisado como uma característica linear repetida (pelo menos 2 repetições/animal). Após a transformação, o BHB linear foi analisado separadamente, em função do método tira (BHBtira/BHBtiralog) ou laboratorial (BHBlab/BHBlablog). A partir dos níveis de BHB sanguíneo foi criada a variável binária cetose subclínica (CS), em que no período de 3 a 14 dias pós-parto, os animais que apresentaram pelo menos uma medida (independentemente do método) foram categorizados como saudáveis (BHB < 1,20 mmol/L) ou cetóticos subclínicos (BHB ≥ 1,20 mmol/L), conforme preconizado por MCART; NYDAM; OETZEL (2012), assim como o cálculo das taxas de prevalência e incidência.

A fim de estimar as correlações genéticas e fenotípicas entre BHB e as características de interesse econômico, foram consideradas características produtivas: produção diária de leite (PL), porcentagem diária de proteína (PP), gordura

(PG) e lactose (LAC), sendo uma medida única entre o 1° e 45° dia em leite (DEL) por animal.

A razão gordura:proteína (RGP) foi determinada pela relação simples entre as porcentagens de gordura e proteína do leite, a partir das informações dos constituintes do leite (PP e PG) concedidas pela APCBRH. A contagem de células somáticas no leite (CCS), neste mesmo período de DEL, foi considerada como uma única medida por animal e transformada para uma escala logarítmica em escore de células somáticas (ECS), conforme preconizado por ALI & SHOOK (1980), por meio da fórmula:

$$ECS = \log_2 (CCS/100.000) + 3$$

A edição dos dados e as análises preliminares foram realizadas por meio do software R 4.2.2 (R CORE TEAM, 2022). Durante a edição foram excluídos: (1) rebanhos com menos de 10 animais; (2) animais com idade ao parto ≤ 600 dias ou ≥ 3.650 dias, devido a baixa ocorrência; (3) BHBtira e BHBlab transformados $\leq 0,2$ e $\geq 3,5$; (4) PL ≤ 10 kg de leite/dia e ≥ 62 kg de leite/dia; (5) PP $\leq 2,3$ % de proteína/dia e $\geq 4,27$ % de proteína/dia; (6) PG ≤ 2 % de gordura/dia e $\geq 6,5$ % de gordura/dia; (7) LAC ≤ 4 % de lactose/dia e $\geq 5,18$ % de lactose/dia; (7) RGP $\leq 0,5$ e $\geq 2,0$; e (8) ECS $\leq 0,05$ e ≥ 8 .

Os grupos contemporâneos (GCs) para as características BHBtira, BHBlab e CS foram formados pelas variáveis rebanho, ano e estação do parto. Já para as características PL, PP, PG, LAC, RGP e ECS, o GC foi definido como rebanho, ano e estação do controle. Foram consideradas 4 estações, sendo elas: verão (dezembro, janeiro e fevereiro); outono (março, abril e maio); inverno (junho, julho e agosto) e primavera (setembro, outubro e novembro). Foram mantidos nas análises GCs com no mínimo 5 animais. Além disso, para CS, foram excluídos GCs que não apresentassem pelo menos um animal doente, a fim de manter a variabilidade dentro dos grupos.

2.3 Análise dos dados

Para as características BHBtira, BHBlab e CS foram considerados, como fixos, os efeitos de grupo de contemporâneos (rebanho, ano e estação do parto), ordem de lactação (primíparas ou multíparas), número de ordenhas (duas ou três/dia) e a idade da vaca ao parto como covariável (efeitos linear e quadrático) e, como aleatórios, os

efeitos genéticos aditivo direto, de ambiente permanente de animal (apenas para BHBtira e BHBlab) e residual. Já para PL, PP, PG, LAC, RGP e ECS, considerou-se no modelo os efeitos fixos de grupo contemporâneo (rebanho, ano e estação do controle), ordem de lactação (primíparas ou múltiparas), número de ordenhas (duas ou três/dia) e as covariáveis dias em lactação de 1 a 45 dias (efeito linear) e a idade da vaca no dia do controle (efeito linear e quadrático), além dos efeitos aleatórios genético aditivo e residual.

Os componentes de (co)variância e os parâmetros genéticos foram estimados por meio de modelo animal unicaracterística (para as herdabilidades e repetibilidades) e bicaracterística (para as correlações genéticas e fenotípicas), por meio de modelos lineares (inclusive para a característica CS binária), pelo método da máxima verossimilhança restrita (REML), por meio do software BLUPF90+ (MISZTAL et al., 2018; LOURENÇO et al., 2022).

Embora para as características de saúde binárias os modelos de limiar sejam mais frequentemente utilizados, KOECK et al. (2010) e NEUENSCHWANDER (2010) concluíram que modelos lineares poderiam ser igualmente adequados para realizar análises genéticas. Além disso, na literatura, em outros trabalhos cujo objetivo foi estimar associações genéticas entre características produtivas e a cetose também utilizaram modelos lineares mesmo para características binárias (KOECK et al., 2016; COSTA et al., 2019; KLEIN et al., 2020). Sendo assim, o modelo geral utilizado no presente estudo pode ser representado na forma matricial por:

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}\mathbf{a} + \mathbf{W}\mathbf{p} + \mathbf{e}$$

em que: \mathbf{y} é o vetor das observações (BHBtira, BHBlab, CS, PL, PP, PG, LAC, RGP ou ECS); $\boldsymbol{\beta}$ é o vetor de soluções para os efeitos fixos; \mathbf{a} é o vetor de soluções para o efeito genético aditivo direto; \mathbf{p} é o vetor de soluções para o efeito de ambiente permanente do animal (apenas para BHBtira e BHBlab); \mathbf{X} , \mathbf{Z} , e \mathbf{W} são as matrizes de incidência de $\boldsymbol{\beta}$, \mathbf{a} , e \mathbf{p} , respectivamente e \mathbf{e} é o vetor dos resíduos.

Para as análises unicaracterísticas, o vetor de efeitos genéticos aditivos diretos (\mathbf{a}) foi assumido como $\mathbf{N} \sim (\mathbf{0}, \mathbf{A} \sigma^2\mathbf{a})$, em que: \mathbf{A} é a matriz de parentesco do numerador entre os animais no arquivo de pedigree e $\sigma^2\mathbf{a}$ é a variância genética aditiva direta. O vetor de efeitos de ambiente permanente (\mathbf{p}) foi assumido como $\mathbf{N} \sim (\mathbf{0}, \mathbf{I}_c \sigma^2\mathbf{p})$, onde \mathbf{I}_c é a matriz identidade de ordem igual ao número de vacas e $\sigma^2\mathbf{p}$ é

a variância de ambiente permanente. O vetor de efeitos residuais (\mathbf{e}) foi assumido como sendo $\mathbf{N} \sim (\mathbf{0}, \mathbf{I}_n \sigma^2 \mathbf{e})$, em que: \mathbf{I}_n é a matriz identidade de ordem igual ao número de registros, e $\sigma^2 \mathbf{e}$ a variância ambiental.

Para análises bicaracterísticas, as seguintes estruturas de covariância foram assumidas para os vetores de efeito aleatório incluídos nos modelos:

$$\text{var} \begin{bmatrix} a \\ p \\ e \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} G \otimes A & 0 & 0 \\ 0 & P \otimes I & 0 \\ 0 & 0 & R \otimes I \end{bmatrix},$$

em que: \mathbf{G} é a matriz de (co)variâncias genéticas aditivas, \mathbf{P} é a matriz de (co)variâncias de ambiente permanente; \mathbf{R} é a matriz de (co)variâncias residuais; \mathbf{A} é a matriz de parentesco do numerador entre os animais no arquivo de pedigree e \mathbf{I} é a matriz identidade de ordem igual ao número de registros.

A matriz de parentesco utilizada neste estudo (considerando até 5 gerações) considerou 7.162 animais, sendo 3.864 vacas com fenótipos, filhas de 612 touros e 3.250 matrizes.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Descrição fenotípica

As estatísticas descritivas para as características analisadas estão apresentadas na TABELA 1. No período de 1 a 14 dias em leite (DEL), pode-se notar que a média e o coeficiente de variação (CV) para o BHB sanguíneo (normal e transformado em log) foram semelhantes entre si, independentemente do método usado.

TABELA 1 – ESTATÍSTICA DESCRITIVA PARA O β -HIDROXIBUTIRATO SANGUÍNEO, CETOSE SUBCLÍNICA E CARACTERÍSTICAS DE INTERESSE ECONÔMICO NO INÍCIO DA LACTAÇÃO DE VACAS HOLANDESAS

Carac. ¹	Obs. ²	GCs ³	Rebanhos	N. animais por ordem de lactação ⁴		Média (dp) ⁵	Mín. ⁶	Máx. ⁷	CV (%) ⁸
				Prim.	Mult.				
BHBtira	3.923	24	7	506	1.042	0,84 (0,52)	0,20	3,50	61,58
BHBtiralog	3.923	24	7	506	1.042	1,67 (0,53)	0,39	3,25	31,88
BHBlab	3.421	19	9	362	829	0,74 (0,41)	0,20	3,43	55,80
BHBlablog	3.421	19	9	362	829	1,57 (0,48)	0,39	3,23	30,69
PL	2.894	66	14	1.115	1.779	37,59 (10,57)	10,10	61,90	28,12
PP	2.914	67	15	1.113	1.801	3,13 (0,38)	2,30	4,27	12,20
PG	2.869	66	14	1.097	1.772	3,90 (0,79)	2,04	6,49	20,28
RGP	2.796	66	14	1.061	1.735	1,23 (0,24)	0,52	2,00	19,75
LAC	2.849	67	15	1.084	1.765	4,67 (0,22)	4,01	5,18	4,67
ECS	2.705	65	14	1.065	1.640	2,67 (1,76)	0,06	8,00	65,87
CS	3.616	65	16	1.286	2.330	-	-	-	-

¹ Carac.= características; BHBAtira e BHBtiralog= beta-hidroxibutirato sanguíneo e transformado em logn+2 medido em tiras de β -cetonas; BHBAlab e BHBlablog= beta-hidroxibutirato sanguíneo e transformado em logn+2 medido no laboratório; PL = produção diária de leite (kg); PP = porcentagem de proteína (%); PG = porcentagem de gordura (%); RGP = razão gordura:proteína no leite; LAC. = porcentagem de lactose (%); ECS = escore linear de células somáticas; CS = cetose subclínica binária; ² Obs= número de observações; ³ GCs= grupos contemporâneos; ⁴ Reb.= número de rebanhos; ⁵ Prim.= primíparas; Mult= multiparas; ⁶ dp= desvio-padrão, ⁷ Mín. = mínimo; ⁸ Máx. = máximo e ⁹CV= coeficiente de variação.

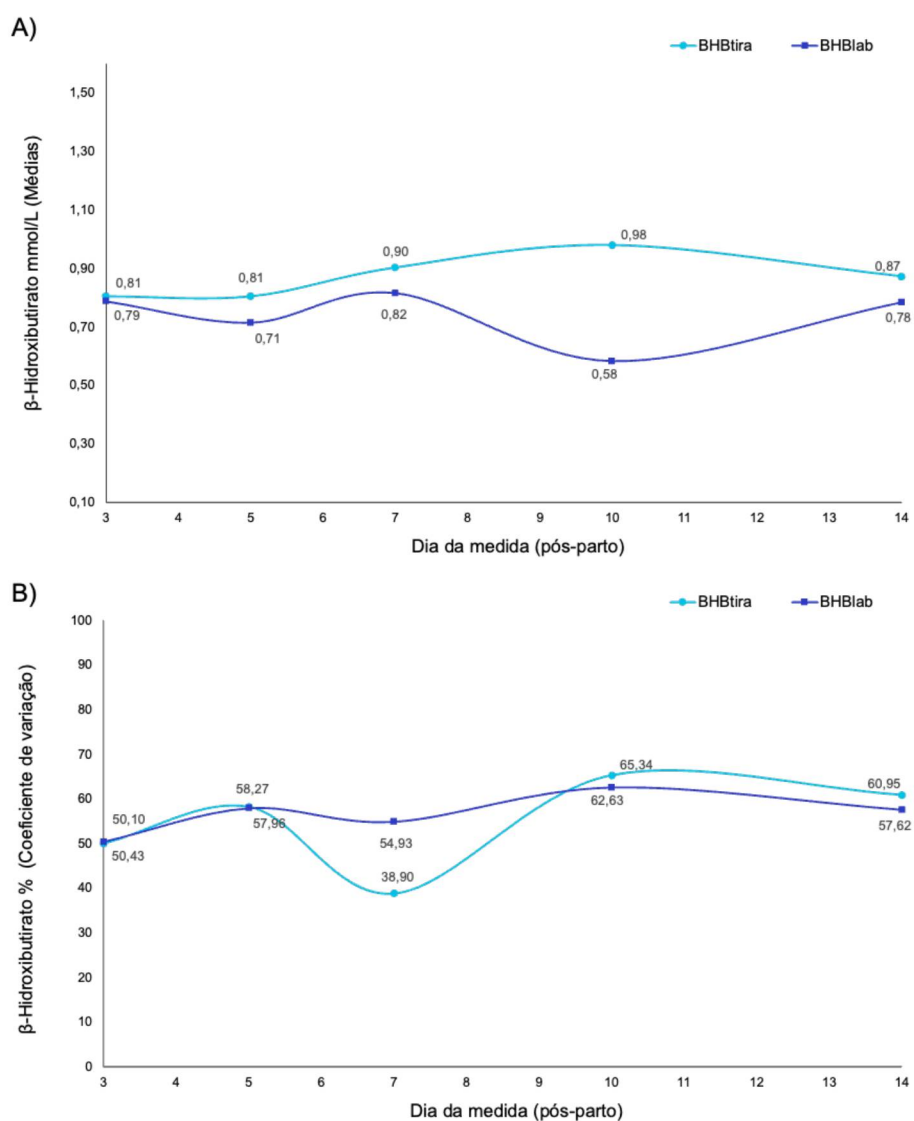
As concentrações médias de BHB sanguíneo encontradas neste estudo foram semelhantes aos valores relatados na literatura, em trabalhos que analisaram o BHB por amostragem sérica direta. Em rebanhos na Holanda e no Canadá, Van der Drift et al. (2012) e Denis-Robichaud et al. (2014) obtiveram médias que variaram entre $0,76 \pm 0,56$ (5° a 60° DEL) e $1,14 \pm 0,99$ (5° a 90° DEL).

Em artigos que utilizaram metodologias de previsão do BHB sanguíneo no leite, foram observadas médias similares a deste estudo na Nova Zelândia (BONFATTI et al., 2019), de $0,80 \pm 0,40$ a $0,60 \pm 0,66$ (1° a 35° DEL), e na Itália (BENEDET et al., 2020), de $0,66 \pm 0,24$ (5° a 35° DEL). Tais diferenças podem ser atribuídas ao período de observação no pós-parto e aos métodos de aferição do BHB,

que podem subestimar ou superestimar os valores encontrados, pois o BHB pode apresentar variações durante o dia, em função da disponibilidade de alimento (NIELSEN; INGVARTSEN; LARSEN, 2003).

Na FIGURA 1 estão apresentadas as médias pontuais e coeficientes de variação nos dias 3°, 5°, 7°, 10° e 14° pós-parto para BHB (não transformado) em função do método. Nota-se que as médias mais elevadas ocorreram no 10° dia (BHBtira) e 7° dia (BHBlab), sendo que, os valores médios (e respectivos desvios-padrão) variaram entre $0,81 \pm 0,40$ e $0,98 \pm 0,64$ mmol/L para BHBtira e $0,58 \pm 0,36$ a $0,82 \pm 0,45$ mmol/L para BHBlab (FIGURA1A), indicando superestimativa do primeiro método na maioria dos dias medidos em relação ao outro.

FIGURA 1 – MÉDIAS (A) E COEFICIENTES DE VARIAÇÃO (B) DE β -HIDROXIBUTIRATO SANGUÍNEO NÃO TRANSFORMADO EM FUNÇÃO DO DIA DE AFERIÇÃO PÓS-PARTO DE VACAS HOLANDESAS.



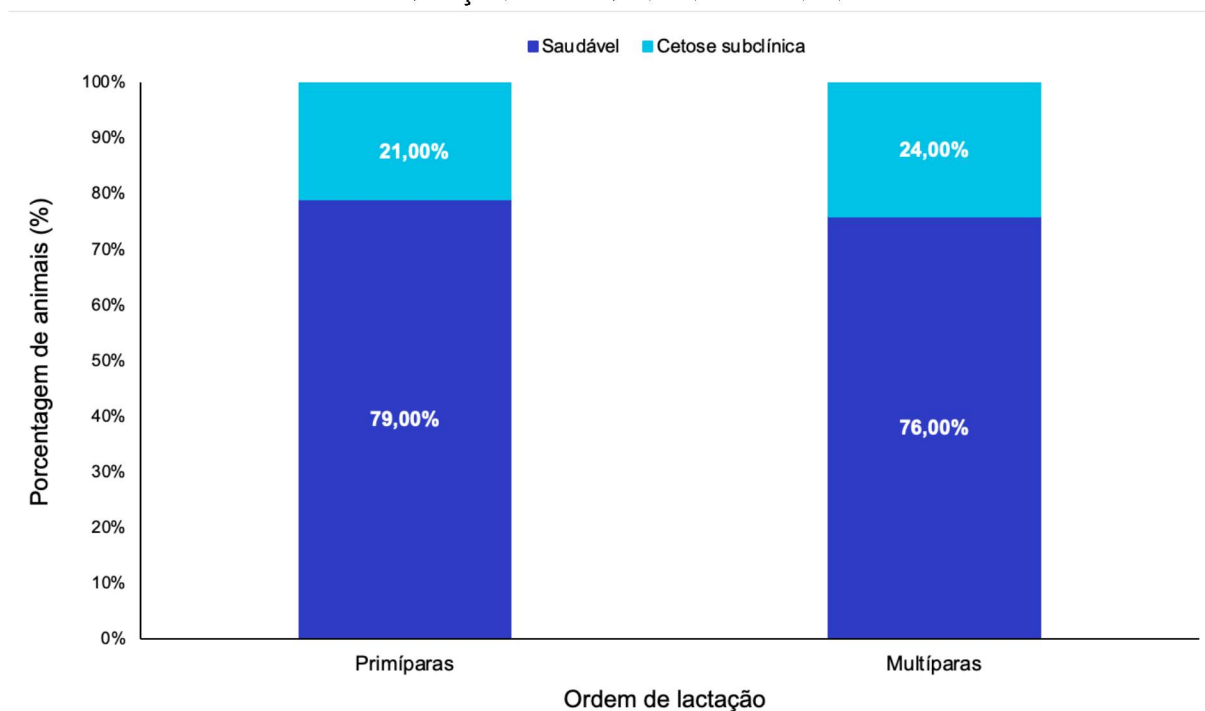
O comportamento do BHB encontrado neste estudo divergiu tanto em relação aos valores médios, quanto aos dias de coleta de outros estudos, em que foram relatadas concentrações mais elevadas de BHB. Benedet et al. (2020) observaram maiores valores do metabólito no intervalo de 5° a 10° DEL (0,69 mmol/L), com tendência de queda conforme o avanço da lactação. Comportamento semelhante também foi relatado por KOECK et al. (2014).

Neste estudo a taxa de prevalência de CS foi de 23% enquanto a taxa de incidência foi de 46%, semelhantes as relatadas na literatura. Nos Estados Unidos, Mcart, Nydam & Oetzel (2012) relataram incidência média entre 3° e 16° DEL de 43%, sendo mais crítica no 5° DEL. No Canadá, Kaufman et al. (2016) observaram incidência acumulada em 4 aferições de BHB de 44% nas primeiras quatro semanas pós-parto, similar ao relatado por Vallejo-Timarán et al. (2020) para vacas Holandesas na Colômbia criadas a pasto (46,2%).

Mcart, Nydam & Oetzel (2012) destacaram que uma única aferição de BHB e o período de coleta da amostra podem subestimar os valores reais das taxas de incidência da doença, ressaltando a necessidade de utilizar mais de uma coleta para determiná-la. Isso pode justificar os menores valores encontrados neste estudo, uma vez que nem todos os experimentos considerados apresentaram mais de uma aferição de BHB por animal, subestimando os valores reais de taxa de incidência para CS.

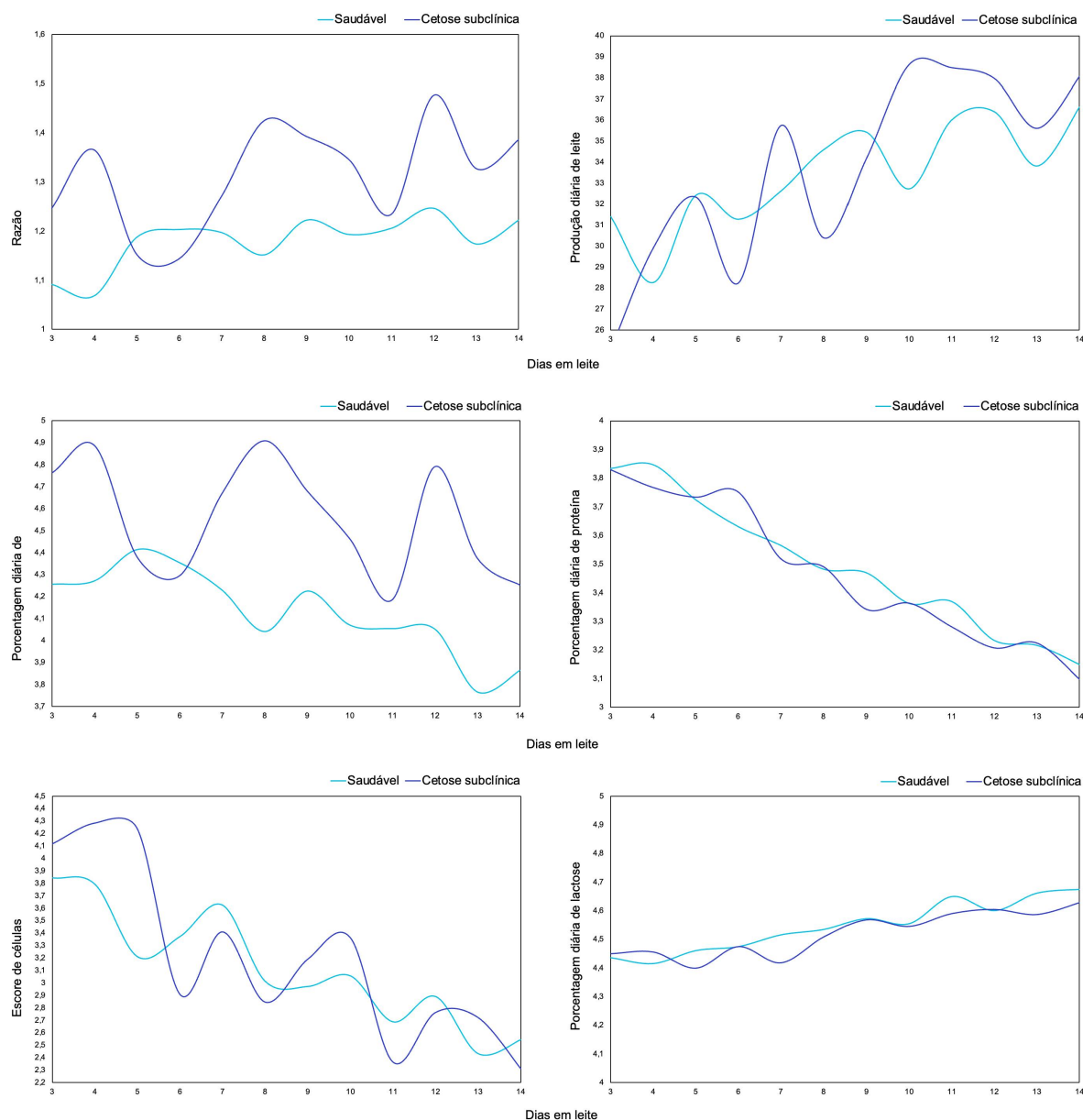
Na FIGURA 2 é possível observar a distribuição de casos de CS em função da ordem de lactação, onde nota-se prevalência de 21% em primíparas e 24% em animais de múltiplas lactações. A ordem de lactação já foi descrita como um fator de risco para maiores casos de CS em bovinos leiteiros (VANHOLDER et al., 2014; KAUFMANN et al., 2016). Com o objetivo de identificar fatores de risco para cetose subclínica e clínica até a segunda semana pós-parto, Vanholder et al. (2014) observaram que vacas de segunda lactação apresentaram maior chance de desenvolverem CS em relação às primíparas, na Holanda. De acordo com Fleisher et al. (2001), a incidência da cetose aumenta em função do rendimento de leite da lactação anterior. Além disso, animais altamente produtivos mobilizam mais fontes alternativas de energia no início da lactação em contraste com baixas concentrações de glicose no sangue (BENEDET et al., 2019), ou seja, animais de múltiplas lactações são mais propensos a apresentarem elevadas taxas de CS.

FIGURA 2 – TAXA DE PREVALÊNCIA DE CETOSE SUBCLÍNICA EM FUNÇÃO DA ORDEM DE LACTAÇÃO DE VACAS HOLANDESAS.



As médias das características produtivas (RGP, PL, PG, PP, LAC) e de saúde do úbere (ECS), em função dos dias em leite (DEL) para os animais saudáveis e identificados com cetose subclínica pode ser observadas na FIGURA 3. Em geral, animais com cetose subclínica apresentaram médias de RGP, PG e ECS superiores e PP e LAC inferiores em relação aos animais saudáveis no período de 3 a 14 DEL. Ao considerar o comportamento da PL, nota-se que o impacto da ocorrência de CS é dependente da semana pós-parto, sendo que, na 1ª semana pós-parto, vacas classificadas com CS apresentaram menor desempenho produtivo em relação as saudáveis, mas na 2ª semana pós-parto, vacas com CS produziram igual ou até mais leite do que as vacas saudáveis.

FIGURA 3 – DISTRIBUIÇÃO DE VALORES MÉDIOS DE CARACTERÍSTICAS PRODUTIVAS E DE SAÚDE DO ÚBERE EM FUNÇÃO DO STATUS DE SAÚDE (SAUDÁVEL OU COM CETOSE SUBCLÍNICA) ENTRE O 3.º E 14.º DIA PÓS-PARTO DE VACAS HOLANDESES.



Considerando o impacto produtivo para um animal classificado com CS ($BHB \geq 1,2$ mmol/L), os resultados encontrados (FIGURA 3) estão de acordo com relatos de BELAY et al. (2017), em rebanhos na Noruega, onde no período de 10º a 120º DEL, vacas com maior PL e PG e menor PP e LAC no início da lactação foram associadas a maiores valores de BHB (classificadas com CS), sugerindo que animais altamente produtivos são mais propensos a desenvolver CS.

Em contrapartida, no Canadá, Koeck et al. (2013) observaram em vacas da raça Holandesa de primeira lactação com CS apresentaram menor PL no início da

lactação. Além disso, no mesmo estudo foram observados maiores valores da RGP em animais doentes (com CS) em relação aos saudáveis, reforçando a hipótese da associação entre a RGP com o aumento da suscetibilidade de doenças metabólicas no pós-parto em vacas leiteiras.

3.2 Estimativas de Parâmetros Genéticos

Estimativas de componentes de variância, herdabilidade e repetibilidade para BHB sanguíneo, cetose subclínica, características produtivas e de saúde do úbere estão apresentadas na TABELA 2. Com exceção da porcentagem diária de lactose, em que a herdabilidade foi de moderada magnitude ($0,27 \pm 0,03$), para todas as outras características as estimativas foram de baixa magnitude, indicando que a seleção direta, embora possível, promoverá ganho genético mais lento.

TABELA 2 – ESTIMATIVAS DE COMPONENTES DE VARIÂNCIA, HERDABILIDADE (h^2), REPETIBILIDADE (t) COM OS RESPECTIVOS ERROS-PADRÃO (ep) PARA β -HIDROXIBUTIRATO SANGUÍNEO EM DOIS MÉTODOS (TIRA E LABORATÓRIO), CETOSE SUBCLÍNICA E CARACTERÍSTICAS DE INTERESSE ECONÔMICO NO INÍCIO DA LACTAÇÃO DE VACAS HOLANDESAS

Características ¹	σ^2a^2	σ^2ep^3	σ^2r^4	h (ep)	t (ep)
BHBtira	0,03123	0,06011	0,14364	0,13 (0,03)	0,39 (0,01)
BHBlab	0,02571	0,02562	0,12373	0,15 (0,04)	0,29 (0,01)
CS	0,012055	-	0,13734	0,08 (0,02)	-
PL	66163,00	-	58411,00	0,10 (0,03)	-
PP	0,00952	-	0,07314	0,12 (0,03)	-
PG	0,04834	-	0,41272	0,10 (0,03)	-
RGP	0,00553	-	0,04789	0,10 (0,03)	-
LAC	0,00947	-	0,02502	0,27 (0,03)	-
ECS	0,03858	-	27878,00	0,01 (0,02)	-

¹ Carac.= características; BHBA tira= beta-hidroxibutirato sanguíneo transformado em $\log_{10}+2$ medido em tiras de β -Cetonas; BHBA lab= beta-hidroxibutirato sanguíneo transformado em $\log_{10}+2$ medido no laboratório; CS = cetose subclínica (binária); PL = produção diária de leite (kg); PP= porcentagem diária de proteína (%); PG= porcentagem diária de gordura (%); RGP= razão gordura:proteína no leite; LAC= porcentagem diária de lactose (%); ECS= escore de células somáticas; ² σ^2a = variância genética aditiva; ³ σ^2a = variância do ambiente permanente e ⁴ σ^2r = variância residual.

Os coeficientes de herdabilidade estimados para BHB sanguíneo (entre $0,13\pm 0,03$ e $0,15\pm 0,04$) estão de acordo com relatos da literatura (VAN DER DRIFT, et al., 2012; KOECK et al., 2016; LUKE et al., 2019). Em um estudo na Holanda com vacas de múltiplas paridades, Van der Drift et al. (2012) estimaram herdabilidade de $0,17\pm 0,06$, e de $0,14\pm 0,06$ quando a produção de leite foi incluída como covariável no modelo, que eles atribuíram como um fator para a redução da variância genética aditiva. Os autores concluíram que essas estimativas indicam que a seleção para BHB promoverá uma redução na suscetibilidade de animais com hipercetonemia no início da lactação.

Em rebanhos canadenses, Koeck et al. (2016) estimaram herdabilidade de $0,13\pm 0,02$ para BHB em escala logarítmica, no período de 5° a 40° DEL, e concluíram que utilizar esse metabólito, medido em um período precoce da lactação, para seleção indireta para reduzir a susceptibilidade à cetose proporcionaria uma resposta à seleção 65% maior do que a seleção direta para cetose, considerando a mesma intensidade de seleção para ambas as características. Na Austrália, Luke et al. (2019) analisaram biomarcadores séricos em bovinos leiteiros no estágio inicial da lactação e estimaram herdabilidade genômica para BHB de $0,09\pm 0,04$ e concluíram que a seleção genômica é viável para melhorar as concentrações desse biomarcador.

Entretanto, as magnitudes das estimativas de herdabilidade de BHB encontradas neste estudo divergem de outros trabalhos que analisaram o metabólito na lactação precocemente (OIKONOMOU et al., 2008; BELAY et al., 2017; BENEDET et al., 2020). Oikonomou et al. (2008) estimaram maior variância genética aditiva do BHB sanguíneo no estágio inicial da lactação (primeiras 7 semanas pós-parto), se aproximando da nulidade do terço médio para o final da lactação. Talvez esse resultado possa justificar as estimativas baixas relatadas por Luke et al. (2019), devido ao baixo volume de animais amostrados no início da lactação, mas não se aplicam ao presente estudo, pois todos os dados de BHB foram coletados no período de 1° a 14° DEL.

Tais divergências podem ser atribuídas ao método de amostragem utilizado, que considera aferições por tiras de cetonas (não comumente relatado na literatura para estudos genéticos), além de que em outros trabalhos, entre os quais; BELAY et al. (2017) e BENEDET et al. (2020) utilizaram dados de BHB sanguíneo obtidos no leite. Além disso, é importante considerar que os dados de BHB deste estudo são

provenientes de registros de um conjunto de experimentos com distintos propósitos e diferentes delineamentos experimentais.

Ainda sobre o BHB, as estimativas de repetibilidade foram moderadas, sendo maiores quando considerado o BHBtira ($0,39 \pm 0,01$), que por sua vez apresentou variância do ambiente permanente (σ^2_{ep}) duas vezes maior do que a variância aditiva (σ^2_a), diferente de BHBlab, sendo que, a proporção entre σ^2_{ep} e σ^2_a foi semelhante. Resultados similares, em magnitude, foram reportados por BENEDET et al. (2020) e FALCHI et al. (2021). Na Itália, BENEDET et al. (2020), utilizando dados de BHB previstos no leite em rebanhos da raça Holandesa, reportaram coeficiente de repetibilidade de $0,26 \pm 0,01$. Os autores atribuíram as estimativas mais baixas por terem utilizado medidas repetidas entre a lactação. De forma similar, mas em vacas da raça Simmental, Falchi et al. (2021) estimaram coeficiente de repetibilidade utilizando informação de pedigree e genômica de $0,23 \pm 0,01$. De todo modo, os coeficientes de repetibilidade estimados neste estudo indicam a existência de uma relação entre as aferições de BHB sanguíneo medidos nas duas semanas pós-parto.

Para CS, a estimativa de herdabilidade de baixa magnitude já era esperada por ser uma característica de saúde que é influenciada por fatores ambientais como manejo e nutrição, por exemplo. Na literatura, poucos estudos estimaram diretamente herdabilidade para cetose subclínica, sendo mais comum trabalhos realizados com mais animais que apresentaram o estado clínico da doença. Nestes casos, os coeficientes de herdabilidade para cetose clínica foram estimados por meio de modelos lineares ou de limiar, e variaram entre $0,03 \pm 0,01$ e $0,09 \pm 0,03$ nos Estados Unidos e Canadá (KOECK et al., 2012a; NEUENSCHWANDER et al., 2012; PARKER GADDIS et al., 2014).

Em rebanhos dinamarqueses, Haggman et al. (2019), utilizando modelos lineares e de limiar, no período de 5 a 70 dias pós-parto, estimaram herdabilidades baixas para cinco características indicadoras de hipercetonemia, sendo que, ao utilizarem modelos de limiar para as características binárias, as estimativas foram maiores (entre 0,07 e 0,15). Os autores concluíram que devido a herdabilidade de BHB no leite ter sido maior do que para a cetose, selecionar para esta característica indicadora proporcionaria maior resposta à seleção para resistência a cetose. Tais resultados foram confirmados neste estudo, em que as estimativas de herdabilidade para a característica indicadora (BHB sanguíneo) foram maiores do que para CS.

As estimativas de herdabilidade para PL, PP, PG, RGP, LAC e ECS estão de acordo com relatos da literatura que analisaram essas características no período inicial da lactação (NEGUSSIE; STRANDÉN; MÄNTYSAARI, 2013; KOECK et al., 2014; BENEDET et al., 2020). Na TABELA 3 estão apresentadas as estimativas de correlações genéticas e fenotípicas entre BHB, CS e as demais características analisadas no início da lactação.

TABELA 3 – ESTIMATIVAS DE CORRELAÇÕES GENÉTICAS (rg) E FENOTÍPICAS (rp), COM OS RESPECTIVOS ERROS-PADRÃO (ep), ENTRE β -HIDROXIBUTIRATO SANGUÍNEO EM DOIS MÉTODOS (TIRA E LABORATÓRIO), CETOSE SUBCLÍNICA E CARACTERÍSTICAS PRODUTIVAS E DE SAÚDE DO ÚBERE NO INÍCIO DA LACTAÇÃO DE VACAS HOLANDESAS

Carac. ¹	BHBtira ¹		BHBlab ¹		CS ¹	
	$rg(ep)$	$rp(ep)$	$rg(ep)$	$rp(ep)$	$rg(ep)$	$rp(ep)$
PL	0,59 (0,15)	0,08 (0,02)	0,13 (0,02)	0,02 (0,003)	0,01 (0,14)	0,00 (0,01)
PP	-0,80 (0,10)	0,01 (0,005)	-0,53 (0,03)	-0,01 (0,02)	-0,77 (0,09)	-0,11 (0,01)
PG	0,44 (0,03)	0,08 (0,02)	0,39 (0,03)	0,05 (0,01)	0,54 (0,12)	0,06 (0,01)
RGP	0,78 (0,12)	0,08 (0,004)	0,52 (0,03)	0,04 (0,02)	0,87 (0,10)	0,12 (0,01)
LAC	-0,31 (0,02)	0,04 (0,02)	-0,25 (0,02)	0,02 (0,01)	-0,44 (0,09)	-0,75 (0,01)
ECS	0,31 (0,03)	0,04 (0,01)	0,74 (0,03)	0,04 (0,02)	0,34 (0,59)	0,01 (0,01)

¹ Carac. = características; BHBA tira= beta-hidroxibutirato sanguíneo transformado em $\log_{10}+2$ medido em tiras de β -cetonas; BHBA lab= beta-hidroxibutirato sanguíneo transformado em $\log_{10}+2$ medido no laboratório; CS= cetose subclínica (binária); PL = produção diária de leite (kg); PP= porcentagem diária de proteína (%); PG= porcentagem diária de gordura (%); RGP= razão gordura:proteína no leite; LAC= porcentagem diária de lactose (%) e ECS= escore de células somáticas.

Pela Tabela 3, pode-se notar que a maioria das correlações genéticas foram maiores do que as fenotípicas. Com exceção da correlação genética entre BHBlab e ECS ($0,74 \pm 0,03$) em que a estimativa foi maior para o método laboratorial em relação ao de tira, para as demais características, o BHBtira tendeu a superestimar as correlações genéticas, mudando a magnitude das estimativas em alguns casos (por exemplo, com PL), mas sem alterar o sentido.

Além disso, percebe-se que as estimativas encontradas para BHBtira e CS foram semelhantes entre si (com exceção da relação com PL), quando comparada ao BHBlab. Esse resultado pode ser justificado pelo fato de que a maior parte dos fenótipos considerados para classificar os animais com ocorrência de CS foram

originados de experimentos que mediram BHB em tiras de cetona. De modo geral, as correlações genéticas foram de baixa a alta magnitude, sendo mais fortes com PP ($-0,80 \pm 0,10$ a $-0,53 \pm 0,03$) e RGP ($0,87 \pm 0,10$ a $0,52 \pm 0,03$). No caso das correlações fenotípicas, apenas a associação entre CS e LAC foi de alta magnitude, indicando relação antagônica entre as características. Para as demais correlações fenotípicas, todas foram de baixa magnitude e próximas da nulidade.

Correlações genéticas positivas entre BHB sanguíneo e PL também foram reportadas por BELAY et al. (2017) e BENEDET et al. (2020). Benedet et al. (2020) estimaram correlações genéticas e fenotípicas entre BHB e PL de $0,22 \pm 0,08$ e $0,13 \pm 0,01$, respectivamente, e concluíram que animais mais produtivos têm maior propensão a desenvolver distúrbios metabólicos. Nos rebanhos paranaenses os criadores compram sêmen de touros com habilidades preditas de transmissão (PTA's) elevadas para PL, logo a intensa demanda energética direcionada para a lactação induz o organismo da vaca a mobilizar maiores reservas lipídicas, favorecendo níveis elevados de corpos cetônicos como o BHB sanguíneo (CARVALHO et al., 2019).

Com relação às associações de BHB com PP e LAC, resultados semelhantes foram encontrados em outros estudos (COSTA et al., 2019; BENEDET et al., 2020; KLEIN et al., 2020; FALCHI et al., 2021), onde as correlações genéticas entre as características foram negativas e variaram de baixa a alta magnitude. Costa et al. (2019), ao estimarem correlações genéticas entre lactose e características de saúde em vacas austríacas, utilizando modelos lineares, reportaram correlações genéticas fortes e negativas entre LAC e cetose clínica ($-0,56 \pm 0,74$), ressaltando a relação entre esse constituinte do leite com doenças metabólicas.

As correlações genéticas e fenotípicas estimadas entre BHB sanguíneo e PG foram positivas e de alta magnitude, resultados que concordam com reportados por BELAY et al. (2017) e KLEIN et al. (2020). Klein et al. (2020) estimaram correlação genética fortes entre BHB e PG, variando entre $0,78 \pm 0,03$ e $0,91 \pm 0,03$ para animais de primeira e terceira lactação, respectivamente. A relação genética existente entre os componentes do leite e BHB ficou mais evidente quando se observa as estimativas de correlação genética com a RGP (TABELA 3).

Considerando que os níveis elevados de RGP servem como indicadores de status energético no pós-parto em rebanhos leiteiros (GLATZ-HOPPE et al., 2020; CABEZAS-GARCIA et al., 2021), sendo sugeridos que valores de RGP superiores a 1,5 estão associados com casos de CS (JENKINS et al., 2015), os resultados

encontrados neste estudo são promissores. Tais achados são reforçados por relatos de Koeck et al. (2013), Rajanara et al. (2018), Klein et al. (2020) e Mehtiö et al. (2020). Rajanara et al. (2018) estimaram correlações genéticas de 0,40 entre BHB e RGP em vacas Holandesas coreanas de múltiplas lactações, utilizando modelo de repetibilidade, e sugeriram que valores de RGP a partir de 1,3 estão associados com maiores concentrações de BHB e, conseqüentemente, maior risco de CS.

Klein et al. (2020) estimaram correlações genéticas fortes entre vacas alemãs de primeira e terceira lactação para BHB e RGP de $0,82 \pm 0,06$ utilizando modelos de repetibilidades de medidas repetidas por lactação. Em contrapartida, em rebanhos finlandeses, Mehtiö et al. (2020) estimaram correlações genéticas menores entre BHB e RGP ($0,39 \pm 0,10$), mas ressaltaram que essas estimativas são importantes para a seleção indireta para reduzir os casos de distúrbios metabólicos, devido a facilidade de ter acesso a esse indicador no controle leiteiro de programas nacionais. Em geral, os resultados encontrados neste estudo, suportados pela literatura, indicam relação direta entre o BHB sanguíneo medido nas primeiras semanas de lactação com a RGP até 45° DEL, o que pode favorecer a utilização de indicadores alternativos para selecionar animais resistentes a CS.

Associações positivas e de moderada a alta magnitude entre BHB e ECS e CS e ECS foram obtidas neste estudo. Resultados semelhantes também foram relatados por Klein et al. (2020), com estimativas que variaram entre $0,46 \pm 0,17$ e $0,67 \pm 0,21$ para animais de primeira a terceira lactação. Considerando que a ECS tem sido utilizada como característica indicadora de mastite, devido a alta correlação genética existente entre as características (KOECK et al., 2012b), tais resultados sugerem que a seleção direta para saúde do úbere poderia ter resposta correlacionada para redução de casos de CS. No entanto, ressalta-se as associações encontradas neste estudo foram identificadas no período inicial da lactação (incluindo medidas de ECS entre 1° e 45° DEL), devendo haver análises complementares no decorrer da lactação para identificar se essa relação se mantém.

A precisão do diagnóstico de cetose subclínica normalmente é maior quando se utiliza mensurações dos níveis séricos de BHB (DUFFIELD, 2000). Em contrapartida, as amostragens sanguíneas nos rebanhos limitam um diagnóstico amplo, além de envolverem mão de obra qualificada e risco potencial de estresse aos animais. No entanto, neste estudo, optou-se por analisar o BHB sanguíneo em virtude da sua maior precisão e devido a disponibilidade de dados experimentais, pois a

aferição do metabólito no leite ainda não é realizada pela Associação Paranaense de Criadores de Bovinos da Raça Holandesa (APCBRH).

Embora a precisão do diagnóstico de animais com cetose seja condicionada a medidas de BHB sanguíneo (preferencialmente em mais de um dia consecutivo), constituintes do leite, como a RGP, podem ser potenciais indicadores de CS com a finalidade de triagem em nível de rebanho, além de estarem geneticamente correlacionados, sendo uma alternativa complementar a indicadores mais precisos (como o BHB).

Além disso, embora as estimativas baseadas em medições de BHB em tira tenham sido superestimadas em relação ao método laboratorial, ambos seguiram a mesma tendência e, portanto, podem ser úteis para diagnóstico mais rápido, além de possibilitar a seleção para animais resistentes a distúrbios metabólicos enquanto as análises de BHB sanguíneo no leite ainda não forem implementadas na região. Também, medir o BHB sanguíneo por meio de tiras é rápido e mais barato do que medir o BHB sanguíneo pelo método laboratorial, e poderia ser uma opção viável para medir a saúde dos rebanhos leiteiros e realizar a seleção de animais menos susceptíveis à CS.

4 CONCLUSÃO

A cetose subclínica (CS) e o β -hidroxibutirato sanguíneo (BHB) apresentam variabilidade genética e estão geneticamente correlacionados com constituintes do leite. Sendo assim, a seleção indireta para animais menos susceptíveis à CS, baseada em indicadores como o BHB e a razão gordura:proteína, poderá promover respostas correlacionadas favoráveis para a redução de cetose subclínica em rebanhos da raça Holandesa.

5 ANEXOS

TABELA COMPLEMENTAR – DESCRIÇÃO DOS 15 BANCOS DE DADOS EXPERIMENTAIS COM AFERIÇÃO DE B-HIDROXIBUTIRATO SANGUÍNEO MEDIDO EM DIFERENTES DIAS PÓS-PARTO E MÉTODOS EM REBANHOS DE VACAS HOLANDESAS PARANAENSES

Experimento	Rebanhos	N. Animais	Dia de coleta pós-parto/Método	
			Tira	Laboratório
1	1	168	+7 e +14	+3, +7 e +14
2	2	268	+3, +5 e +7	+3, +5 e +7
3	1	132	+3, +5, +7 e +10	+7 e +14
4	2	105	-	+1, +5 e +10
5	1	673	+5 e +10	+1 a +14
6	30	290	+1 a +14	+1 a +14
7	1	120	+6 e +13	
8	1	135	-	+1, +5 e +10
9	1	163	+4, +7 e +12	+1, +7 e +14
10	1	208	+3, +7 e +14	+3, +7 e +14
11	1	177	+3, +7 e +14	-
12	1	156	+7 e +14	+3 e +7
13	6	1701	+1 a +14	-
14	1	151	+5 e +12	+1, +5 e +12
15	1	42	-	+1, +3, +5, +7 e +14

REFERÊNCIAS

ALI, A. K. A.; SHOOK, G. E. An optimum transformation for somatic cell concentration in milk. **Journal of Dairy Science**, v. 63, n. 3, p. 487–490, mar. 1980.

BELAY, T. K. et al. Genetic parameters of blood β -hydroxybutyrate predicted from milk infrared spectra and clinical ketosis, and their associations with milk production traits in Norwegian Red cows. **Journal of Dairy Science**, v. 100, n. 8, p. 6298–6311, ago. 2017.

BENEDET, A. et al. Invited review: β -hydroxybutyrate concentration in blood and milk and its associations with cow performance. **animal**, v. 13, n. 8, p. 1676–1689, 2019.

BENEDET, A. et al. Heritability estimates of predicted blood β -hydroxybutyrate and nonesterified fatty acids and relationships with milk traits in early-lactation Holstein cows. **Journal of Dairy Science**, v. 103, n. 7, p. 6354–6363, jul. 2020.

BONFATTI, V. et al. Prediction of blood β -hydroxybutyrate content and occurrence of hyperketonemia in early-lactation, pasture-grazed dairy cows using milk infrared spectra. **Journal of Dairy Science**, v. 102, n. 7, p. 6466–6476, jul. 2019.

CABEZAS-GARCIA, E. H. et al. Revisiting the relationships between fat-to-protein ratio in milk and energy balance in dairy cows of different parities, and at different stages of lactation. **Animals**, v. 11, n. 11, p. 3256, 14 nov. 2021.

CARVALHO, M. R. et al. Long-term effects of postpartum clinical disease on milk production, reproduction, and culling of dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 102, n. 12, p. 11701–11717, dez. 2019.

CECCHINATO, A. et al. Genetic variation in serum protein pattern and blood β -hydroxybutyrate and their relationships with udder health traits, protein profile, and cheese-making properties in Holstein cows. **Journal of Dairy Science**, v. 101, n. 12, p. 11108–11119, dez. 2018.

COSTA, A. et al. Genetic associations of lactose and its ratios to other milk solids with health traits in Austrian Fleckvieh cows. **Journal of Dairy Science**, v. 102, n. 5, p. 4238–4248, maio 2019.

DENIS-ROBICHAUD, J. et al. Accuracy of milk ketone bodies from flow-injection analysis for the diagnosis of hyperketonemia in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 97, n. 6, p. 3364–3370, jun. 2014.

DUFFIELD, T. Subclinical Ketosis in Lactating Dairy Cattle. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 16, n. 2, p. 231–253, jul. 2000.

FALCHI, L. et al. Investigation of β -hydroxybutyrate in early lactation of Simmental cows: Genetic parameters and genomic predictions. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 138, n. 6, p. 708–718, nov. 2021.

FLEISCHER, P. et al. The relationship between milk yield and the incidence of some diseases in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 84, n. 9, p. 2025–2035, set. 2001.

GLATZ-HOPPE, J. et al. Relationship between milk constituents from milk testing and health, feeding, and metabolic data of dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 103, n. 11, p. 10175–10194, nov. 2020.

HÄGGMAN, J. et al. Genetic parameters for endocrine and traditional fertility traits, hyperketonemia and milk yield in dairy cattle. **animal**, v. 13, n. 2, p. 248–255, 2019.

JENKINS, N. T. et al. Utility of inline milk fat and protein ratio to diagnose subclinical ketosis and to assign propylene glycol treatment in lactating dairy cows. v. 56, 2015.

KAUFMAN, E. I. et al. Association of rumination time with subclinical ketosis in transition dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 99, n. 7, p. 5604–5618, jul. 2016.

KLEIN, S.-L. et al. Genetic and nongenetic profiling of milk β -hydroxybutyrate and acetone and their associations with ketosis in Holstein cows. **Journal of Dairy Science**, v. 103, n. 11, p. 10332–10346, nov. 2020.

KOECK, A. et al. Comparison of different models for genetic analysis of clinical mastitis in Austrian Fleckvieh dual-purpose cows. **Journal of Dairy Science**, v. 93, n. 9, p. 4351–4358, set. 2010.

KOECK, A. et al. Alternative somatic cell count traits to improve mastitis resistance in Canadian Holsteins. **Journal of Dairy Science**, v. 95, n. 1, p. 432–439, jan. 2012a.

KOECK, A. et al. Health recording in Canadian Holsteins: Data and genetic parameters. **Journal of Dairy Science**, v. 95, n. 7, p. 4099–4108, jul. 2012b.

KOECK, A. et al. Genetic associations of ketosis and displaced abomasum with milk production traits in early first lactation of Canadian Holsteins. **Journal of Dairy Science**, v. 96, n. 7, p. 4688–4696, jul. 2013.

KOECK, A. et al. Genetic analysis of milk β -hydroxybutyrate and its association with fat-to-protein ratio, body condition score, clinical ketosis, and displaced abomasum in early first lactation of Canadian Holsteins. **Journal of Dairy Science**, v. 97, n. 11, p. 7286–7292, nov. 2014.

KOECK, A. et al. Genetic and phenotypic associations of milk β -hydroxybutyrate with ketosis in Canadian Holsteins. **Canadian Journal of Animal Science**, v. 96, n. 3, p. 302–305, 1 set. 2016.

LEBLANC, S. Monitoring metabolic health of dairy cattle in the transition period. **Journal of Reproduction and Development**, v. 56, n. S, p. S29–S35, 2010.

LOIKLUNG, C.; SUKON, P.; THAMRONGYOSWITTAYAKUL, C. Global prevalence of subclinical ketosis in dairy cows: A systematic review and meta-analysis. **Research in Veterinary Science**, v. 144, p. 66–76, maio 2022.

LOURENCO, D., TSURUTA, S., AGUILAR, I., MASUDA, Y., BERMANN, M., LEGARRA, A., MISZTAL, I (2022). Recent updates in the BLUPF90 software suite. In: Proceedings of the 12th world congress on genetics applied to livestock production, 36, 1–4. WCGALP. 9782738010520

LUKE, T. D. W. et al. Genomic prediction of serum biomarkers of health in early lactation. **Journal of Dairy Science**, v. 102, n. 12, p. 11142–11152, dez. 2019.

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.

MEHTIÖ, T. et al. Genetic correlations between energy status indicator traits and female fertility in primiparous Nordic Red Dairy cattle. **Animal**, v. 14, n. 8, p. 1588–1597, 2020.

MISZTAL I., TSURUTA S., LOURENCO D., AGUILAR I., LEGARRA A. & VITEZICA Z. (2018) Manual for BLUPF90 Family of Programs, pp. 125. University of Georgia, Athens, GA.

NEGUSSIE, E.; STRANDÉN, I.; MÄNTYSAARI, E. A. Genetic associations of test-day fat:protein ratio with milk yield, fertility, and udder health traits in Nordic Red cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 96, n. 2, p. 1237–1250, fev. 2013.

NEUENSCHWANDER, T. F.-O. et al. Genetic parameters for producer-recorded health data in Canadian Holstein cattle. **Animal**, v. 6, n. 4, p. 571–578, 2012.

NIELSEN, N. I.; INGVARTSEN, K. L.; LARSEN, T. Diurnal variation and the effect of feed restriction on plasma and milk metabolites in TMR-fed dairy cows: Effects of feed restriction and diurnal variation in TMR-fed cows. **Journal of Veterinary Medicine Series A**, v. 50, n. 2, p. 88–97, mar. 2003.

OIKONOMOU, G. et al. Genetic profile of body energy and blood metabolic traits across lactation in primiparous Holstein cows. **Journal of Dairy Science**, v. 91, n. 7, p. 2814–2822, jul. 2008.

PARKER GADDIS, K. L. et al. Genome-wide association study for ketosis in US Jerseys using producer-recorded data. **Journal of Dairy Science**, v. 101, n. 1, p. 413–424, jan. 2018.

PRYCE, J. E. et al. Invited review: Opportunities for genetic improvement of metabolic diseases. **Journal of Dairy Science**, v. 99, n. 9, p. 6855–6873, set. 2016.

RANARAJA, U. et al. Genetic parameter estimation for milk β -hydroxybutyrate and acetone in early lactation and its association with fat to protein ratio and energy balance

in Korean Holstein cattle. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 31, n. 6, p. 798–803, 1 jun. 2018.

R CORE TEAM (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

STOKOL, T.; NYDAM, D. V. Effect of anticoagulant and storage conditions on bovine nonesterified fatty acid and β -hydroxybutyrate concentrations in blood. **Journal of Dairy Science**, v. 88, n. 9, p. 3139–3144, set. 2005.

SUTHAR, V. S. et al. Prevalence of subclinical ketosis and relationships with postpartum diseases in European dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 96, n. 5, p. 2925–2938, maio 2013.

VALLEJO-TIMARÁN, D. et al. Incidence and effects of subacute ruminal acidosis and subclinical ketosis with respect to postpartum anestrus in grazing dairy cows. **Heliyon**, v. 6, n. 4, p. e03712, abr. 2020.

VAN DER DRIFT, S. G. A. et al. Genetic and nongenetic variation in plasma and milk β -hydroxybutyrate and milk acetone concentrations of early-lactation dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 95, n. 11, p. 6781–6787, nov. 2012.

VANHOLDER, T. et al. Risk factors for subclinical and clinical ketosis and association with production parameters in dairy cows in the Netherlands. **Journal of Dairy Science**, v. 98, n. 2, p. 880–888, fev. 2015.

XU, C. et al. FGF-21: promising biomarker for detecting ketosis in dairy cows. **Veterinary Research Communications**, v. 40, n. 1, p. 49–54, mar. 2016.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em sistemas produtivos de bovinos leiteiros, o período de transição é um momento crítico, pois as vacas passam por intensas adaptações fisiológicas, decorrentes do início da lactação, que resulta no estado de desequilíbrio energético, tornando-as mais susceptíveis a distúrbios metabólicos, como a cetose. A cetose é uma doença amplamente estudada no que se refere as estratégias de tratamento e ajustes nutricionais, como constatados pelo mapeamento bibliográfico.

No entanto, estudos que abordem a cetose do ponto de vista genético em publicações internacionais são escassos e no Brasil são inexistentes. Em parte, isso se deve ao caráter subjetivo da identificação de animais cetóticos (principalmente no estado clínico da doença), e as metodologias de aferição de metabólitos sanguíneo que envolvem mão de obra qualificada e podem ser estressantes aos animais, dificultando a sua adoção nas rotinas das propriedades brasileiras.

Dessa forma, constituintes do leite têm sido estudados como indicadores indiretos, relacionados a doença, devido a facilidade de disponibilidade desses fenótipos. No entanto, não há consenso na literatura sobre o uso e a eficiência de indicadores como a razão gordura:proteína (RGP) para identificar de forma precisa animais com cetose. No presente estudo, foi estimada forte correlação genética entre a RGP (assim como porcentagem de gordura (PP) e proteína (PG)), com o beta-hidroxibutirato (BHB), indicador de casos subclínicos da doença, e a própria doença, sugerindo o potencial de utilização da RGP como indicador de animais cetóticos no início da lactação.

Dessa forma, esse estudo permitiu identificar a existência de componente genético tanto para cetose, quanto para BHB em rebanhos leiteiros paranaenses e a associação genética entre a RGP, PP e PG com casos subclínicos da doença nos primeiros meses de lactação. Portanto, esses resultados indicam o provável potencial de indicadores produtivos indiretos para serem usados na seleção indireta de animais resistentes à cetose. Adicionalmente, reconhece-se que devido ao volume de dados limitado seja importante que em futuros estudos maiores quantidade de animais possa ser consideradas, possivelmente associadas a mensuração de BHB obtido no leite, para melhor investigar tais relações em uma escala maior e aprimorar as respostas obtidas.

REFERÊNCIAS

ALAM, M. et al. Estimation of Genetic Parameters for Somatic Cell Scores of Holsteins Using Multi-trait Lactation Models in Korea. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 28, n. 3, p. 303–310, 1 mar. 2015.

ALI, A. K. A.; SHOOK, G. E. An Optimum Transformation for Somatic Cell Concentration in Milk. **Journal of Dairy Science**, v. 63, n. 3, p. 487–490, mar. 1980.

ALI, I.; MUHAMMAD SUHAIL, S.; SHAFIQ, M. Heritability estimates and genetic correlations of various production and reproductive traits of different grades of dairy cattle reared under subtropical condition. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 54, n. 7, p. 1026–1033, jul. 2019.

ANDERSSON, L. Subclinical Ketosis in Dairy Cows. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 4, n. 2, p. 233–251, jul. 1988.

ANTANAITIS, R. et al. Relationship between Temperament and Stage of Lactation, Productivity and Milk Composition of Dairy Cows. **Animals**, v. 11, n. 7, p. 1840, 22 jun. 2021.

BANOS, G.; COFFEY, M. P. Genetic association between body energy measured throughout lactation and fertility in dairy cattle. **Animal**, v. 4, n. 2, p. 189–199, 2010.

BELAY, T. K. et al. Genetic parameters of blood β -hydroxybutyrate predicted from milk infrared spectra and clinical ketosis, and their associations with milk production traits in Norwegian Red cows. **Journal of Dairy Science**, v. 100, n. 8, p. 6298–6311, ago. 2017.

BELUSSI, F.; ORSI, L.; SAVARESE, M. Mapping Business Model Research: A Document Bibliometric Analysis. **Scandinavian Journal of Management**, v. 35, n. 3, p. 101048, set. 2019.

BENEDET, A. et al. Invited review: β -hydroxybutyrate concentration in blood and milk and its associations with cow performance. **animal**, v. 13, n. 8, p. 1676–1689, 2019.

BENEDET, A. et al. Heritability estimates of predicted blood β -hydroxybutyrate and nonesterified fatty acids and relationships with milk traits in early-lactation Holstein cows. **Journal of Dairy Science**, v. 103, n. 7, p. 6354–6363, jul. 2020.

BONFATTI, V. et al. Prediction of blood β -hydroxybutyrate content and occurrence of hyperketonemia in early-lactation, pasture-grazed dairy cows using milk infrared spectra. **Journal of Dairy Science**, v. 102, n. 7, p. 6466–6476, jul. 2019.

BUABAN, S. et al. Genetic relationships of fertility traits with test-day milk yield and fat-to-protein ratio in tropical smallholder dairy farms: relationships of fertility and fat-to-protein ratio. **Animal Science Journal**, v. 87, n. 5, p. 627–637, maio 2016.

BUTTCHEREIT, N. et al. Evaluation of five lactation curve models fitted for fat:protein ratio of milk and daily energy balance. **Journal of Dairy Science**, v. 93, n. 4, p. 1702–1712, abr. 2010.

BUTTCHEREIT, N. et al. Genetic parameters for energy balance, fat /protein ratio, body condition score and disease traits in German Holstein cows: Genetics of energy balance and disease traits. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 129, n. 4, p. 280–288, ago. 2012.

CABEZAS-GARCIA, E. H. et al. Revisiting the Relationships between Fat-to-Protein Ratio in Milk and Energy Balance in Dairy Cows of Different Parities, and at Different Stages of Lactation. **Animals**, v. 11, n. 11, p. 3256, 14 nov. 2021.

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.

CAMPOS, I. L. et al. Using publicly available weather station data to investigate the effects of heat stress on milk production traits in Canadian Holstein cattle. **Canadian Journal of Animal Science**, v. 102, n. 2, p. 368–381, 1 jun. 2022.

CARRARI, I. F. et al. Milk fat to protein ratio in the first test-day after calving on dairy cows. **Ciência Rural**, v. 53, n. 5, p. 20210690, 2023.

CARVALHO, M. R. et al. Long-term effects of postpartum clinical disease on milk production, reproduction, and culling of dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 102, n. 12, p. 11701–11717, dez. 2019.

CECCHINATO, A. et al. Genetic variation in serum protein pattern and blood β -hydroxybutyrate and their relationships with udder health traits, protein profile, and cheese-making properties in Holstein cows. **Journal of Dairy Science**, v. 101, n. 12, p. 11108–11119, dez. 2018.

CHANDLER, T. L. et al. Predicting hyperketonemia by logistic and linear regression using test-day milk and performance variables in early-lactation Holstein and Jersey cows. **Journal of Dairy Science**, v. 101, n. 3, p. 2476–2491, mar. 2018.

CHEGINI, A. et al. Genetic aspects of some reproductive, udder health and energy status traits in Holstein cows. **Theriogenology**, v. 130, p. 1–7, maio 2019.

CINAR, M. et al. Effect of Somatic Cell Count on Milk Yield and Composition of First and Second Lactation Dairy Cows. **Italian Journal of Animal Science**, v. 14, n. 1, p. 3646, jan. 2015.

COSTA, A. et al. Genetic associations of lactose and its ratios to other milk solids with health traits in Austrian Fleckvieh cows. **Journal of Dairy Science**, v. 102, n. 5, p. 4238–4248, maio 2019.

DANSCHER, A. M. et al. Indicators of induced subacute ruminal acidosis (SARA) in Danish Holstein cows. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 57, n. 1, p. 39, dez. 2015.

DAROS, R. R.; WEARY, D. M.; VON KEYSERLINGK, M. A. G. Invited review: Risk factors for transition period disease in intensive grazing and housed dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 105, n. 6, p. 4734–4748, jun. 2022.

DAURIA, B. D. et al. Genetic effects of heat stress on milk fatty acids in Brazilian Holstein cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 105, n. 4, p. 3296–3305, abr. 2022.

DENIS-ROBICHAUD, J. et al. Accuracy of milk ketone bodies from flow-injection analysis for the diagnosis of hyperketonemia in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 97, n. 6, p. 3364–3370, jun. 2014.

DOMINGUEZ-CASTAÑO, P. et al. Genetic principal components for reproductive and productive traits in Holstein cows reared under tropical conditions. **Tropical Animal Health and Production**, v. 53, n. 2, p. 193, maio 2021.

DRACKLEY, J. K.; OVERTON, T. R.; DOUGLAS, G. N. Adaptations of Glucose and Long-Chain Fatty Acid Metabolism in Liver of Dairy Cows during the Periparturient Period. **Journal of Dairy Science**, v. 84, p. E100–E112, jun. 2001.

DUFFIELD, T. F.; KELTON, D. F.; LESLIE, K. E.; et al. Use of test day milk fat and milk protein to detect subclinical ketosis in dairy cattle in Ontario. **The Canadian Veterinary Journal**, v.11, p. 713-718, 1997.

DUFFIELD, T. Subclinical Ketosis in Lactating Dairy Cattle. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 16, n. 2, p. 231–253, jul. 2000.

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.

ESPOSITO, G. et al. Interactions between negative energy balance, metabolic diseases, uterine health and immune response in transition dairy cows. **Animal Reproduction Science**, v. 144, n. 3–4, p. 60–71, jan. 2014.

FALCHI, L. et al. Investigation of β -hydroxybutyrate in early lactation of Simmental cows: Genetic parameters and genomic predictions. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 138, n. 6, p. 708–718, nov. 2021.

FAO. 2022. Dairy Market Review: Overview of global dairy market and policy developments in 2021. Rome. Disponível em: <https://www.fao.org/3/cc1189en/cc1189en.pdf>. Acesso em: 06 de julho de 2023.

FERREIRA, F. A. F. Mapping the field of arts-based management: Bibliographic coupling and co-citation analyses. **Journal of Business Research**, v. 85, p. 348–357, abr. 2018.

FLEISCHER, P. et al. The Relationship Between Milk Yield and the Incidence of Some Diseases in Dairy Cows. **Journal of Dairy Science**, v. 84, n. 9, p. 2025–2035, set. 2001.

FRIGGENS, N. C.; RIDDER, C.; LØVENDAHL, P. On the Use of Milk Composition Measures to Predict the Energy Balance of Dairy Cows. **Journal of Dairy Science**, v. 90, n. 12, p. 5453–5467, dez. 2007.

GLATZ-HOPPE, J. et al. Relationship between milk constituents from milk testing and health, feeding, and metabolic data of dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 103, n. 11, p. 10175–10194, nov. 2020.

GOHARY, K. et al. The cost of a case of subclinical ketosis in Canadian dairy herds. **The Canadian Veterinary Journal**, 57, p. 728-732, 2016.

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.

HÄGGMAN, J. et al. Genetic parameters for endocrine and traditional fertility traits, hyperketonemia and milk yield in dairy cattle. **animal**, v. 13, n. 2, p. 248–255, 2019.

HAUGAARD, K.; HERINGSTAD, B.; WHIST, A. C. Genetic associations between somatic cell score and pathogen-specific subclinical mastitis in Norwegian Red cows. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 130, n. 2, p. 98–105, abr. 2013.

HEUER, C.; SCHUKKEN, Y. H.; DOBBELAAR, P. Postpartum Body Condition Score and Results from the First Test Day Milk as Predictors of Disease, Fertility, Yield, and Culling in Commercial Dairy Herds. **Journal of Dairy Science**, v. 82, n. 2, p. 295–304, fev. 1999.

JAMROZIK, J.; SCHAEFFER, L. R. Test-day somatic cell score, fat-to-protein ratio and milk yield as indicator traits for sub-clinical mastitis in dairy cattle: Indicator traits for sub-clinical mastitis. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 129, n. 1, p. 11–19, fev. 2012.

JENKINS, N. T. et al. Utility of inline milk fat and protein ratio to diagnose subclinical ketosis and to assign propylene glycol treatment in lactating dairy cows. v. 56, 2015.

KADARMIDEEN, H. N.; THOMPSON, R.; SIMM, G. Linear and threshold model genetic parameters for disease, fertility and milk production in dairy cattle. **Animal Science**, v. 71, n. 3, p. 411–419, dez. 2000.

KAUFMAN, E. I. et al. Association of rumination time with subclinical ketosis in transition dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 99, n. 7, p. 5604–5618, jul. 2016.

KHABSA, M.; GILES, C. L. The Number of Scholarly Documents on the Public Web. **PLoS ONE**, v. 9, n. 5, p. e93949, 9 maio 2014.

KING, M. T. M.; DUFFIELD, T. F.; DEVRIES, T. J. Short communication: Assessing the accuracy of inline milk fat-to-protein ratio data as an indicator of hyperketonemia in dairy cows in herds with automated milking systems. **Journal of Dairy Science**, v. 102, n. 9, p. 8417–8422, set. 2019.

KLEIN, S.-L. et al. Phenotypic relationships, genetic parameters, genome-wide associations, and identification of potential candidate genes for ketosis and fat-to-protein ratio in German Holstein cows. **Journal of Dairy Science**, v. 102, n. 7, p. 6276–6287, jul. 2019.

KLEIN, S.-L. et al. Genetic and nongenetic profiling of milk β -hydroxybutyrate and acetone and their associations with ketosis in Holstein cows. **Journal of Dairy Science**, v. 103, n. 11, p. 10332–10346, nov. 2020.

KOECK, A. et al. Comparison of different models for genetic analysis of clinical mastitis in Austrian Fleckvieh dual-purpose cows. **Journal of Dairy Science**, v. 93, n. 9, p. 4351–4358, set. 2010.

KOECK, A. et al. Alternative somatic cell count traits to improve mastitis resistance in Canadian Holsteins. **Journal of Dairy Science**, v. 95, n. 1, p. 432–439, jan. 2012a.

KOECK, A. et al. Health recording in Canadian Holsteins: Data and genetic parameters. **Journal of Dairy Science**, v. 95, n. 7, p. 4099–4108, jul. 2012b.

KOECK, A. et al. Genetic associations of ketosis and displaced abomasum with milk production traits in early first lactation of Canadian Holsteins. **Journal of Dairy Science**, v. 96, n. 7, p. 4688–4696, jul. 2013.

KOECK, A. et al. Genetic analysis of milk β -hydroxybutyrate and its association with fat-to-protein ratio, body condition score, clinical ketosis, and displaced abomasum in early first lactation of Canadian Holsteins. **Journal of Dairy Science**, v. 97, n. 11, p. 7286–7292, nov. 2014.

KOECK, A. et al. Genetic and phenotypic associations of milk β -hydroxybutyrate with ketosis in Canadian Holsteins. **Canadian Journal of Animal Science**, v. 96, n. 3, p. 302–305, 1 set. 2016.

KÖNIG, S.; MAY, K. Invited review: Phenotyping strategies and quantitative-genetic background of resistance, tolerance and resilience associated traits in dairy cattle. **Animal**, v. 13, n. 5, p. 897–908, 2019.

KUSHWAH, N. et al. Incidence, Causes and Treatment of Ketosis in Lactating Bovines. **International Journal of Livestock Research**, n. 0, p. 1, 2020.

LEBLANC, S. Monitoring Metabolic Health of Dairy Cattle in the Transition Period. **Journal of Reproduction and Development**, v. 56, n. S, p. S29–S35, 2010.

LEI, M. A. C.; SIMÕES, J. Milk Beta-Hydroxybutyrate and Fat to Protein Ratio Patterns during the First Five Months of Lactation in Holstein Dairy Cows Presenting Treated Left Displaced Abomasum and Other Post-Partum Diseases. **Animals**, v. 11, n. 3, p. 816, 14 mar. 2021.

LEMBEYE, F. et al. Estimation of genetic parameters for milk traits in cows milked once- or twice-daily in New Zealand. **Livestock Science**, v. 185, p. 142–147, mar. 2016.

LOIKLUNG, C.; SUKON, P.; THAMRONGYOSWITTAYAKUL, C. Global prevalence of subclinical ketosis in dairy cows: A systematic review and meta-analysis. **Research in Veterinary Science**, v. 144, p. 66–76, maio 2022.

LOKER, S. et al. Genetic and environmental relationships between body condition score and milk production traits in Canadian Holsteins. **Journal of Dairy Science**, v. 95, n. 1, p. 410–419, jan. 2012.

LOU, W. et al. Genetic analyses of blood β -hydroxybutyrate predicted from milk infrared spectra and its association with longevity and female reproductive traits in Holstein cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 105, n. 4, p. 3269–3281, abr. 2022.

LOURENCO, D., TSURUTA, S., AGUILAR, I., MASUDA, Y., BERMANN, M., LEGARRA, A., MISZTAL, I (2022). Recent updates in the BLUPF90 software suite. In: Proceedings of the 12th world congress on genetics applied to livestock production, 36, 1–4. WCGALP. 9782738010520

LUKE, T. D. W. et al. Genomic prediction of serum biomarkers of health in early lactation. **Journal of Dairy Science**, v. 102, n. 12, p. 11142–11152, dez. 2019.

MAGHZIAN, A.; ASLANI, A.; ZAHEDI, R. Review on the direct air CO₂ capture by microalgae: Bibliographic mapping. **Energy Reports**, v. 8, p. 3337–3349, nov. 2022.

MANN, S.; MCART, J.; ABUELO, A. Production-related metabolic disorders of cattle: ketosis, milk fever and grass staggers. **In Practice**, v. 41, n. 5, p. 205–219, jun. 2019.

MÄNTYSAARI, P. et al. The relationships between early lactation energy status indicators and endocrine fertility traits in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 105, n. 8, p. 6833–6844, ago. 2022.

MARTINEZ-CASTILLERO, M. et al. Genetic parameters for fertility traits assessed in herds divergent in milk energy output in Holstein-Friesian, Brown Swiss, and Simmental cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 103, n. 12, p. 11545–11558, dez. 2020.

MASEDA, A. et al. Mapping women's involvement in family firms: A review based on bibliographic coupling analysis. **International Journal of Management Reviews**, v. 24, n. 2, p. 279–305, abr. 2022.

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.

MCART, J. A. A. et al. Elevated non-esterified fatty acids and β -hydroxybutyrate and their association with transition dairy cow performance. **The Veterinary Journal**, v. 198, n. 3, p. 560–570, dez. 2013.

MCART, J. A. A.; NYDAM, D. V.; OVERTON, M. W. Hyperketonemia in early lactation dairy cattle: A deterministic estimate of component and total cost per case. **Journal of Dairy Science**, v. 98, n. 3, p. 2043–2054, mar. 2015.

MCMANUS, C. et al. Bibliographic mapping of heat tolerance in farm animals. **Livestock Science**, v. 269, p. 105163, mar. 2023.

MEHTIÖ, T. et al. Genetic correlations between energy status indicator traits and female fertility in primiparous Nordic Red Dairy cattle. **Animal**, v. 14, n. 8, p. 1588–1597, 2020.

MISZAL I., TSURUTA S., LOURENCO D., AGUILAR I., LEGARRA A. & VITEZICA Z. (2018) Manual for BLUPF90 Family of Programs, pp. 125. University of Georgia, Athens, GA.

MORETTI, R. et al. Heritability and genetic correlations between rumination time and production traits in Holstein dairy cows during different lactation phases. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 135, n. 4, p. 293–299, ago. 2018.

MULLIGAN, F. J.; DOHERTY, M. L. Production diseases of the transition cow. **The Veterinary Journal**, v. 176, n. 1, p. 3–9, abr. 2008.

NEGUSSIE, E.; STRANDÉN, I.; MÄNTYSAARI, E. A. Genetic associations of test-day fat:protein ratio with milk yield, fertility, and udder health traits in Nordic Red cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 96, n. 2, p. 1237–1250, fev. 2013.

NEUENSCHWANDER, T. F.-O. et al. Genetic parameters for producer-recorded health data in Canadian Holstein cattle. **Animal**, v. 6, n. 4, p. 571–578, 2012.

NIELSEN, N. I.; INGVARTSEN, K. L.; LARSEN, T. Diurnal variation and the effect of feed restriction on plasma and milk metabolites in TMR-fed dairy cows: Effects of feed restriction and diurnal variation in TMR-fed cows. **Journal of Veterinary Medicine Series A**, v. 50, n. 2, p. 88–97, mar. 2003.

NISHIURA, A. et al. Genetic analysis of fat-to-protein ratio, milk yield and somatic cell score of Holstein cows in Japan in the first three lactations by using a random regression model: Genetic Analysis of Fat-to-Protein Ratio. **Animal Science Journal**, v. 86, n. 12, p. 961–969, dez. 2015.

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.

OIKONOMOU, G. et al. Genetic profile of body energy and blood metabolic traits across lactation in primiparous Holstein cows. **Journal of Dairy Science**, v. 91, n. 7, p. 2814–2822, jul. 2008.

OLIVEIRA, G. D. S. et al. Bibliographical Mapping of Research into the Relationship between In Ovo Injection Practice and Hatchability in Poultry. **Veterinary Sciences**, v. 10, n. 4, p. 296, 17 abr. 2023.

PARKER GADDIS, K. L. et al. Genome-wide association study for ketosis in US Jerseys using producer-recorded data. **Journal of Dairy Science**, v. 101, n. 1, p. 413–424, jan. 2018.

PHAN TAN, L. Mapping the social entrepreneurship research: Bibliographic coupling, co-citation and co-word analyses. **Cogent Business & Management**, v. 8, n. 1, p. 1896885, 1 jan. 2021.

PRYCE, J. E. et al. Invited review: Opportunities for genetic improvement of metabolic diseases. **Journal of Dairy Science**, v. 99, n. 9, p. 6855–6873, set. 2016.

PUANGDEE, S. et al. Genetic associations between milk fat-to-protein ratio, milk production and fertility in the first two lactations of Thai Holsteins dairy cattle: Correlations among FPR, Milk & Fertility. **Animal Science Journal**, v. 88, n. 5, p. 723–730, maio 2017.

R CORE TEAM (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

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.

RANARAJA, U. et al. Genetic parameter estimation for milk β -hydroxybutyrate and acetone in early lactation and its association with fat to protein ratio and energy balance in Korean Holstein cattle. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 31, n. 6, p. 798–803, 1 jun. 2018.

RZEWUSKA, K.; STRABEL, T. Genetic parameters for milk urea concentration and milk traits in Polish Holstein-Friesian cows. **Journal of Applied Genetics**, v. 54, n. 4, p. 473–482, nov. 2013.

SAILER, K. J. et al. Technical note: Validation of the BHBCheck blood β -hydroxybutyrate meter as a diagnostic tool for hyperketonemia in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 101, n. 2, p. 1524–1529, fev. 2018.

SATOŁA, A.; PTAK, E. Genetic parameters of milk fat-to-protein ratio in first three lactations of Polish Holstein-Friesian cows. **Journal of Animal and Feed Sciences**, 12 abr. 2019.

SIGDEL, A. et al. Whole Genome Mapping Reveals Novel Genes and Pathways Involved in Milk Production Under Heat Stress in US Holstein Cows. **Frontiers in Genetics**, v. 10, p. 928, 4 out. 2019.

SMALL, H. Co-citation in the scientific literature: A new measure of the relationship between two documents. **Journal of the American Society for Information Science**, v. 24, n. 4, p. 265–269, jul. 1973.

SNEDDON, N. et al. Genetic parameters for milk components including lactose from test day records in the New Zealand dairy herd. **New Zealand Journal of Agricultural Research**, v. 58, n. 2, p. 97–107, 3 abr. 2015.

SOLOMON, D. J.; BJÖRK, B.-C. Publication fees in open access publishing: Sources of funding and factors influencing choice of journal. **Journal of the American Society for Information Science and Technology**, v. 63, n. 1, p. 98–107, jan. 2012.

STOKOL, T.; NYDAM, D. V. Effect of anticoagulant and storage conditions on bovine nonesterified fatty acid and β -hydroxybutyrate concentrations in blood. **Journal of Dairy Science**, v. 88, n. 9, p. 3139–3144, set. 2005.

SUTHAR, V. S. et al. Prevalence of subclinical ketosis and relationships with postpartum diseases in European dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 96, n. 5, p. 2925–2938, maio 2013.

TIEZZI, F. et al. Heritability of Teat Condition in Italian Holstein Friesian and Its Relationship with Milk Production and Somatic Cell Score. **Animals**, v. 10, n. 12, p. 2271, 2 dez. 2020.

TONI, F. et al. Early lactation ratio of fat and protein percentage in milk is associated with health, milk production, and survival. **Journal of Dairy Science**, v. 94, n. 4, p. 1772–1783, abr. 2011.

URIBE, H. A. et al. Genetic Parameters for Common Health Disorders of Holstein Cows. **Journal of Dairy Science**, v. 78, n. 2, p. 421–430, fev. 1995.

VALLEJO-TIMARÁN, D. et al. Incidence and effects of subacute ruminal acidosis and subclinical ketosis with respect to postpartum anestrus in grazing dairy cows. **Heliyon**, v. 6, n. 4, p. e03712, abr. 2020.

VAN DER DRIFT, S. G. A. et al. Genetic and nongenetic variation in plasma and milk β -hydroxybutyrate and milk acetone concentrations of early-lactation dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 95, n. 11, p. 6781–6787, nov. 2012.

VAN ECK, N. J.; WALTMAN, L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. **Scientometrics**, v. 84, n. 2, p. 523–538, ago. 2010.

VANHOLDER, T. et al. Risk factors for subclinical and clinical ketosis and association with production parameters in dairy cows in the Netherlands. **Journal of Dairy Science**, v. 98, n. 2, p. 880–888, fev. 2015.

VIEIRA, R.; MCMANUS, C. **Bibliographic mapping of animal genetic resources and climate change in farm animals**. [s.l.] In Review, 26 abr. 2023. Disponível em: <<https://www.researchsquare.com/article/rs-2805778/v1>>. Acesso em: 7 jul. 2023.

VOGEL, R.; GÜTTEL, W. H. The Dynamic Capability View in Strategic Management: A Bibliometric Review: DCV in Strategic Management. **International Journal of Management Reviews**, p. n/a-n/a, nov. 2012.

VON KEYSERLINGK, M. A. G. et al. Invited review: Sustainability of the US dairy industry. **Journal of Dairy Science**, v. 96, n. 9, p. 5405–5425, set. 2013.

VOSSEBELD, F.; VAN KNEGSEL, A. T. M.; SACCENTI, E. Phenotyping metabolic status of dairy cows using clustering of time profiles of energy balance peripartum. **Journal of Dairy Science**, v. 105, n. 5, p. 4565–4580, maio 2022.

WINDIG, J. J. et al. The association between somatic cell count patterns and milk production prior to mastitis. **Livestock Production Science**, v. 96, n. 2–3, p. 291–299, set. 2005.

XU, C. et al. FGF-21: promising biomarker for detecting ketosis in dairy cows. **Veterinary Research Communications**, v. 40, n. 1, p. 49–54, mar. 2016.

YALEW, B.; LOBAGO, F.; GOSHU, G. Calf survival and reproductive performance of Holstein–Friesian cows in central Ethiopia. **Tropical Animal Health and Production**, v. 43, n. 2, p. 359–365, fev. 2011.