

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE MEDICINA VETERINÁRIA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA INTEGRADA EM MEDICINA VETERINÁRIA**

Laísa Bastos Albuquerque

LAMINITE EM BOVINOS: o que sabemos e o que falta saber?

Belo Horizonte
2023

Laísa Bastos Albuquerque

LAMINITE EM BOVINOS: o que sabemos e o que falta saber?

Trabalho de conclusão de residência apresentado na Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Clínica Médica de Ruminantes.

Orientador: Prof. Dr. Tiago Facury Moreira

Belo Horizonte
2023

A3451 Albuquerque, Laisa Bastos, 1999-
Laminite em bovinos: o que sabemos e o que falta saber? / Laisa Bastos Albuquerque. – 2023.

49 f.
Inclui bibliografia: f. 40-48

Tutor: Tiago Facury Moreira.

Monografia apresentada à Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Medicina Veterinária.

1- Casco de animais – doenças – Teses. 2- Biópsia – Teses. I – Moreira, Tiago Facury. II – Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Veterinária. III- Título.

CDD – 636.089

Bibliotecário responsável Wellington Marçal de Carvalho – CRB6/2303

ATA DE DEFESA DE TCR DE Luiza Bastos Albuquerque (nome residente)

Às 14 horas do dia 27/11/23, reuniu-se, na Escola de Veterinária da UFMG a Banca Examinadora do Trabalho de Conclusão do Curso, para julgar em exame final, a defesa do TCR intitulado:

Laminite em bovinos: o que sabemos e o que falta saber.

_____, como requisito final para a obtenção do Título de Especialista em Clínica Médica de Ruminantes

Abriendo a sessão, o Presidente da Banca, Tiago Facury Moreira, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares da Defesa do TCR, passou a palavra ao candidato(a), para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do(a) candidato(a). Logo após, a Banca se reuniu, sem a presença do(a) candidato(a) e do público, para julgamento da TCR, tendo sido atribuídas as seguintes indicações:

	Aprovada	Reprovada
Prof. <u>Tiago Facury Moreira</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. <u>Rodrigo Melo Pereira</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. <u>Barbosa Alexandre Faleiros</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pelas indicações, o (a) candidato (a) foi considerado (a): Aprovado

Reprovado
Nota: 90

Para concluir o Programa, o(a) candidato(a) deverá entregar 3 volumes encadernados da versão final do TCR, acatando, se houver as modificações sugeridas pela banca. Para tanto terá o prazo máximo de 30 dias a contar da data da defesa.

O resultado final, foi comunicado publicamente ao(a) candidato(a) pelo Presidente da Banca. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ata, que será assinada por todos os membros participantes da Banca Examinadora.

Belo Horizonte, 27 de novembro de 2023.

Assinatura dos membros da Banca:

gov.br Documento assinado digitalmente
TIAGO FACURY MOREIRA
Data: 30/11/2023 03:37:06-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Rodrigo Melo Pereira
Barbosa Alexandre Faleiros

(Este documento não terá validade sem assinatura e carimbo do Coordenador e não poderá conter rasuras)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por colocar em meu coração a vontade de fazer residência na UFMG e por me capacitar para passar no processo seletivo. Agradeço a Ele por estar comigo em todos os momentos difíceis e me dar força para conseguir resistir nesses dois anos intensos de residência.

Agradeço aos meus pais, Valéria e Aloísio, por sempre batalharem muito para que eu pudesse ter a melhor educação que eles poderiam me dar. Por acreditarem nos meus sonhos e me apoiarem nas minhas decisões. Por mesmo tão longe de casa se fazerem presentes em todos os momentos importantes para mim.

Agradeço às minhas irmãs, Suyanne, Vitória e Bianca, por serem minhas melhores amigas, por me fazerem rir e por chorarem junto comigo nas situações difíceis. Por serem minha fortaleza e o lugar que eu sei que sempre posso voltar.

Agradeço ao meu namorado, Alexandre, por ser o melhor presente que Deus me deu. Por estar comigo nos momentos mais felizes e nos mais difíceis. Por estar sempre disponível em todas as situações que eu precisei e por me fazer imensamente feliz. Quero estar com você em todos os momentos que vierem.

Agradeço aos professores da UFMG, Professores Último, Lobão, Rodrigo e Tiago, por todo o conhecimento repassado, jamais conseguiria tanto conhecimento se vocês não fossem meus professores. Além de conhecimento, vocês também foram parte da minha família nesses dois anos de residência, sempre estiveram disponíveis todas as vezes que precisei. Minha vida mudou muito pela oportunidade que vocês me deram de estudar na UFMG, sempre serei eternamente grata por isso. Agraço ao professor Rafael Faleiros por aceitar fazer parte da minha banca e por todos os conhecimentos repassados. Ainda tenho muito a aprender, mas se hoje sou uma boa profissional, é porque me espelho em vocês.

Agradeço às minhas R2s, Bruna e Maria, às minhas R1s, Gisele e Lorraina e ao meu Rparça, Flamel, pelo companheirismo, amizade, conhecimento, risos e choros compartilhados. Nunca esquecerei de vocês, vocês me fizeram crescer grandemente e fizeram a caminhada ser mais leve. A residência não teria sido a mesma se não fosse com vocês.

Agradeço a todos os funcionários da UFMG que foram fundamentais nesses dois anos, que também foram amigos e companheiros de luta diária. Aos porteiros Lucas, seu Walmiro, Patrick, aos tratadores Tião, Pedrinho, Seu Márcio, Jefferson, GG, ao pessoal da limpeza Aninha e seu Márcio, ao Luiz da necropsia, ao Jaime tratorista, ao Zé roberto dos serviços gerais, à Creide da secretaria, meu muito obrigada! Vocês foram essenciais na minha residência.

Agradeço à minha amiga Amanda, você foi e é minha irmã, nunca esquecerei todos os momentos que passamos juntas. Muito obrigada por tudo! Agradeço às minhas amigas Loiane, Nathalia, Isabella, Andreza. Vocês foram e são luz na minha vida. Obrigada por todos os momentos juntas.

Agradeço à minha irmã de quatro patas, a minha Maluzinha, que nos deixou esse ano, você me fez muito feliz, minha princesa, e eu espero que eu tenha feito você feliz também.

RESUMO

As afecções podais são responsáveis por inúmeras perdas econômicas, seja por custos diretos, com o uso de medicamento ou por custos indiretos, com redução da produção de leite, redução do ganho de peso diário e redução da fertilidade do rebanho. A Laminite ou pododermatite asséptica difusa é considerada a principal afecção dos cascos a causar claudicação. A afecção pode se desenvolver de três formas distintas: laminite aguda, subclínica e crônica. A laminite subclínica é a forma mais comum em bovinos e causa grandes consequências, pois culmina na formação de um estojo córneo de qualidade inferior, tornando-o mais suscetível a lesões. As hemorragias e úlceras de sola e linha branca, sola dupla e estrias na muralha do casco podem ser consideradas consequências de uma laminite subclínica. O objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre a laminite em bovinos, levantando pontos sobre seus aspectos clínicos, etiologia, formas de diagnóstico, elucidar as lesões do estojo córneo que são consequências da laminite e discutir quais vias metabólicas podem ser afetadas pela alimentação intensiva que eventualmente leva a laminite. A laminite bovina tem etiologia multifatorial. Muitos fatores são apontados como causadores de laminite, porém alguns desses fatores ainda carecem de base empírica sobre sua relação com a ocorrência de laminite, enquanto outros fatores já são mais bem estabelecidos. A acidose ruminal é apontada como a principal causadora de laminite, porém a teoria de liberação de LPS como ponto chave para a formação de laminite, vem sendo questionada, assim surgindo a dúvida de pôr quais vias a acidose ruminal leva às lesões do estojo córneo. Dessa forma, outras teorias vêm ganhando força no esclarecimento da patogênese da laminite em bovinos, como a teoria dos mediadores inflamatório e da resistência à insulina. Outros fatores que podem predispor à laminite e lesões do estojo córneo são, por exemplo, os tipos de piso dos animais alojados, o ECC e os manejos alimentar e nutricional dos rebanhos. É importante observar que tipo de piso os animais são mantidos a maior parte do tempo, a fim de evitar lesões traumáticas nos cascos. Quando falamos de nutrição, os principais nutrientes necessários para a queratinização são principalmente aminoácidos sulfurados (cisteína, histidina e metionina), ácidos graxos, minerais, em especial cálcio e zinco, e as vitaminas, em especial biotina. O diagnóstico da laminite vem evoluindo nos últimos anos, como o uso mais frequente de métodos que auxiliem na precisão do diagnóstico clínico e no uso mais frequente da histopatologia e termografia. Ainda há muitas perguntas que precisam ser respondidas a respeito da laminite em bovinos. O mecanismo subjacente ao modo, como a acidose ruminal, que danifica o tecido lamelar ainda não é totalmente compreendido. A teoria que envolve a liberação de endotoxinas ainda precisa ser mais estudada. Os estudos realizados a partir da teoria da resistência à insulina são promissores e apontam um bom caminho para melhor elucidar a patogênese da laminite em bovinos.

Palavras-chave: cascos; endotoxinas; nutrientes; pisos; resistência à insulina.

ABSTRACT

Foot disorders are responsible for numerous economic losses, whether due to direct costs, with the use of medication or indirect costs, with reduced milk production, reduced daily weight gain and reduced herd fertility. Laminitis or diffuse aseptic pododermatitis is considered the main hoof condition causing lameness. The condition can develop in three distinct ways: acute, subclinical and chronic laminitis. Subclinical laminitis is the most common form in cattle and causes major consequences, as it culminates in the formation of a lower quality corneal shell, making it more susceptible to injuries. Hemorrhages and ulcers on the sole and white line, double sole and striations on the hoof wall can be considered consequences of subclinical laminitis. The objective of the present work is to carry out a literature review on laminitis in cattle, raising points about its clinical aspects, etiology, forms of diagnosis, elucidating the lesions of the corneal shell that are consequences of laminitis and discussing which metabolic pathways can be affected by the intensive feeding that eventually leads to laminitis. Bovine laminitis has a multifactorial etiology. Many factors are identified as causing laminitis, however, some of these factors still lack an empirical basis regarding their relationship with the occurrence of laminitis, while other factors are already better established. Ruminant acidosis is identified as the main cause of laminitis, however the theory of LPS release as a key point for the formation of laminitis has been questioned, thus raising the question of which pathways ruminant acidosis leads to lesions of the horny shell. Therefore, other theories have been gaining strength in clarifying the pathogenesis of laminitis in cattle, such as the theory of inflammatory mediators and insulin resistance. Other factors that may predispose to laminitis and lesions of the corneal shell are, for example, the types of flooring of the animals housed, the ECC and the food and nutritional management of the herds. It is important to note what type of floor animals are kept most of the time to avoid traumatic injuries to the hooves. When we talk about nutrition, the main nutrients needed for keratinization are mainly sulfur amino acids (cysteine, histidine and methionine), fatty acids, minerals, especially calcium and zinc, and vitamins, especially biotin. The diagnosis of laminitis has evolved in recent years, with the more frequent use of methods that aid in the accuracy of clinical diagnosis and the more frequent use of histopathology and thermography. There are still many questions that need to be answered regarding laminitis in cattle. The mechanism underlying how rumen acidosis damages lamellar tissue is not yet fully understood. The theory involving the release of endotoxins still needs to be further studied. Studies carried out based on the theory of insulin resistance are promising and point to a good way to better elucidate the pathogenesis of laminitis in cattle.

Keywords: claw; endotoxins; nutrients; floors; insulin resistance.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Vista plantar do membro pélvico esquerdo de um bovino com úlcera (seta) localizada na sola da unha medial. 19
- Figura 2 - Vista dorsal do casco de um bovino mostrando a separação entre a muralha e linha branca (seta). 20
- Figura 3 - Vista dorsal de casco de bovino com fissuras horizontais (setas) localizadas nas duas unhas do membro pélvico direito. 21
- Figura 4 - Vista lateral e dorsal do casco de um bezerro com “linhas de estresse” (setas) localizadas em todas as unhas dos membros torácicos e pélvicos. 21
- Figura 5 - Seções transversais da camada lamelar de novilhas controle (A, B e C) e novilhas que receberam oligofrutose (D, E, F, G e H). B = células basais, SB = células suprabasais, BM = membrana basal, DL = lamelas dérmicas, EL = lamelas epidérmicas. 36
- Figura 6 - Termografia infravermelha do membro torácico esquerdo no início do estudo (A) e após laminite provocada experimentalmente (B). A área branca indicada pela seta amarela na região da banda coronariana indica área de maior temperatura. 38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Escore de claudicação proposto por Sprecher et al. 1997

33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DLB	Doença de Linha branca
ECC	Escore de condição corporal
LPS	Lipopolissacarídeos
DRE	Dieta Rica em Energia
DPE	Dieta Pobre em Energia
HE	Hematoxilina Eosina
PAS	Periodic acid-Schiff

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 Anatomia e histologia do casco.....	13
2.2 Conceito de laminite	14
2.3 Aspectos clínicos.....	14
2.3.1 Laminite aguda	14
2.3.2 Laminite subclínica	15
2.3.3 Laminite crônica	16
2.4 Lesões do estojo córneo	17
2.4.1 Hemorragia de sola e linha branca.....	17
2.4.2 Sola dupla.....	18
2.4.3 Úlcera de sola	18
2.4.4 Doença da linha branca	19
2.4.5 Fissuras e “linhas de estresse”	20
2.5 Hipóteses para a relação entre dieta e laminite.....	22
2.5.1 Acidose ruminal.....	22
2.5.2 Endotoxinas e processos inflamatórios.....	23
2.5.3 Resistência à insulina	24
2.6 Fatores predisponentes para laminite e lesões do estojo córneo	27
2.6.1 Tipos de piso.....	27
2.6.2 Escore de condição corporal (ECC).....	28
2.6.3 Manejo nutricional e alimentar.....	29
2.7 Diagnóstico de laminite	32
2.7.1 Clínico	32
2.7.2 Histologia.....	34
2.7.3 Termografia	37
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	38
REFERÊNCIAS.....	40

1 INTRODUÇÃO

A claudicação em bovinos é de grande importância para a pecuária mundial. Em gado de leite, as perdas econômicas causadas pela claudicação estão em terceiro lugar, sendo precedidas pela mastite e problemas reprodutivos (GREENOUGH, 2007). Em rebanhos de corte, as lesões podais correspondem também ao terceiro maior problema de saúde enfrentado, precedido apenas pelo complexo da doença respiratória bovina e acidose ruminal (BARBOSA et al., 2020a).

As doenças podais representam 90% das causas de claudicação em bovinos, com maior concentração nos membros pélvicos (92%) do que membros torácicos (8%). Os 10% restantes correspondem a lesões como fraturas, luxações e artrites em outras áreas do sistema locomotor que não nos cascos. A laminite é considerada a principal afecção dos cascos a causar claudicação, representando 80% dos casos (FERREIRA, 2003; VERMUNT; GREENOUGH, 1994).

O termo laminite, também denominado como pododermatite asséptica difusa, é usado para se referir à inflamação das lâminas dérmicas no interior do casco. Ela pode ser classificada, de acordo com o seu curso clínico, em aguda, subclínica e crônica (VERMUNT; GREENOUGH, 1994). Apesar de se referirem à laminite, vários autores não tinham nenhuma evidência direta de que as próprias lamelas foram diretamente afetadas. Nos últimos anos, os agentes causais e os mecanismos fisiopatológicos da laminite bovina permanecem obscuros (THOEFNER et al., 2004). Muitos fatores são apontados como causadores de laminite, porém alguns desses fatores ainda carecem de base empírica sobre sua relação com a ocorrência de laminite, enquanto outros fatores já são melhor estabelecidos (GREENOUGH, 2007).

O alto consumo de carboidratos ainda é visto como um ponto crucial para o desenvolvimento de laminite por gerar acidose ruminal (BARBOSA et al., 2020a). Entretanto, Barbosa et al. (2020b) não foram capazes de induzir laminite após administrar duas aplicações intravenosas de 0,5 µg/kg de LPS em bovinos de corte, levantando à hipótese de que o LPS provavelmente não é o fator que desencadeia a laminite ou que períodos mais intensos dessa endotoxina circulante são necessários para que cause danos às lâminas do casco. Dessa forma, levantando o questionamento de por quais rotas a acidose ruminal pode levar a um processo de laminite em bovinos.

Em equinos, a laminite vem sendo correlacionada com resistência à insulina. Aparentemente, altas concentrações de insulina e de IGF-1 induzem proliferação excessiva e queratinização inadequada do casco, levando a alterações morfológicas e até lesões clínicas e claudicação (LAAT et al., 2010).

Palhano (2022) observou que bovinos alimentados com dieta rica em amido que desenvolveram acidose ruminal subclínica possuíam resistência à insulina e apresentaram alterações histológicas de casco compatíveis com laminite. E de forma mais interessante, foi observada uma correlação positiva entre a área abaixo da curva da concentração de insulina após um teste de tolerância de glicose e as alterações histológicas. Touros alimentados com dietas com altos teores de energia e proteína tiveram concentrações de insulina duas vezes mais altas do que touros alimentados com dieta com baixas concentrações de energia e proteína (BÄBLER et al., 2021).

Dessa forma, esses trabalhos apresentaram uma teoria complementar de correlação entre acidose ruminal e laminite: a teoria de que dietas altamente energéticas causam laminite em bovinos pelo desenvolvimento de resistência à insulina. Esses trabalhos, então, propõem uma hipótese alternativa para a origem da laminite em bovinos (BÄBLER et al., 2021; PALHANO, 2022).

Outros fatores, como propriedades do piso, manejo, genética, nutrição e doenças anteriores, também levam à ocorrência de laminite, pois causam alterações na rede vascular, ou seja, nas anastomoses arteriovenosas, e inibição da síntese normal do estojo córneo, influenciando a força e resistência do tecido, predispondo-o a outras lesões. (DANSCHER; TOELBOELL; WATTLE, 2010).

Sendo assim, observa-se que há muitas possibilidades sobre a etiopatogênese da laminite em bovinos, existindo alguns fatos, mas muitas hipóteses que ainda precisam ser melhor estudadas. Sendo assim, o objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre a laminite em bovinos, levantando pontos sobre seus aspectos clínicos, etiologia, formas de diagnóstico, elucidar as lesões do estojo córneo que são consequências da laminite e discutir quais vias metabólicas podem ser afetadas pela alimentação intensiva que eventualmente leva a condições inflamatórias clinicamente aparente, como a laminite.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Anatomia e histologia do casco

O casco é definido como o envoltório epidérmico modificado da extremidade do membro, sendo que no bovino, ele é bipartido, uma vez que os dígitos III e IV são separados pela fenda interdigital (DYCE, 2004). Em sentido amplo, o casco representa a epiderme modificada e as estruturas alojadas em seu interior: metade distal da falange média, falange distal, articulação interfalangeana distal, osso sesamóide distal, porção terminal do tendão flexor digital profundo, que se insere no tubérculo flexor da terceira falange, porção terminal do tendão extensor, que se insere no processo extensor da terceira falange e bursa do navicular, que se situa entre o osso sesamóide distal e o tendão flexor digital profundo (ABUTARBUSH, 2011).

O casco é composto por três camadas: epiderme, derme e subcútis. A epiderme é avascular, sendo a nutrição realizada por difusão a partir da derme. Além dos nutrientes, aminoácidos, lipídeos e minerais, a derme também é responsável por levar hormônios necessários para multiplicação e diferenciação das células até a epiderme (ABUTARBUSH, 2011).

A derme, também chamada de cório ou pododerma, é formada de tecido conjuntivo conectivo altamente vascularizado e innervado constituído de fibras colágenas e elásticas que se dispõem formando uma densa rede com capacidade de tracionamento. Na região da sola, a derme apresenta projeções chamadas papilas dérmicas, que se projetam em direção à epiderme, aumentando sua superfície de contato com o epitélio. Essas estruturas facilitam a difusão de nutrientes da derme para a epiderme e ainda, o aumento do mecanismo de coesão na junção derme-epiderme. Na região parietal do casco, as projeções dérmicas originam as lamelas dérmicas, que se intercalam entre as lamelas epidérmicas (KÖNIG; LIEBICH, 2021; TOMLINSON; MULLING; FAKLER, 2004).

A subcútis é ausente na maioria do cório, mas está presente no bulbo como uma densa massa de tecido fibroelástico, o coxim bulbar. Essa região da banda coronariana é chamada de coxim coronariano. O coxim coronariano está diretamente abaixo da banda coronariana e é composto de uma rede esponjosa de veias e tecidos elásticos. Outra estrutura importante no casco do bovino é o coxim digital, o qual é formado

predominantemente de tecido adiposo e que tem a função de absorver o impacto entre o solo e a terceira falange (FERREIRA et al., 2005; BICALHO; OIKONOMOU, 2013)

2.2 Conceito de laminite

A laminite é definida como a inflamação das lâminas da parede do casco de bovinos. Sua fisiopatologia envolve a degeneração, necrose e inflamação das lâminas. A laminite também é chamada de pododermatite asséptica difusa e de coriose (VERMUNT e GREENOUGH, 1994; NICOLETTI, 2004).

Existem controvérsias sobre o uso do termo laminite para caracterizar a doença, visto que estudos mais recentes sobre sua fisiopatologia consideram que as lâminas do casco não são necessariamente as únicas estruturas afetadas durante a doença, as lâminas do casco não são necessariamente as primeiras estruturas a serem afetadas e que a inflamação não é um achado sempre presente nas fases iniciais de laminite (GREENOUGH, 2007).

Tem sido sugerida a substituição da terminologia laminite, pela expressão disfunção do estrato córneo do casco (do inglês: “claw horn disruption” - CHD) em virtude das alterações vasculares que reduzem o aporte de nutrientes e oxigênio para a camada de células vivas da epiderme, fazendo com que as fases de proliferação e diferenciação das células epidermais fiquem comprometidas resultando em formação de estrato córneo macio e de baixa qualidade (SHEARER, 2006).

Apesar disso, a laminite é considerada uma doença sistêmica com manifestação local no dígito (GREENOUGH, 2007), de origem multifatorial, associada a distúrbios da microcirculação digital, que possui três formas de apresentação, e cuja fisiopatologia embora amplamente estudada permanece não completamente esclarecida (GREENOUGH, 2007; ENEMARK, 2008).

2.3 Aspectos clínicos

2.3.1 Laminite aguda

A laminite aguda é pouco frequente em bovinos. Ela coincide com o animal sistemicamente doente. Pode se desenvolver após uma ingestão repentina de grande quantidade de grãos, causando acidose ruminal aguda, resultando em um quadro sistêmico de acidose metabólica acompanhada de severa claudicação por causar uma

intensa e súbita inflamação das lâminas dos cascos. Em geral, não acomete um único indivíduo do rebanho e a severidade da doença depende da quantidade de grãos ingerida (VERMUNT e GREENOUGH, 1994; DANSCHER; TOELBOELL; WATTLE, 2010).

Bovinos que sofrem de laminite mostram regularmente aumento da frequência cardíaca e respiratória proporcional à gravidade da doença. No exame físico dos cascos, eles podem apresentar-se com aumento de temperatura e sensibilidade. Podem também andar sobre os carpos, cruzar as pernas e apresentar ingurgitamento das veias superficiais dos membros (BOOSMAN; NMETH; GRUYS, 1991).

A laminite aguda pode ser induzida experimentalmente. Thoenner et al. (2004) propuseram um novo modelo de indução de laminite aguda, utilizando uma sobrecarga alimentar de oligofrutose (13, 17 ou 21 g/kg) em seis animais taurinos. Neste estudo os autores observaram sinais clínicos de laminite 39 a 45 horas após a administração da oligofrutose.

Sousa et al. (2020a) observaram que a quantidade de oligofrutose necessária para induzir laminite em zebuínos teve que ser diminuída em comparação ao protocolo clássico usados em taurinos, devido à grave acidose ruminal e sistêmica causada pela dose original, que promoveu acidose ruminal aguda e exigiu o uso de tratamento para corrigir acidose metabólica intensa e desidratação.

A laminite aguda é conhecida há séculos, mas, apesar da investigação intensiva, a exata patogênese permanece obscura. Uma das principais hipóteses da origem da laminite bovina aguda é o enfraquecimento do tecido suspensor, porém este mesmo trabalho citado não encontrou alterações na resistência do tecido suspensor mesmo após 72h da indução de laminite aguda por oligofrutose (DANSCHER; TOELBOELL; WATTLE, 2010).

2.3.2 Laminite subclínica

Como o termo “subclínico” indica, não há sinais clínicos evidentes de que a laminite está ocorrendo, principalmente nas fases iniciais, quando acontecem as alterações fisiopatológicas. Essa condição só é conhecida nos rebanhos porque está associada à alta prevalência de lesões específicas, as chamadas lesões do estojo córneo (ou em inglês pelo termo “claw horn lesions”) (VERMUNT; GREENOUGH, 1994).

Essa forma subclínica tem como um dos principais fatores associados a acidose ruminal subclínica. A teoria é que essa acidose danifique o epitélio do rúmen, permitindo que toxinas produzidas pela microbiota ruminal sejam absorvidas pela corrente sanguínea e cheguem aos cascos, podendo ter uma ação tóxica direta aos tecidos, causando a inflamação do cório, ou diminuindo o suprimento sanguíneo, dificultando a nutrição do estojo córneo e, conseqüentemente, alterando a qualidade desse tecido, tornando-o mais enfraquecido e suscetível a lesões (DANSCHER; TOELBOELL; WATTLE, 2010).

Além da má qualidade do estojo córneo formado, também há enfraquecimento do aparelho suspensor do dígito e de suporte dos ossos podais, comprometendo a integridade estrutural e funcional das unhas. Dessa forma, como causa o enfraquecimento do estojo córneo e enfraquecimento do aparelho suspensor do dígito, o peso do animal faz com que os ossos sejam empurrados para baixo, comprimindo os tecidos moles situados entre os ossos e o estojo córneo. Isso resulta em hemorragias, úlceras, abscessos, fissuras e erosões do casco, que podem ocorrer na sola, pinça, talões e linha branca (VERMUNT; GREENOUGH, 1994; DANSCHER; TOELBOELL; WATTLE, 2010).

2.3.3 Laminite crônica

Por definição, o tipo de laminite que persiste por mais de seis semanas é chamada de laminite crônica. Muitas vezes, as fases iniciais, aguda e subaguda, não são observadas, e a ocorrência de laminite é notada pela primeira vez quando aparecem características da laminite crônica nos cascos (BOOSMAN; NMETH; GRUYS, 1991).

A laminite crônica não apresenta sinais sistêmicos, mas existem alterações morfológicas nos cascos, pois o padrão de crescimento é alterado. As principais alterações são fendas e irregularidades da muralha, aumento do comprimento da face dorsal, unhas em tesoura, unhas em saca-rolha, diminuição do ângulo da pinça e convexidade da sola (VERMUNT; GREENOUGH, 1994).

A banda coronária é a primeira parte do casco a apresentar sinais de deterioração. Torna-se de cor mais escura, áspera e ter uma área de fragmentação. À medida que a condição progride, a parede dorsal se achata e torna-se côncavo ao longo de seu comprimento. A forma anormal muitas vezes é causada pela rotação e afundamento da falange distal que altera a direção do crescimento. Esta deformação faz com que mais pressão seja exercida sobre a região posterior da sola e úlceras podem aparecer. À medida

que a sola se alarga, também aumenta a linha branca, aumentando o risco que agentes estranhos adentrem o casco. Frequentemente, a pinça do casco se rompe, deixando uma extremidade quadrada (NOCEK, 1997).

Nunca foi provado que esta condição seja o resultado de episódios repetidos de laminite. A suposição pode estar correta, mas também é possível que, devido à incidência esporádica, é provável que alguns animais são mais suscetíveis a esta forma de laminite do que outros. Este distúrbio parece levar cerca de 12 meses para se tornar evidente. Uma vez estabelecido, nenhum casqueamento ou outro tratamento causará resolução (VERMUNT; GREENOUGH, 1994).

2.4 Lesões do estojo córneo

2.4.1 Hemorragia de sola e linha branca

A hemorragia da sola e da linha branca consistem na descoloração vermelha ou amarela difusa e/ou circunscrita da sola e/ou da linha branca (EGGER-DANNER et al., 2015). Sogstad et al. (2005) encontraram prevalência de 7,3% *versus* 13,6% de hemorragias da linha branca e 11,7% *versus* 20,4% de hemorragias na sola em vacas mantidas em sistema de *tie-stall* e *free-stall*, respectivamente.

Essas lesões são muito comuns e muitas vezes estão relacionadas à incidência de laminite subclínica. A laminite está associada com inflamação do cório, um processo que envolve ruptura vascular, hemorragia e exsudação dos capilares. A gravidade das hemorragias está relacionada com a intensidade e duração do insulto que causou a ruptura vascular. Como o tecido córneo cresce, a hemorragia se move para a superfície externa, ou seja, uma hemorragia na sola é um sinal clínico que ocorreu hemorragia interna (NOCEK, 1997).

O intervalo entre o insulto e o aparecimento de uma área de hemorragia visível na sola depende da taxa de crescimento do estojo córneo, a qual é de aproximadamente 5 a 6 mm/mês, da espessura da sola, que varia de 10 a 12 mm e, por fim, do desgaste do casco. De forma geral, o tempo entre a formação e a visualização da HS é de aproximadamente dois meses (GREENOUGH, 2007).

A hemorragia de sola também pode ocorrer em virtude do desgaste excessivo da sola. Quando o animal é exposto a pisos muito abrasivos acelera-se o desgaste do estrato

córneo da sola. Consequentemente, ao caminhar ocorre lesão do cório solear, levando à formação de hemorragias por debaixo do estrato córneo (GREENOUGH, 2007).

2.4.2 Sola dupla

A sola dupla se caracteriza pela formação de duas ou mais camadas de sola subjacentes (EGGER-DANNER et al., 2015). Ela é consequência da interrupção da formação do tecido córneo seguida de restauração e está associada às hemorragias que podem ocorrer em forma de camadas, levando ao aparecimento de cavidades (ABUTARBUSH, 2011).

A dupla sola está relacionada a episódios de laminite e a mudanças bruscas na dieta dos animais. Pode-se estar correlacionada também com manejo nutricional inadequado e à falta de casqueamento preventivo (FLOR; TADICH, 2008)

2.4.3 Úlcera de sola

A úlcera de sola é uma penetração através da sola expondo córion normal ou necrótico (EGGER-DANNER et al., 2015). Solano et al. (2016) encontraram prevalência de 6% em um rebanho leiteiro. Sogstad et al. (2005) encontraram prevalência 2,8% *versus* 3,2% de úlcera de sola em vacas mantidas em sistema de *tie-stall* e *free-stall*, respectivamente.

Como consequência da laminite subclínica, a sola fica mais fina e mais plana que o normal. A laminite também leva a danos nos tendões e ligamentos responsáveis pela suspensão dos ossos podais, que, ao não possuírem mais força de sustentação, fazem com que os ossos afundem em direção à sola. É nesse momento que as hemorragias e úlceras de sola aparecem. A úlcera de sola geralmente está localizada na junção entre a sola e o talão, que se configura como o “ponto típico” desta lesão (BERGSTEN, 2003; GREENOUGH, 2007). Geralmente, a úlcera ocorre em animais onde o coxim digital possui menos tecido adiposo devido à sua substituição por tecido conjuntivo fibroso (LISCHER et al., 2002).

As hemorragias e úlceras de sola são consideradas parte do mesmo processo patológico que vai desde lesões discretas até a formação de úlceras severas com exposição da derme. A úlcera de sola é causada por pressão que esmaga e destrói tecidos dérmicos entre os processos flexores do osso podal e dentro da sola. A queratinização então cessa

sobre uma área muito pequena circunscrita e uma erosão desenvolve na sola através da qual tecido de granulação se desenvolve (SHEARER; VAN AMSTEL, 2017; LANGOVA et al., 2020).

Especula-se que o metabolismo dos lipídeos em animais de alta produção leiteira possa ter alguma relação com o desenvolvimento de lesões de sola, em virtude das alterações na absorção de impacto pelo coxim digital (LISCHER et al., 2002). A Figura 1 mostra um casco com uma úlcera de sola localizada na unha medial do membro pélvico esquerdo.



Figura 1 - Vista plantar do membro pélvico esquerdo de um bovino com úlcera (seta) localizada na sola da unha medial. **Fonte:** Arquivo pessoal (2022).

2.4.4 Doença da linha branca

A doença da linha branca (DLB) é a separação da linha branca com a presença ou ausência de exsudato purulento (EGGER-DANNER et al., 2015). Solano et al (2009) encontraram prevalência de DLB em 4% nas vacas e em 93% dos rebanhos avaliados.

A DLB pode ser outra consequência da laminite subclínica. Como ela consiste na formação de uma fissura, levando à separação entre a muralha e a sola, pode permitir o acúmulo de matéria orgânica e multiplicação bacteriana nessa região, podendo levar a formação de abscessos. O local do casco onde a DLB aparece mais frequentemente é a área abaxial próximo ao talão. Como as unhas laterais dos membros pélvicos sustentam mais peso e esta região é a primeira a receber o impacto de quando a vaca coloca o

membro no solo durante a locomoção, essa região funciona como uma porta de entrada para microrganismos quando há DLB (SHEARER; VAN AMSTEL, 2017). A Figura 2 mostra o desgaste da muralha, levando à separação entre a muralha e a linha branca, situação que pode predispor à formação de abscessos.



Figura 2 - Vista dorsal do casco de um bovino mostrando a separação entre a muralha e linha branca (seta). **Fonte:** Arquivo pessoal (2022).

2.4.5 Fissuras e “linhas de estresse”

Fissuras são fendas na muralha dos cascos. Elas podem ser verticais ou horizontais (EGGER-DANNER et al., 2015). As fissuras verticais têm forte correlação com o peso do animal e, por isso, é mais comum em animais mais velhos. Um fator genético envolvendo a conformação dos membros torácicos predis põe a rachaduras, aparecendo apenas nas unhas laterais dos membros torácicos. Deficiências de cobre e zinco e condições climáticas extremas parecem influenciar no desenvolvimento de fissuras verticais (LANGOVA et al. 2020).

As fissuras horizontais podem estar associadas à laminite crônica (GREENOUGH, 2007). Essa alteração é provocada por interferência na queratogênese da parede do casco. Essas fissuras podem levar à claudicação quando abrem porta de entrada para microrganismos, causando infecções (FERREIRA et al., 2005).

As “linhas de estresse” podem ser um bom indicador de período de estresse, seja por estresse térmico, doenças sistêmicas intensas ou mudanças súbitas na nutrição. Elas são estrias horizontais na parede das unhas que progridem paralelamente à banda coronária. Assim como a hemorragia de sola, à medida que o casco cresce, estas lesões se distanciam da banda coronária em direção à extremidade distal do casco. Quanto mais

estrias e quanto mais profundas elas forem, indica que mais situações estressantes o animal enfrentou ao longo da vida (LANGOVA et al. 2020). A Figura 3 mostra os cascos de uma vaca com fissuras horizontais e a Figura 4 mostra o casco de um bezerro com “linhas de estresse”.



Figura 3 - Vista dorsal de casco de bovino com fissuras horizontais (setas) localizadas nas duas unhas do membro pélvico direito. **Fonte:** arquivo pessoal (2022).



Figura 4 - Vista lateral e dorsal do casco de um bezerro com “linhas de estresse” (setas) localizadas em todas as unhas dos membros torácicos e pélvicos. **Fonte:** arquivo pessoal (2023).

2.5 Hipóteses para a relação entre dieta e laminite

2.5.1 Acidose ruminal

Vários autores investigaram a relação entre acidose ruminal e laminite em bovinos. Danscher et al. (2009) reproduziram com sucesso a indução de laminite aguda em bovinos com a administração oral de oligofrutose, apoiando a teoria clássica da patogênese da laminite, associando o baixo pH ruminal à laminite.

A teoria clássica da relação entre acidose ruminal e laminite consiste na associação entre o baixo pH ruminal e inflamação das lâminas dérmicas. Com a redução brusca do pH ruminal, ocorre morte de bactérias Gram-negativas, liberando LPS da parede celular no organismo do animal. Além do LPS, diversas substâncias vasoativas, como histamina, tiramina, serotonina e ácido láctico são produzidas no trato gastrointestinal. Essas toxinas podem prejudicar a perfusão tecidual da derme e epiderme (ZHAO et al., 2018). Guo et al. (2021) encontram um aumento de LPS e ácido láctico em vacas com laminite em comparação com vacas sem laminite.

Ao atingir a corrente sanguínea, as endotoxinas e as outras substâncias vasoativas podem ativar os mecanismos da imunidade inata, alterando a microcirculação e causando congestão, edema e trombose, com consequente hipóxia e necrose do cório, tecido conjuntivo, membrana basal e epiderme (VAN AMSTEL, 2009). Essas toxinas também agem ativando as metaloproteinases de matriz (MMPs), enzimas que degradam as fibras de colágeno, responsáveis por manter a falange distal dentro do estojo córneo do casco. As fibras de colágeno não são elásticas, mas microrupturas em feixes de colágeno enfraquece o aparelho suspensor e permite que o osso afunde. Consequentemente, a falange distal sofre um movimento que provoca compressão do cório plantar, levando ao desenvolvimento de lesões no estojo córneo (RANDALL; GREEN; HUXLEY, 2018).

Apesar da patogênese da acidose aguda com a laminite aguda ser consistente, o mecanismo subjacente à forma como a acidose ruminal danifica o tecido lamelar não é totalmente compreendido. A teoria que envolve a liberação de histamina e endotoxinas ainda precisa ser mais estudada e há dúvidas sobre a gravidade da acidose necessária para iniciar esses efeitos vasoativos e degradação de colágeno (PASSOS et al., 2023). Sobretudo, a relação entre acidose ruminal e laminite crônica e subclínica não está clara (DONAVAN et al., 2004).

Evidências da relação entre acidose ruminal e laminite subclínica são difíceis de identificar em ensaios de campo devido à natureza multifatorial desse processo, conforme destacado por Nocek (1997). Donovan et al. (2004) não observaram relação entre o pH ruminal baixo e laminite subclínica em vacas durante o período de transição, provavelmente devido a fatores que não podem ser controlados, por exemplo, alterações hormonais e condição corporal.

Durante muito tempo essa hipótese de correlação entre LPS e laminite foi aceita pela comunidade científica, porém, nos últimos anos, ela vem sendo posta em prova. Barbosa et al. (2020b) não foram capazes de induzir laminite após administrar duas aplicações intravenosas de 0,5 µg/kg de LPS em bovinos de corte, levantando a hipótese de que o LPS provavelmente não é o fator que desencadeia a laminite ou que períodos mais intensos dessa endotoxina circulante são necessários para que cause danos às lâminas do casco. Dessa forma, levantando o questionamento de por quais rotas a acidose ruminal pode levar a um processo de laminite em bovinos.

2.5.2 Endotoxinas e processos inflamatórios

Trabalhos afirmam que as toxinas reabsorvidas do intestino ou processos inflamatórios poderia desempenhar um papel fundamental na etiologia da laminite. As endotoxinas de bactérias Gram-negativas têm recebido atenção especial devido à sua toxicidade. Foi relatado que laminite aguda ocorre em doenças acompanhadas de endotoxemia, como mastite causada por bactérias Gram-negativas, endometrite e sobrecarga de carboidratos (BOOSMAN; NÉMETH; GRUYS, 1991)

Administração intra-arterial de endotoxina no dígito bovino resultou em inflamação grave do cório do casco. No entanto, não foram encontradas alterações clínicas nem patológicas características da laminite. Portanto, se a endotoxina desempenhar um papel na etiologia e/ou patogênese da laminite, é mais provável que seja um efeito indireto da endotoxina no cório. A perturbação da hemodinâmica pode ser alcançada pela endotoxina, que por si só tem propriedades vasoativas, mas a endotoxina também tem a capacidade de liberar agentes vasoativos tais como prostaglandinas e aminas vasoativas (PASSOS et al., 2023). Boosman (1990) e Mortensen et al. (1986) foram capazes de induzir sinais leves de laminite em bovinos pela administração de endotoxina. Em seus estudos, entretanto, eles usaram doses extremamente altas de endotoxina que foram injetadas diretamente nas artérias digitais.

Embora a endotoxina tenha sido incriminada como mediadora ou mecanismo desencadeante no aparecimento da laminite equina (HOOD, 1999), o significado etiológico da endotoxemia para a síndrome laminite em bovinos ainda não foi totalmente estabelecida.

Além da liberação de LPS por morte de bactérias Gram-negativas, uma dieta rica em energia e proteína pode comprometer a saúde metabólica de bovinos por promover um perfil pró-inflamatório e predispor à laminite. Em seu estudo, Bäbler et al., (2021) observaram uma ampla gama de efeitos metabólicos da ingestão cronicamente aumentada de nutrientes (energia, amido e proteína), demonstrada por análise metabolômica. A maioria das alterações nos perfis metabólitos de touros com dietas ricas em energia e proteína foi associada a alterações negativas do metabolismo, levando estes animais a um risco metabólico aumentado para desenvolver distúrbios metabólicos inflamatórios, como laminite.

O excesso de nutrientes e a obesidade podem levar à disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e estresse de membrana e resistência à insulina, o que promove sinalização prejudicada da insulina e aumento da produção de citocinas inflamatórias (ODEGAARD et al., 2013). A inflamação influencia a atividade de muitas enzimas e a abundância de transcrições de genes do metabolismo no fígado e, portanto, afeta o metabolismo energético como um todo. Além disso, a inflamação influencia diretamente a vascularização e pode desencadear laminite através da vascularização prejudicada nos vasos sanguíneos dos cascos.

Concentrações mais altas de aminoácidos de cadeia ramificada: valina, leucina e isoleucina (BCAA) e aminoácidos aromáticos: fenilalanina, tirosina e triptofano (AAA) estão associadas a um estado inflamatório de laminite relacionado à dieta em touros de engorda da raça Holandês (BÄBLER et al., 2021). Esses aminoácidos se comportam de forma semelhante às mudanças no metabolismo de humanos obesos, indicando um papel fisiopatológico de um perfil pró-inflamatório em diferentes espécies (CARAYOL et al. 2017).

2.5.3 Resistência à insulina

A resistência à insulina é definida como um estado em que uma concentração normal de insulina possui menor capacidade em estimular a utilização de glicose nos

tecidos sensíveis à insulina. Vacas leiteiras são resistentes à insulina no final da gestação e no início da lactação. Essas adaptações são fundamentais para garantir o suprimento de glicose adequado para o útero gravídico e para a glândula mamária em lactação. Entretanto, a resistência à insulina também pode possuir causas patológicas como a obesidade, cetose e inflamação sistêmica (KOSTER et al., 2013). Isso ocorre devido a uma falha da sinalização dos receptores de insulina nas paredes celulares, prejudicando a ligação da insulina em seus receptores (CORRY; TUCK, 2001).

Diferentemente dos monogástricos, a maior parte da glicose circulante nos ruminantes se origina da gliconeogênese hepática e renal. O propionato é o AGV que atua como precursor de glicose mais importante, representando 60-74% da produção de glicose produzida no organismo e o lactato a 16 a 26% (KOSTER et al., 2013).

Dietas baseadas em grandes quantidades de concentrados proporcionam maior proliferação de bactérias amilolíticas no rúmen (MANELLA, 2003). Estas bactérias são responsáveis pela produção de lactato no rúmen, que pode ser utilizado pelo fígado para a produção de glicose (NOCEK, 1997). Porém, uma grande e/ou rápida produção de lactato pode ser prejudicial à saúde do bovino devido ao maior risco de acidose ruminal. Como a glicose não consegue passar pela membrana plasmática que envolve as células, a captação ocorre por difusão facilitada ou co-transporte. A maioria das células captam a glicose por difusão facilitada, através de moléculas transportadoras de glicose (GLUT) (KOSTER et al., 2013).

A ação metabólica da insulina é manter a homeostase da glicose no corpo e promover a utilização eficiente da glicose. A insulina estimula a captação de glicose no músculo esquelético e adipócitos e a síntese de glicogênio no músculo e no fígado, com inibição simultânea da gliconeogênese no fígado (GEOR, 2008). A nível celular, a insulina promove sua ação ligando-se ao seu receptor específico, no músculo esquelético. Isto resulta no recrutamento de GLUT4 para a superfície celular, facilitando a captação de glicose (SALTIEL, 2001).

A associação entre resistência à insulina e o desenvolvimento de laminite em equinos foi documentada pela primeira vez na década de 1980 e muitos estudos subsequentes fundamentaram uma ligação entre hiperinsulinemia e laminite (LAAT et al., 2010). Essa associação, recentemente, vem sendo mais pesquisada em ruminantes

(BÄßLER et al., 2021). Em cavalos e pôneis, assim como em humanos, a obesidade parece ser um importante fator causador da resistência à insulina (CARTER et al., 2009).

A obesidade induz um estado inflamatório crônico, e esta inflamação desempenha um papel importante na patogênese da resistência à insulina (MUOIO; NEWGARD, 2008). O excesso de nutrientes pode levar à disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e estresse de membrana e retículo endoplasmático, prejudicando a sinalização da insulina e aumentando a produção de citocinas inflamatórias (BÄßLER et al., 2021).

A sensibilidade reduzida à insulina resulta em hiperinsulinemia compensatória. A hiperinsulinemia pode desencadear laminite em cavalos, demonstrada histopatologicamente como disqueratose, aumento da apoptose e proliferação das lamelas epidérmicas no cório dos cascos. A combinação da obesidade, da desregulação da insulina e do desafio da glicose combinados são fatores de alto risco para laminite em cavalos (LAAT et al., 2010).

Palhano (2022) observou que bovinos alimentados com dieta rica em amido que desenvolveram acidose ruminal subclínica possuíam resistência à insulina e apresentaram alterações histológicas de casco compatíveis com laminite. Dessa forma, apresentaram uma teoria complementar de correlação entre dietas altamente energéticas e laminite.

Bäßler et al. (2021) constataram que a concentração de insulina foi influenciada pela dieta. No abate, o grupo que recebeu dieta com alta energia e proteína (DRE) tinha a concentração de insulina duas vezes maior que o grupo que recebeu dieta com baixa quantidade de energia e proteína (DPE). Além disso, laminite foi altamente influenciada pelo tratamento dietético, todos os animais que receberam DRE, mas nenhum dos que receberam DPE, apresentaram laminite no abate.

Estudos *in vitro* demonstraram que as lamelas apresentam alta necessidade de glicose e que a separação dermo-epidérmica ocorre quando explantes lamelares equinos são incubados na ausência de glicose. Além disso, estudos comparando os valores de glicose da circulação arterial e venosa digital relataram altos níveis de captação de glicose pelos tecidos do casco (FRENCH; POLLITT, 2004; WATTLE; POLLITT, 2004).

A laminite também foi induzida experimentalmente em pôneis e cavalos sensíveis à insulina usando infusões prolongadas de insulina para produzir hiperinsulinemia,

sugerindo que a insulina, ao contrário da resistência à insulina, pode ser responsável pela doença lamelar. Asplin et al. (2007) demonstraram que a hiperinsulinemia pode desencadear laminite em equinos, levando a alterações histológicas como disqueratose, aumento da apoptose e proliferação das lamelas epidérmicas no cório dos cascos.

Ao final de 102 dias de experimento, Palhano (2022) observou que duas dietas de confinamento fizeram com que os animais tivessem maiores níveis séricos de insulina frente ao desafio de teste de tolerância à glicose. Isto demonstra que com o maior tempo de ingestão das dietas de confinamento, a de menor densidade energética foi capaz de causar alterações metabólicas semelhantes à dieta de maior densidade energética.

Além de suas ações metabólicas, a insulina é um importante vasomediador. A principal função vascular da insulina é provavelmente a vasodilatação, conseguida através do estímulo da produção de óxido nítrico pelas células endoteliais em condições fisiológicas. Potencialmente, a vasodilatação dos vasos digitais durante a laminite hiperinsulinêmica pode aumentar a entrega de glicose e outras substâncias que potencialmente podem promover laminite (LAAT et al., 2010).

Muitas teorias sobre a patogênese da laminite hiperinsulinêmica foram propostas, incluindo distúrbios metabólicos e vasculares, processos inflamatórios e degradação enzimática, e é provável que mais de uma dessas teorias desempenhe algum papel no processo da doença. Na verdade, a maioria das teorias individuais pode estar inter-relacionada até certo ponto, mas a contribuição exata e a importância destes processos separados continuam difíceis de desvendar. São necessários mais trabalhos sobre a relação de distúrbios metabólicos, como a resistência à insulina, e os quadros de laminite em ruminantes (BÄßLER et al., 2021; PALHANO, 2022).

2.6 Fatores predisponentes para laminite e lesões do estojo córneo

2.6.1 Tipos de piso

Além de fatores relacionados aos animais, instalações e fatores ambientais também precisam ser considerados. A superfície do piso é reconhecida por exercer efeito direto na compressibilidade ou efeitos indiretos relacionados à abrasividade nos cascos (PASSOS et al., 2023).

As instalações têm um papel muito importante na saúde dos cascos, predispondo-os às lesões do estojo córneo. Nilsson (1966) descreveu uma forma de laminite por

sobrecarga em novilhas recentemente introduzidas sobre o piso de concreto. Bergsten (1988) encontrou uma correlação positiva entre laminite e piso de concreto.

Campeneere et al. (2002) observaram que casos de laminite foram associadas ao alojamento dos animais, com maior pontuação para laminite subclínica para touros confinados em galpões fechados do que touros alojados em galpões abertos. Quando as instalações e o material da cama não são ideais, o gado optará por passar mais tempo em pé, conseqüentemente afetando negativamente os cascos (BICALHO; OIKONOMOU, 2013)

Ao realizar histologia de cascos de animais submetidos a pisos diferentes, Lendner et al. (2005) observaram que animais submetidos a pisos mais duros apresentavam menor diâmetro dos túbulos do estojo córneo e menor proporção entre córtex e medula, concluindo que o estojo córneo possui maior qualidade e resistência a influências mecânicas, químicas e microbianas quando mantido sobre pisos macios.

Pisos de concreto proporcionam uma distribuição de peso menos equilibrada entre as unhas mediais e laterais do que nos pisos de borracha. A pressão ocorre principalmente na parte plantar e abaxial na unha lateral, predispondo essa região a lesões (OEHME et al. 2018).

2.6.2 Escore de condição corporal (ECC)

O ECC influencia diretamente na saúde dos cacos e na formação de lesões do estojo córneo. A espessura do coxim digital está relacionada com a mobilização de tecido adiposo. Quando o animal passa por situação em que precisa mobilizar o tecido adiposo para a obtenção de energia, o tecido do coxim digital também é mobilizado, diminuindo sua espessura e a capacidade de amortecer impactos. Logo, quando o animal possui baixo ECC, possui também baixa reserva energética, menor constituição do tecido adiposo e menor espessura do coxim digital (BICALHO; MACHADO; CAIXETA, 2009; BICALHO; OIKONOMOU, 2013).

As perdas na condição corporal foram associadas negativamente à espessura do coxim digital, diminuindo a capacidade de dissipação de força, assim, aumentando as lesões dos cascos (BICALHO et al., 2009). Após o parto, a espessura do coxim digital é reduzida até os 120 dias, quando apresenta a sua menor espessura. Esse tempo

corresponde com o período de maior mobilização de reservas energéticas da vaca de leite e também é o período com maior ocorrência de lesões podais (CASAGRANDE, 2013).

2.6.3 Manejo nutricional e alimentar

Os principais nutrientes necessários para a queratinização são principalmente aminoácidos sulfurados (cisteína, histidina e metionina), ácidos graxos, minerais, em especial o cálcio e zinco e vitaminas, em especial biotina. O manejo alimentar, incluindo espaço de cocho, mudança de dietas, principalmente durante o período de transição, a quantidade de proteína, carboidratos fibrosos e não fibrosos e tamanho de fibra também influenciam diretamente sobre os cascos dos animais.

Os carboidratos são o principal nutriente responsável pela formação de laminite. Com a intensificação dos sistemas produtivos, tanto de corte como de leite, os animais passaram a receber maiores quantidades de carboidratos facilmente fermentáveis para suprir a alta demanda energética. Essa dieta rica em grãos é responsável por causar acidose ruminal subclínica, fazendo com que o pH ruminal fique inferior a 5,5 por períodos prolongados. Isso acontece principalmente em animais que não são previamente adaptados à dieta e passam por mudanças súbitas na alimentação (VERMUNT; GREENOUGH, 1994).

A mudança de pH ruminal também é acompanhada por mudança na microbiota ruminal, fazendo com que as bactérias Gram-positivas (produtoras de ácido lático) se sobreponham sobre as bactérias Gram-negativas. O lactato e as toxinas produzidas por esses microrganismos são absorvidos pela circulação e chegam ao cório, causando lesão endotelial e consequente laminite. Dietas ricas em concentrados também aumentam as expressões de interleucinas e fator de necrose tumoral nas lamelas dos cascos, influenciando a migração de células de defesa e destruição lamelar (LANGOVA et al. 2020).

A relação concentrado:volumoso também apresenta influência na saúde dos cascos. Fibra efetiva é essencial para manter o equilíbrio ruminal, evitando que haja quedas de pH e desequilíbrio da microbiota do rúmen. Pelo menos um terço da ingestão total de matéria seca de uma vaca deve consistir em forragem com boa qualidade para garantir o bom funcionamento do rúmen (GREENOUGH, 1985). Uma partícula de

comprimento adequado também é necessária para garantir ruminação e fluxo de saliva para o rúmen. Vermunt (1990) sugere o comprimento da fibra seja de 2,5 cm ou mais.

Dois estudos que compararam dietas com relação concentrado:volumoso de 60:40 com dietas com quantidades menores de concentrado (50:50 e 40:60), demonstraram aumento na incidência de úlceras de sola, aumento do escore de claudicação, aumento do número e da duração dos cascos de claudicação nas dietas de maiores teores de concentrado (LIVESEY; FLEMING, 1984; MANSON e LEAVER, 1989).

Altos níveis de proteínas também interferem negativamente na saúde dos cascos. Em seu estudo, Manson e Leaver (1989) compararam duas dietas com diferentes níveis de proteína, uma com 160 g/kg de matéria seca e a outra 200 g/kg de matéria seca. A dieta com maiores teores de proteína resultou em maior duração e mais casos de claudicação. A explicação para isso pode se basear na ação da histamina produzida a partir da histidina ou pela ação da amônia, componentes resultantes da digestão de proteína. A histidina seria descarboxilada pela bactéria *Allisonella histaminiformans* em pH baixo, produzindo histamina, que por sua vez se acumularia no trato gastrointestinal e poderia provocar alterações circulatórias e laminite (GARNER; FLINT; RUSSEL, 2002). A amônia possui um efeito tóxico e altas concentrações de amônia ou ureia no sangue podem danificar lamelas sensíveis e cório do casco. Além disso, altos níveis de amônia podem favorecer a mudanças no pH do rúmen (LANGOVA et al. 2020).

Baixos níveis de proteínas são mais prejudiciais que altos níveis. O suprimento proteico na dieta dos animais é primordial para que a produção e deposição de queratina sejam adequadas, produzindo um casco de qualidade. Os aminoácidos sulfurados, cisteína, histidina e metionina são essenciais para que haja a formação das pontes dissulfeto entre os filamentos de queratina que ocorre no final do processo de queratinização (TOMLINSON; MULLING; FAKLER, 2004).

Erosões de talões podem ser predispostas por deficiência de aminoácidos sulfurados, pois esses nutrientes são responsáveis pela formação do envelope celular, também conhecido como banda marginal, que protege o casco da ação de enzimas proteolíticas (MULLING et al. 1999).

Os minerais também exercem influência sobre os cascos. Eles participam de praticamente todos os processos que compõem a queratinização, fazendo parte de enzimas essenciais. A quantidade de minerais nos alimentos varia muito e sua

suplementação como sal é sempre indicada. O cálcio desempenha um papel fundamental no processo de queratinização por estar envolvido no processo de diferenciação terminal e morte do queratinócitos. O cálcio é necessário para a ativação da transglutaminase epidermal, enzima que realiza as ligações transversais das fibras de queratina, formando o envelope celular (MULLING et al. 1999).

O excesso de fósforo na dieta leva a um desequilíbrio da relação Ca:P, excreção de maiores níveis de Ca e consequente hipocalcemia, com prejuízo para a formação do tecido cornificado pelo importante papel exercido pelo Ca. A deficiência de fósforo é comum no Brasil devido às características do solo pobre desse mineral. Animais com deficiência de fósforo possuem mineralização inadequada de ossos e dentes e podem ser observadas fraturas, relutância em se locomover, apetite depravado, com animais comendo terra, lambendo rochas e roendo ossos, o que pode levar até mesmo à ocorrência de botulismo (LEAN et al., 2013).

O zinco atua em como cofator de enzimas que aumentam a taxa de formação do tecido epitelial, garantindo a integridade do casco e acelerando a cura de lesões. O cobre possui uma gama enorme de funções no organismo, atuando, principalmente, como catalizador enzimático. Ele participa do processo de respiração celular, no transporte de ferro, em ação antioxidante, na preservação da integridade celular e formação do colágeno, elastina e queratina (NCR, 2016).

O manganês está presente em enzimas necessárias para a formação da cartilagem e dos ossos como a galactotransferase e a glicosiltransferase, vitais para a produção de mucopolissacarídeos e glicoproteínas que compõe a cartilagem e os ossos. Níveis adequados de manganês auxiliam na formação adequada dos membros e sua deficiência acarreta problemas esqueléticos, como membros encurtados ou deformados e encurtamento de tendões, além de fraco desempenho no crescimento e reprodução (NRC, 2016).

O selênio tem participação na enzima glutathiona peroxidase, com importante papel antioxidante. Sua deficiência causa degeneração muscular conhecida como doença do músculo branco. Outros sinais são crescimento abaixo do ideal, queda da produção de leite, retenção de placenta, diarreia e baixa fertilidade (NRC, 2016; LEAN et al., 2013).

A biotina é a vitamina mais importante no processo de queratinização por participar tanto da produção de queratina como na síntese de lipídeos para a formação da

substância semelhante ao cimento (TOMLINSON MULLING; FAKLER, 2004). Mulling et al. (1999) demonstraram que em casos de deficiência de biotina existe comprometimento da adesão celular, produzindo um casco de coloração branca, frágil e quebradiço. Além do mais, foi observada alteração no estrato córneo, com o desaparecimento da estratificação entre células cornificadas e células ainda vivas.

Potzsch et al. (2003) observaram redução na prevalência de várias lesões podais como hemorragia de sola, úlcera de sola, dermatite digital e erosão do talão, quando se suplementou biotina na dieta dos bovinos. Os resultados mais expressivos são com relação à doença da linha branca, diminuindo a incidência em 45% com a suplementação de biotina.

2.7 Diagnóstico de laminite

2.7.1 Clínico

O diagnóstico clínico de laminite consiste na inspeção de cascos, utilização de escore de locomoção e teste de sensibilidade. Porém há limitações para esse diagnóstico clínico da laminite, Whay et al. (2002) afirmaram que para reconhecer claudicação é importante não limitar a identificação e exame apenas para aqueles indivíduos que apresentam sinais graves, pois muitos animais têm sinais mais sutis de dor nos cascos, sendo necessário um observador experiente. Em um estudo sobre percepção da claudicação, Whay et al. (2002) relataram que os produtores, identificaram menos de 25% de vacas mancas em seu rebanho.

Com o objetivo de aumentar a sensibilidade do exame de claudicação, Thoenner et al. (2004) realizaram uma preparação para o exame clínico objetivo, treinando os animais quatro semanas antes da experimentação para que eles aceitassem o manuseio sem entusiasmo. Os animais também foram submetidos à avaliação do escore de locomoção filmado para determinar o início da claudicação. Neste estudo, laminite foi definida como uma doença clínica com manifestação de sensibilidade e/ou claudicação, identificada logo após a sobrecarga de carboidratos fermentáveis.

Em seu estudo, Sprecher et al. 1997 propuseram um escore de claudicação dentro de um sistema de cinco pontos, conforme apresentado na Tabela 1. As avaliações de postura e marcha requerem um local nivelado que para fornecer um equilíbrio seguro para os animais. Na escala que vai de 1 a 5, os animais que atendem aos critérios de classificação de claudicação 4 e 5 são normalmente reconhecidos como clinicamente

mancos pelos produtores devido à sua marcha anormal. A Pontuação 2 é uma variação sutil do normal (pontuação de claudicação 1). A observação de um dorso arqueado postura em um animal em pé resulta em uma pontuação de claudicação de pelo menos 3.

Tabela 1- Escore de claudicação proposto por Sprecher et al. 1997.

Escore de claudicação	Descrição clínica	Critério de avaliação
1	Normal	A vaca fica de pé e anda com uma postura nivelada. A marcha é normal.
2	Claudicação leve	A vaca fica com uma postura nivelada, porém com dorso arqueado. Sua marcha permanece normal.
3	Claudicação moderada	A postura de dorso arqueado é evidente tanto em estação quanto em movimento. Sua marcha é afetada e possui passada curta de um ou mais membros.
4	Claudicação evidente	Uma postura de dorso arqueado é sempre evidente e a marcha é melhor descrita como um passo de cada vez. A vaca poupa um ou mais membros.
5	Claudicação severa	A vaca demonstra incapacidade ou extrema relutância em suportar peso em um ou mais membro.

Fonte: Adaptado de Sprecher et al. (1997).

Dessa forma, Sprecher et al. 1997 concluíram em seu estudo que uma pontuação média de claudicação >2 previu que uma vaca passaria por intervalos maiores desde o parto até a concepção. Ela também necessita de serviços adicionais para emprenhar e têm 8,4 vezes mais chances de descarte involuntário.

Para Sousa et al. (2020a), o padrão ouro para determinar a ocorrência de laminite foi o teste de sensibilidade do casco (teste de pressão), considerando a ocorrência de laminite quando o animal apresentou duas respostas positivas ao teste de sensibilidade na mesma unha. Esse teste pode ser realizado para detectar dor de baixo grau nos cascos

individualmente. Esse teste aumenta a acurácia, pois muitas vezes os animais possuem uma claudicação mais leve, porém responde bem no teste de sensibilidade. A probabilidade de reações falso-positivas pode ser diminuída pelo uso mais observadores alternados e pela definição estrita dos sinais necessários para uma classificação positiva (DANSCHER et al., 2009).

Para o teste de sensibilidade do casco, os membros torácicos são suspensos e uma força é aplicada em cada unha em diferentes áreas do casco. A pressão exercida é apenas para avaliar visualmente se o animal responde com fasciculações musculares ou tentativa de remover o membro. A reação é subjetivamente classificada como 0, sem reação à pressão exercida, ou 1, como presença de reação (SOUSA et al., 2020a).

A realização da palpação das artérias digitais realizada por Thoenner et al. (2004) na tentativa de detectar amplitudes de pulso aumentadas durante o desenvolvimento de laminite, pareciam estar altamente variáveis entre observadores e animais, e sem qualquer relação óbvia com a exposição à indução da laminite com oligofrutose. A amplitude do pulso digital foi, portanto, descartada em análises posteriores.

Três estudos (DANSCHER et al., 2010; DING et al., 2020; SOUSA et al., 2020a) observaram claudicação em 100% dos animais após 72 horas de indução da acidose. Além disso, a laminite aguda induzida, avaliada pelo teste de sensibilidade do casco, apresentou proporções variáveis de animais tratados com reação positiva, variando de 43 até 83% (THOEFNER et al., 2004) e 93% (SOUSA et al., 2020a). O tempo desde a indução da acidose até a primeira reação positiva variou de 24 (SOUSA et al., 2020a), 30 a 33 (THOEFNER et al., 2004) e até 72 horas (DANSCHER et al., 2009).

2.7.2 Histologia

Para o diagnóstico histopatológico da laminite, Sousa et al. (2020a) submetem os animais à biópsia do casco. Para isso, os animais foram contidos em decúbito lateral, anestesiados pela técnica de Bier e examinado quanto à sensibilidade do casco. O dígito que apresentou resposta dolorosa foi submetido à biópsia. A biópsia foi realizada no terço medial da superfície dorsal do casco inicialmente desgastado para baixo do estrato córneo usando uma ferramenta rotativa do tipo micro-retificador (Dremel 4000fi, Robert Bosch Tool Corporation, Mt. Prospect, IL, EUA) até que o tecido mole fosse perceptível através da palpação com uma agulha hipodérmica. Em seguida, foi utilizado um *punch* de 7 mm

para retirada do fragmento de tecido, que foi armazenado em solução de formalina a 10%. O fragmento de tecido foi submetido ao exame histológico de rotina técnica e corados com hematoxilina e eosina (HE) e Periodic acid-Schiff (PAS).

Na histologia do casco de bovinos, pode-se avaliar a presença de congestão (vasos dilatados com sangue), hemorragia (presença de hemácias no espaço extravascular) e infiltrado inflamatório (presença de células inflamatórias no interstício, perivascular ou intravascular) na derme de diferentes regiões do casco, como regiões solear, axial e dorsal. Para isso, pode-se atribuir escores de acordo com a intensidade e frequência das lesões encontradas, conforme proposto por Mendes (2010). Pode-se também avaliar a morfologia das células epidermais e a integridade da membrana basal.

As principais características morfológicas associadas à laminite clínica aguda induzida por oligofrutose encontradas por Thoenes et al (2005) foram estiramento das lamelas, edema dérmico, hemorragia, alterações na morfologia das células basais, presença de glóbulos brancos na derme e sinais de descolamento da membrana basal. As alterações estão mostradas na Figura 5.

No trabalho de Sousa et al. (2020a), a análise histológica confirmou a ocorrência de laminite caracterizada por dilatação dos vasos linfáticos devido a edema dérmico, vacuolização de células epidérmicas, degeneração e necrose epidérmica, além de descolamento de lamelas dérmicas e epidérmicas, ondulação da membrana basal, proliferação capilar e infiltrado linfocitário moderado.

As mudanças mais significativas na histologia do casco encontradas por Palhano (2022) após submeter bovinos a dietas com alto teor de amido foram as reduções no comprimento e largura da lamela epidermal. As dietas de confinamento foram capazes de reduzir a largura da lamela epidermal, tanto no membro torácico, quanto no membro pélvico, demonstrando que os cascos foram afetados de forma sistêmica. Nesse trabalho também foi observada uma área de paraqueratose na histologia dos cascos de animais submetidos a dietas de alto grão. Essa área normalmente não existe em animais saudáveis, que não possuem processos de laminite. O aumento desta paraqueratose faz com que o tecido laminar não esteja aderido ao estojo córneo do casco, provavelmente deixando o tecido menos estável. Sendo assim, a dieta do grupo de alto grão fez com que o tecido laminar dos cascos dos animais fosse menos estável. Além disso, a paraqueratose indica

o desaparecimento do eixo queratinizado nas lamelas epidérmicas dos animais (PALHANO, 2022).

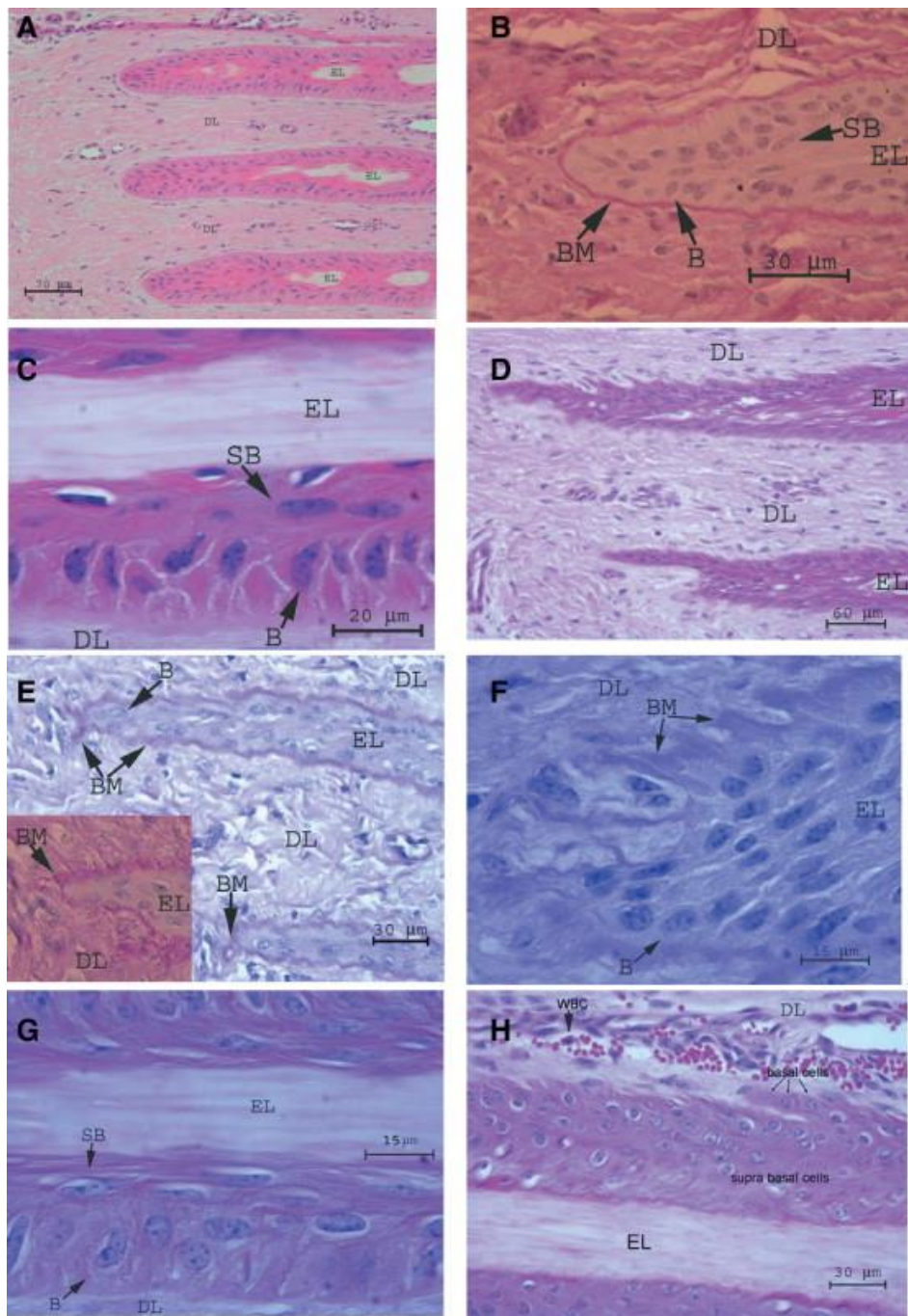


Figura 5 - Seções transversais da camada lamelar de novilhas controle (A, B e C) e novilhas que receberam oligofrutose (D, E, F, G e H). B = células basais, SB = células suprabasais, BM = membrana basal, DL = lamelas dérmicas, EL = lamelas epidérmicas. **Fonte:** Thoenner et al. (2005).

2.7.3 Termografia

A termografia infravermelha tem sido utilizadas como novas ferramentas no diagnóstico da laminite. A termografia infravermelha é um método de avaliação não invasivo que produz uma representação pictórica da temperatura da superfície de um objeto, onde o gradiente de cor reflete diferenças no calor emitido. Tem sido utilizado para diversos fins como método não invasivo de monitoramento de animais, inclusive como diagnóstico de laminite (MCMANUS et al. 2016). O calor é um dos sinais cardinais da inflamação e seu aumento é consequência do aumento do fluxo sanguíneo na área afetada. Portanto, monitorar as mudanças de temperatura em áreas, como a região coronária, pode auxiliar na detecção de inflamação em desenvolvimento (STOCK; COETZEE, 2015).

Sousa et al (2020b) testaram o uso de termografia como um teste complementar para o diagnóstico de laminite. Foi utilizada uma câmera termográfica Flir Systems[®] (modelo T620, Estocolmo, Suécia), com detector infravermelho de alta definição de 640×480 pixels, capaz de capturar diferenças de temperatura de até 0,2°C. A câmera foi apontada para o espaço interdigital do membro avaliado a uma distância de 1 m, e uma fotografia foi obtida no sentido palmar-dorsal. A temperatura de cada dígito foi determinada delimitando-se um retângulo que cobria uma porção do casco, faixa coronária e pele, sendo determinada a temperatura média da área total, conforme mostrada na Figura 6.

Considerando o valor de corte de 30°C para termografia de dígitos anteriores dos membros, a termografia infravermelha mostrou sensibilidade de 96 %, especificidade de 63 % e precisão de 75 % (SOUSA et al. 2020b).

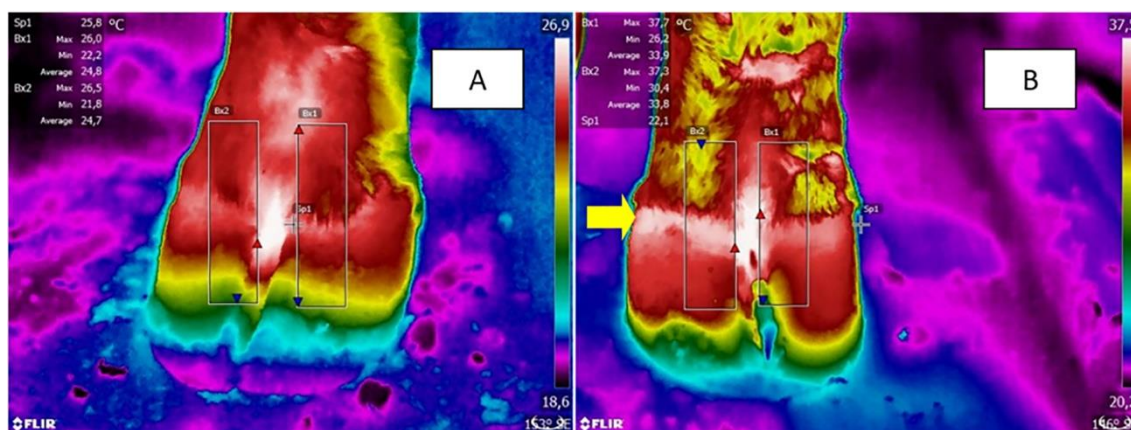


Figura 6 - Termografia infravermelha do membro torácico esquerdo no início do estudo (A) e após laminite provocada experimentalmente (B). A área branca indicada pela seta amarela na região da banda coronariana indica área de maior temperatura. **Fonte:** Sousa et al. (2020b).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Extremos fisiológicos e biomecânicos podem desencadear importantes doenças dos bovinos como, por exemplo, as enfermidades digitais. As doenças digitais como a laminite podem refletir um organismo debilitado, mesmo com o animal atendendo às expectativas de produtividade.

Muitos fatores podem predispor ao aparecimento de laminite e outras lesões do estajo córneo, como tipos de piso, escore de condição corporal dos animais e o manejo alimentar e nutricional dos rebanhos. É necessário sempre buscar que os bovinos vivam em ambientes favoráveis para a sua sanidade, principalmente com nutrição balanceada, com níveis adequados de proteínas e carboidratos, suplementação mineral e com correta proporção entre volumoso e concentrado. Além disso é importante observar que que tipo de piso os animais se mantem a maior parte do tempo, a fim de evitar lesões traumáticas nos casos. Ao ter uma maior atenção à saúde dos cascos dos animais, o setor pecuário evita inúmeros prejuízos, além de garantir o bem-estar animal.

O mecanismo subjacente ao modo como a acidose ruminal danifica o tecido lamelar não é totalmente compreendido. A teoria que envolve a liberação de endotoxinas ainda precisa ser mais estudada. Embora já se saiba que endotoxinas como o LPS são liberadas da parede de bactérias Gram-negativas, ainda há dúvidas sobre a gravidade da acidose (aguda ou subclínica) necessária para desencadear esses efeitos vasoativos.

Novas teorias para explicar a laminite vêm sendo propostas, a partir de estudos da doença em equinos. A expansão deste conhecimento para a espécie bovina pode contribuir para o entendimento da fisiopatologia da laminite, como é o caso da laminite hiperinsulinêmica. Essa teoria de associação de dietas altamente energética, resistência à insulina e laminite parece ser promissora, pois estudos recentes mostram a associação entre esses fatores.

São necessários novos estudos controlados que possam caracterizar cronologicamente os achados histopatológicos, hemodinâmicos e os aspectos clínicos da laminite para melhorar a compreensão da patogênese da laminite.

REFERÊNCIAS

ABUTARBUSH, S. M. Bovine Laminitis and Lameness—A Hands-on Approach. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 52, n. 1, p. 73, 2011.

ASPLIN, K. E. et al. Induction of laminitis by prolonged hyperinsulinaemia in clinically normal ponies. **The veterinary journal**, v. 174, n. 3, p. 530-535, 2007.

BÄßLER, S. C. et al. Association between alterations in plasma metabolome profiles and laminitis in intensively finished Holstein bulls in a randomized controlled study. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 12735, 2021.

BARBOSA, A. A. et al. Prepartum lameness on subsequent lactation in Holstein dairy cows. **Ciência Rural**, v. 50, 2020a.

BARBOSA, A. A. et al. Clinical, hematological and histopathological aspects of experimental induction of laminitis in cattle through lipopolysaccharide infusion. **Ciência Rural**, v. 50, 2020b.

BERGSTEN, C. Sole bruising as indicator of laminitis in cattle. A field study. In: **Proceedings of the XVth World Buiatrics Congress**. 1988. p. 1072-1076.

BERGSTEN, C. Causes, risk factors, and prevention of laminitis and related claw lesions. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 44, n. 1, p. 1-10, 2003.

BICALHO, R. C.; MACHADO, V. S.; CAIXETA, L. S. Lameness in dairy cattle: A debilitating disease or a disease of debilitated cattle? A cross-sectional study of lameness prevalence and thickness of the digital cushion. **Journal of dairy science**, v. 92, n. 7, p. 3175-3184, 2009.

BICALHO, R. C.; OIKONOMOU, G.. Control and prevention of lameness associated with claw lesions in dairy cows. **Livestock Science**, v. 156, n. 1-3, p. 96-105, 2013.

BOOSMAN, R.; NEMETH, F.; GRUYS, E. Bovine laminitis: clinical aspects, pathology and pathogenesis with reference to acute equine laminitis. **Veterinary Quarterly**, v. 13, n. 3, p. 163-171, 1991.

CAMPENEERE, S. de et al. The effect of physical structure in maize silage-based diets for beef bulls. **Journal of animal physiology and animal nutrition**, v. 86, n. 5-6, p. 174-184, 2002.

CARAYOL, Marion et al. Blood metabolic signatures of body mass index: a targeted metabolomics study in the EPIC cohort. **Journal of proteome research**, v. 16, n. 9, p. 3137-3146, 2017.

CARTER, Rebecca A. et al. Apparent adiposity assessed by standardised scoring systems and morphometric measurements in horses and ponies. **The Veterinary Journal**, v. 179, n. 2, p. 204-210, 2009.

CASAGRANDE, F. P. *Perfil metabólico e mineral de vacas no período peri-parto: qualidade e conformação dos cascos*. 125f. Tese (Doutorado) – Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2013.

CORRY, Dalila B.; TUCK, Michael L. Selective aspects of the insulin resistance syndrome. **Current opinion in nephrology and hypertension**, v. 10, n. 4, p. 507-514, 2001.

DANSCHER, A. M. et al. Oligofructose overload induces lameness in cattle. **Journal of dairy science**, v. 92, n. 2, p. 607-616, 2009.

DANSCHER, A. M.; TOELBOELL, T. H.; WATTLE, O. Biomechanics and histology of bovine claw suspensory tissue in early acute laminitis. **Journal of dairy science**, v. 93, n. 1, p. 53-62, 2010.

DING, Jiafeng et al. Gene Expression of Metalloproteinases and Endogenous Inhibitors in the Lamellae of Dairy Heifers With Oligofructose-Induced Laminitis. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 7, p. 597827, 2020.

DONOVAN, G. A. et al. Influence of transition diets on occurrence of subclinical laminitis in Holstein dairy cows. **Journal of dairy science**, v. 87, n. 1, p. 73-84, 2004.

DOUGHERTY, R. W. et al. Preliminary study of appearance of endotoxin in circulatory system of sheep and cattle after induced grain engorgement. **American Journal of Veterinary Research**, v. 36, n. 6, p. 831-832, 1975.

DYCE, Keith M. **Tratado de anatomia veterinária**. Elsevier Brasil, 2004.

EGGER-DANNER, C. et al. ICAR claw health atlas. **ICAR Technical Series**, v. 18, 2015.

ENEMARK, Jörg MD. The monitoring, prevention and treatment of sub-acute ruminal acidosis (SARA): A review. **The veterinary journal**, v. 176, n. 1, p. 32-43, 2008.

FERREIRA, P.M. Enfermidades podais em rebanho leiteiro confinado. 2003. 79f. Tese (Doutorado em Ciência Animal) - Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

FERREIRA, P. M. et al. Afecções do sistema locomotor dos bovinos. **II Simpósio Mineiro de Buiatria**, v. 6, p. 1-26, 2005.

FLOR, E.; TADICH, N. Claudicaciones en vacas de rebaños lecheros grandes y pequeños del sur de Chile. **Archivos de medicina veterinaria**, v. 40, n. 2, p. 125-134, 2008.

FRENCH, K. R.; POLLITT, C. C. Equine laminitis: glucose deprivation and MMP activation induce dermo-epidermal separation in vitro. **Equine veterinary journal**, v. 36, n. 3, p. 261-266, 2004.

GARNER, M. R.; FLINT, J.F.; RUSSELL, J. B. *Allisonella histaminiformans* gen. nov., sp. nov.: A novel bacterium that produces histamine, utilizes histidine as its sole energy source, and could play a role in bovine and equine laminitis. **Systematic and applied microbiology**, v. 25, n. 4, p. 498-506, 2002.

GEOR, R. J. Metabolic Predispositions to Laminitis in Horses and Ponies: Obesity, Insulin Resistance and Metabolic Syndromes. *Journal of Equine Veterinary Science*, v. 28, n. 12, p. 753–759, 2008.

GREENOUGH, P. R. The sub clinical laminitis syndrome. **The Bovine Practitioner**, p. 144-149, 1985.

GREENOUGH, P.R. **Bovine laminitis and lameness: a hands on approach**. Elsevier Health Sciences, 2007.

GUO, J. et al. Characterization of the bacterial community of rumen in dairy cows with laminitis. **Genes**, v. 12, n. 12, p. 1996, 2021.

HOOD, D. M. Laminitis in the horse. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 15, n. 2, p. 287-294, 1999.

KÖNIG, H. E.; LIEBICH, H.G. **Anatomia dos Animais Domésticos:- Texto e Atlas Colorido**. Artmed Editora, 2021.

KOSTER, J. D.; OPSOMER, G. Insulin resistance in dairy cows. **Veterinary Clinics: Food Animal Practice**, v. 29, n. 2, p. 299-322, 2013.

LAAT, M. A. et al. Hyperinsulinemic laminitis. **Veterinary Clinics: Equine Practice**, v. 26, n. 2, p. 257-264, 2010.

LANGOVA, L. et al. Impact of nutrients on the hoof health in cattle. **Animals**, v. 10, n. 10, p. 1824, 2020.

LEAN, I. J. et al. Impact of nutrition on lameness and claw health in cattle. **Livestock Science**, v. 156, n. 1-3, p. 71-87, 2013.

LENDNER, G. et al. Effect of Flooring Systems on Microarchitecture of the Bovine Hoof Horn. **Anatomia, Histologia, Embryologia**, v. 34, p. 29-30, 2005.

LISCHER, Ch J. et al. Suspensory structures and supporting tissues of the third phalanx of cows and their relevance to the development of typical sole ulcers (Rusterholz ulcers). **Veterinary Record**, v. 151, n. 23, p. 694-698, 2002.

LIVESEY, C. T.; FLEMING, F. L. Nutritional influences on laminitis, sole ulcer and bruised sole in Friesian cows. **The Veterinary Record**, v. 114, n. 21, p. 510-512, 1984.

MANELLA, M. D. Q.; LOURENÇO, A. J.; LEME, P. R. Recria de bovinos Nelore em pastos de *Brachiaria brizantha* com suplementação protéica ou com acesso a banco de proteína de *Leucaena leucocephala*. Características de fermentação ruminal. *Revista Brasileira de Zootecnia*, v. 32, n. 4, p. 1002–1012, 2003.

MANSON, F. J.; LEAVER, J. D. The effect of concentrate: silage ratio and of hoof trimming on lameness in dairy cattle. **Animal Science**, v. 49, n. 1, p. 15-22, 1989.

MENDES, H. M. F. Lesões na junção derme-epiderme do casco de vacas de aptidão leiteira de descarte com e sem sinais clínicos de laminite. 2010. Tese (Mestrado em Ciência Animal) - Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

- MCMANUS, Concepta et al. Infrared thermography in animal production: An overview. **Computers and Electronics in Agriculture**, v. 123, p. 10-16, 2016.
- MORRIS, M. J. et al. Influence of lameness on follicular growth, ovulation, reproductive hormone concentrations and estrus behavior in dairy cows. **Theriogenology**, v. 76, n. 4, p. 658-668, 2011.
- MULLING, C. K. et al. How structures in bovine hoof epidermis are influenced by nutritional factors. **Anatomia, histologia, embryologia**, v. 28, n. 2, p. 103-108, 1999.
- MUOIO, D. M.; NEWGARD, C. B. Molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and β -cell failure in type 2 diabetes. **Nature reviews Molecular cell biology**, v. 9, n. 3, p. 193-205, 2008.
- NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE et al. Nutrient requirements of beef cattle. 2016.
- NRC – National Research Council. Nutrient requirements of dairy cattle. Washington, DC, USA: National Academy Press, 362 p. 2016.
- NICOLETTI, J.L.M. Manual de podologia bovina. Barueri: Manole, 2004. 126p.
- NILSSON, S. A. et al. Clinical, morphological, and experimental studies of laminitis in cattle. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 4, n. Suppl. 1, 1963.
- NILSSON, S. A. Recent opinions about cause of ulceration of the hoof in cattle. **Nord. Veterinaermed**, v. 18, p. 241-252, 1966.
- NOCEK, J. E. Bovine acidosis: Implications on laminitis. **Journal of dairy science**, v. 80, n. 5, p. 1005-1028, 1997.
- OEHME, Benjamin et al. Effect of different flooring types on pressure distribution under the bovine claw—an ex vivo study. **BMC veterinary research**, v. 14, n. 1, p. 1-9, 2018.
- ODEGAARD, Justin I.; CHAWLA, Ajay. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. **Science**, v. 339, n. 6116, p. 172-177, 2013.

PALHANO, R. L. A. et al. Alterações metabólicas e histopatológicas de tecido lamilar do casco e da mucosa ruminal em bovinos submetidos a dietas com diferentes níveis de amido. 2022. Tese (Mestrado em Ciência Animal) - Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

PASSOS, L. T. et al. Systematic review of the relationship between rumen acidosis and laminitis in cattle. **Research in Veterinary Science**, 2023.

PINTO, A. C.J; MILLEN, D. D. Nutritional recommendations and management practices adopted by feedlot cattle nutritionists: the 2016 Brazilian survey. **Canadian Journal of Animal Science**, v. 99, n. 2, p. 392-407, 2018.

POTZSCH, C. J. et al. The impact of parity and duration of biotin supplementation on white line disease lameness in dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 86, n. 8, p. 2577-2582, 2003.

RANDALL, L. V.; GREEN, M. J.; HUXLEY, J. N. Use of statistical modelling to investigate the pathogenesis of claw horn disruption lesions in dairy cattle. **The Veterinary Journal**, v. 238, p. 41-48, 2018.

SALTIEL, A. R. New Perspectives into the Molecular Pathogenesis and Treatment of Type 2 Diabetes. *Cell*, v. 104, n. 4, p. 517–529, 2001.

SOGSTAD, Å. M. et al. Prevalência de lesões em garras em bovinos leiteiros noruegueses alojados em tie-stalls e free-stalls. **Medicina Veterinária Preventiva**, v. 70, n. 3-4, pág. 191-209, 2005.

SOLANO, L. et al. Prevalence and distribution of foot lesions in dairy cattle in Alberta, Canada. **Journal of dairy science**, v. 99, n. 8, p. 6828-6841, 2016.

SOUSA, R. S. et al. Characterization of oligofructose-induced acute rumen lactic acidosis and the appearance of laminitis in zebu cattle. **Animals**, v. 10, n. 3, p. 429, 2020a.

SOUSA, R. dos S. et al. Evaluation of infrared thermography, force platform and filmed locomotion score as non-invasive diagnostic methods for acute laminitis in zebu cattle. **Plos one**, v. 15, n. 7, p. e0235549, 2020b.

- SHEARER, J.K. 2006. The transition period and lameness due to claw disorders in dairy cows. In: **North American Veterinary Conference**, 2006, Orlando, Florida. Proceedings of the North American Veterinary Conference, v. 20, Orlando, Florida.
- SHEARER, J. K.; VAN AMSTEL, Sarel R. Pathogenesis and treatment of sole ulcers and white line disease. **Veterinary Clinics: Food Animal Practice**, v. 33, n. 2, p. 283-300, 2017.
- SPRECHER, DJ et al; HOSTETLER, Douglas E.; KANEENE, J. B. A lameness scoring system that uses posture and gait to predict dairy cattle reproductive performance. **Theriogenology**, v. 47, n. 6, p. 1179-1187, 1997.
- STOCK, M. L.; COETZEE, J. F. Clinical pharmacology of analgesic drugs in cattle. **Veterinary Clinics: Food Animal Practice**, v. 31, n. 1, p. 113-138, 2015.
- THOEFNER, M. B. et al. Acute bovine laminitis: A new induction model using alimentary oligofructose overload. **Journal of dairy science**, v. 87, n. 9, p. 2932-2940, 2004.
- TOMLINSON, D. J.; MULLING, C. H.; FAKLER, T. M. Invited review: formation of keratins in the bovine claw: roles of hormones, minerals, and vitamins in functional claw integrity. **Journal of dairy science**, v. 87, n. 4, p. 797-809, 2004.
- VERMUNT, J. J. Lesions and structural characteristics of the claws of dairy heifers in two management systems. **Master's Thesis**, 1990.
- VERMUNT, J. J.; GREENOUGH, P. R. Predisposing factors of laminitis in cattle. **British Veterinary Journal**, v. 150, n. 2, p. 151-164, 1994.
- VOLEK, J. S.; FEINMAN, R. D. Carbohydrate restriction improves the features of Metabolic Syndrome. Metabolic Syndrome may be defined by the response to carbohydrate restriction. **Nutrition & metabolism**, v. 2, n. 1, p. 1-17, 2005.
- WATTLE, O.; POLLITT, C C. Lamellar metabolism. **Clinical techniques in equine practice**, v. 3, n. 1, p. 22-33, 2004.
- WHAY, H. R. et al. Farmer perception of lameness prevalence. In: **Proceedings of the 12th International Symposium on Lameness in Ruminants**. 2002. p. 355-358.

ZHAO, C. et al. Inflammatory mechanism of Rumenitis in dairy cows with subacute ruminal acidosis. **BMC Veterinary Research**, v. 14, p. 1-8, 2018.