

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ZOOTECNIA E ENGENHARIA DE ALIMENTOS

MELLORY MARTINSON MARTINS

Efeito de um composto homeopático sobre o desempenho, saúde e sistema imune de bezerras no período de aleitamento

Pirassununga

2021

MELLORY MARTINSON MARTINS

Efeito de um composto homeopático sobre o desempenho, saúde e sistema imune de bezerras no período de aleitamento.

Versão Corrigida

Dissertação apresentada à Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências do programa de pós-graduação em Zootecnia.

Área de concentração: Qualidade e Produtividade Animal

Orientador: Prof. Dr. Arlindo Saran Netto

Pirassununga

2021

Ficha catalográfica elaborada pelo
Serviço de Biblioteca e Informação, FZEA/USP,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

M527e Martins, Mellory Martinson
Efeito de um composto homeopático sobre o
desempenho, saúde e sistema imune de bezerras no
período de aleitamento / Mellory Martinson Martins ;
orientador Arlindo Saran Netto. -- Pirassununga,
2021.
50 f.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação
em Zootecnia) -- Faculdade de Zootecnia e
Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo.

1. Mochação. 2. Proteínas da fase aguda. 3.
Transferrina. 4. Ultradiluídos . I. Netto, Arlindo
Saran, orient. II. Título.

Permitida a cópia total ou parcial deste documento, desde que citada a fonte - o autor

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: Mellory Martinson Martins

Título: Efeito de um composto homeopático sobre o desempenho, saúde e sistema imune de bezerras no período de aleitamento.

Dissertação apresentada à Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências do programa de pós-graduação em Zootecnia

Área de concentração: Qualidade e Produtividade Animal.

Data aprovação: / /

Banca Examinadora

Prof. D.r: _____

Instituição: _____

Parecer: _____

Prof. D.r: _____

Instituição: _____

Parecer: _____

Prof. D.r: _____

Instituição: _____

Parecer: _____

DEDICATÓRIA

A todos os professores que escolheram dedicar a vida ao ensino e a ciência, na busca por uma sociedade melhor, por acreditarem no poder de transformação da educação, dedico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que me possibilitou e me acompanhou em toda essa jornada. A minha família, específico ao meu companheiro Anderson Yamamoto, por me apoiar em todas as fases do meu mestrado, por entender a importância da ciência e da educação em minha vida. A minha amiga/irmã Priscila, sempre com discurso acolhedor ou realista, presente em todas as fases da minha vida. Aos meus pais, Ana e Antônio e a minha tia Inês e prima Adelaide que sempre me apoiaram a seguir meus sonhos.

Ao Thiago que foi essencial para o delineamento desse projeto, o qual me propiciou grande evolução como cientista. A Iuli, por ter compartilhado suas expertises, sempre muito proativa e divertida. Ao André (Mareco), Prof. Paulo Mazza, e Thiago que me ajudaram e ensinaram a tão temida e necessária estatística, sem os quais não teria conseguido planejar analisar os dados do presente experimento, o que era uma meta e um grande desafio durante o mestrado.

A Bruna e Emanuel e a Ana, que me deram a oportunidade e de orientá-los durante as iniciações científicas, estágios e trabalho de conclusão de curso, é emocionante olhar para trás e ver o quanto aprendemos e evoluímos, e juntos fundamos a tão querida e idealizada; Liga da Bezerra Leiteira, vocês com certeza fizeram a minha pós-graduação muito mais feliz.

Aos professores que participaram da minha formação, sempre motivando ser melhor a cada dia, em especial ao meu orientador Arlindo Saran Netto, pela confiança, e oportunidade de desenvolvimento, são muitos anos trabalhando juntos, o que envolve muito respeito, cumplicidade e admiração. A Professora Janaina, da qual tenho profunda admiração. A Grace Liz Meireles Barreto Porto, por ter sido a primeira professora a me despertar ao prazer e a vontade em aprender, e o programa Jovem aprendiz Rural (SENAR).

As minhas companheiras de repúblicas e pós-graduação Naty, Mari, Bruna, Carol, Natasha, Mylena, Jessica e Messy, por todo apoio e alegrias. As minhas amigas de longa data, Amanda, Aline e Tais, Talita, Barbara, Sol, Bibi, Milena e Ju, que mesmo após todos esses anos compreendem a distância e por muitas vezes minha total ausência, mas não deixaram nossa amizade ser abalada.

Ao Grupo da Fazenda Reunidas, em específico Leopoldo Pereira e Leonardo Pereira que possibilitaram a realização da parte experimental, parceria fundamental para o desenvolvimento desse projeto. A equipe da Fazenda Reunidas, em especial o Caetano, Chiquinha, Marquinho e Luiz Felipe, obrigada por toda ajuda e aprendizados. Agradeço a cada funcionário da faculdade de Zootecnia e Engenharia de alimentos, em específico ao pessoal do Leite, João, Coelho, Andre e Valmir e Sertão.

A Didi, Isabela e Paulo Afonso, da Pousada minha Casa da acolhedora cidade Carmo do Rio Claro-MG, que realmente fizeram eu me sentir em casa durante o experimento, do qual criamos um grande laço de carinho e amizade.

A Empresa Heal, que financiou parte desse projeto de pesquisa. E a CAPES, pela concessão da bolsa de estudos.

A Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos (da qual sou complementarmente fascinada) e ao Programa de Zootecnia, por proporcionar a oportunidade de realização de um sonho. E as minhas amadas bezerras que participaram do experimento, obrigada pela oportunidade de aprender e produzir ciência.

“ A Educação não transforma o mundo. Educação muda as pessoas. Pessoas transformam o mundo ”

Paulo Freire

RESUMO

MARTINS, M. M. **Efeito de um composto homeopático sobre o desempenho, saúde e sistema imune de bezerras no período de aleitamento** 2021. 50. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2021.

A busca por terapias alternativas ao uso de antimicrobianos que possam ajudar a reduzir os índices de morbidade e mortalidade e melhorar o desempenho na fase de aleitamento de bezerras leiteiras é desejável e nesse contexto a homeopatia/ ultra diluídos podem ser uma alternativa. Esse trabalho teve como objetivo avaliar o efeito de um composto homeopático na incidência de doença, no desempenho e na resposta da fase aguda após mochação em bezerras da raça Holandês durante o aleitamento. Trinta e quatro bezerras recém-nascidas foram alojadas individualmente, com livre acesso a água e concentrado e alimentadas, em média, com 6 L/d de substituto do leite. Distribuídas em delineamento inteiramente casualizado, sendo um duplo cego controlado por placebo, alocadas em dois tratamentos: 1) Controle e 2) Suplementação de 5 ml de composto homeopático (*Sulphur*: 10^{-60} + *Viola tricolor*: 10^{-14} + *Caladium seguinum*: 10^{-30} + *Zincum oxydatum*: 10^{-30} + *Phosphorus*: 10^{-60} + *Cardus marianus*: 10^{-60} + *Colibacillinum*: 10^{-30} + *Podophyllum*: 10^{-30} + Veículo: álcool), fornecido via oral, diariamente até o desaleitamento (75 dias). O consumo de alimentos e o escore de saúde foram monitorados diariamente e as avaliações de desempenho e crescimento foram realizadas semanalmente. Amostras de sangue foram colhidas ao nascimento e a cada 21 dias, duas horas após o aleitamento da manhã, para realização de hemograma e determinação dos metabólitos sanguíneos. A mochação foi realizada aos 72 ± 12 dias quando foram coletadas amostras para análise de perfil inflamatório, hemograma e temperatura retal. O composto homeopático não diminuiu a incidência de doenças, escore fecal e não afetou o desempenho ($P > 0,05$). Para os parâmetros sanguíneos não foram observadas diferenças ($P > 0,05$), apenas tendência em relação as plaquetas ($P = 0,06$). Na mochação não foram observados efeitos de tratamento para resposta aguda, apenas efeito de tempo ($P < 0,05$). A concentração de transferrina reduziu 2 horas após o procedimento, o que pode ser indicativo de um potencial marcador para inflamação. A albumina também teve seu comportamento alterado ao longo tempo ($P < 0,05$). Dessa forma o composto homeopático não foi eficiente na diminuição da incidência de doenças, nem no aumento do desempenho, não alterando a resposta na fase aguda de bezerras durante o período de aleitamento.

Palavras chaves: Mochação; Proteínas da fase aguda; Transferrina; Ultradiluídos

ABSTRACT

MARTINS, M. M. **Effect of a homeopathic complex on growth performance, health and immune system of preweaned dairy calves.** 2021. 50 f. M.Sc. Dissertation – Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2021.

The search for therapies alternative to antimicrobials that can help to reduce morbidity and mortality rates and improve performance of dairy calves during the preweaning phase is desirable and in this context homeopathy/ultra-diluted may be an option. The aim of this study was to evaluate the effects of an ultra-diluted complex to the health, growth performance, and metabolism of dairy calves during the preweaning phase. Thirty-four newborn calves were individually housed, with free access to water and concentrate, and they were fed an average of 6 L/d of substitute of milk. For the statistics, the animals were allocated in a completely randomized design, using a double-blinded placebo-controlled and they were distributed in two treatments: (1) control and (2) Oral supplementation of 5 mL/d of ultra-diluted complex (Sulphur: 10-60 + Viola tricolor:10-14 + Caladium seguinum: 10-30 + Zincum oxydatum: 10-30 + Phosphorus: 10-60 + Cardus marianus: 10-60 + Colibacillinum: 10-30 + Podophyllum:10-30 + Vehicle: alcohol) once a day until weaning (75 days). Food consumption, fecal score and health score were monitored daily. Calves were weighed and measured weekly. Blood samples were collected at enrolment and at every 21 days until the 75th day, 2 hours after the morning milk feeding routine. The blood was tested for: hematology and albumin, total protein, albumin, globulin, glucose, blood urea nitrogen, aspartate aminotransferase, gamma-glutamyl transferase, and creatinine. The disbudding was performed at 72 ± 12 days, rectal temperature was taken and blood was collected for analysis of the acute phase and blood count. The incidence of diseases, starter feed intake, daily weight gain, and body measurements were not affected by the ultra-diluted complex supplementation. Blood parameters were also not affected, except that for platelets ($P=0,06$ tendency) in the control group was observed lower count compared to the group of the ultra-diluted complex. In the disbudding analysis, no effects of treatment were observed on the acute response, only effect of time $P < 0.05$. The transferrin concentration was reduced 2 hours after the procedure, which may be an indicative of a potential marker for inflammation after the procedure. Thus, the ultra-diluted complex was not efficient in reducing the incidence of diseases and did not affect the performance in the milk feeding phase.

Keywords: Acute phase proteins; Disbudding; Transferrin; Ultra-diluted

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
2.1 Desafios na criação de bezerras leiteiras	13
2.2 Uso de antimicrobianos na criação de bezerras e suas implicações a sociedade	16
2.3 Base da homeopatia e seu desdobramento histórico	20
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	22
3.1 Animais, intalações e manejos.....	22
3.2 Delineamento e tratamentos	23
3.3 Análise bromatológica dos alimentos.....	24
3.4 Desempenho e desenvolvimento corporal.....	25
3.5 Sanidade	26
3.6 Parâmetros sanguíneos	27
3.7 Mochação.....	27
3.8 Análise estatística	29
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
4.1 Sanidade	30
4.2 Consumo e desempenho e desenvolvimento	33
4.3 Parâmetros sanguíneos	36
4.4 Mochação e resposta a fase aguda.....	38
5 CONCLUSÃO.....	43
6 REFERÊNCIA	44

1 INTRODUÇÃO

Com a intensificação do sistema pecuário na bovinocultura de leite, os desafios aos quais as bezerras são submetidas no período de aleitamento tem aumentado, oriundos de manejos estressantes como o nascimento, transporte, mochação e advindos da exposição a patógenos que podem ocasionar: septicemia, doenças entéricas e broncopneumonias. Tantos fatores estressantes em um curto período de tempo, associado a um sistema imune em desenvolvimento da sua imunocompetência, tem ocasionado na fase de cria altas taxas de morbidade e mortalidade, que afetam negativamente a vida produtiva dessa categoria e conseqüentemente a rentabilidade das fazendas leiteiras (HULBERT; MOISÁ, 2016).

Na tentativa de diminuir os índices de mortalidade e morbidade o uso de antibióticos tem sido uma ferramenta muito explorada, tanto para o tratamento quanto na profilaxia de doenças infecciosas no sistema de produção pecuário (SMITH, 2015). Entretanto, o uso indiscriminado desses medicamentos tem sido questionado pela sociedade, por envolver riscos à saúde pública, a preocupação central está no aumento da resistência de patógenos a determinados princípios ativos (SARMAH; MEYER; BOXALL, 2006).

No sistema de produção de leite orgânico, essa preocupação é ainda mais expressiva, pois as recomendações da parte sanitária são baseadas na prevenção e em terapias alternativas, como os fitoterápicos e homeopáticos (BRASIL, 2021).

A homeopatia de base parte do princípio que é possível tratar ou prevenir doenças com soluções de determinadas substâncias extremamente diluídas, que em doses elevadas provocariam a doença em indivíduos sadios. Entretanto apesar de muitas fazendas já utilizarem a homeopatia como tratamento ou profilaxia, poucas evidências com respaldo e rigor científico estão disponíveis em animais produção (ART et al., 2009). Silva (2021), avaliou a suplementação de um composto homeopático de maneira profilática na fase de recria de novilhas holandesas, seus achados demonstraram menor incidência de doenças entéricas.

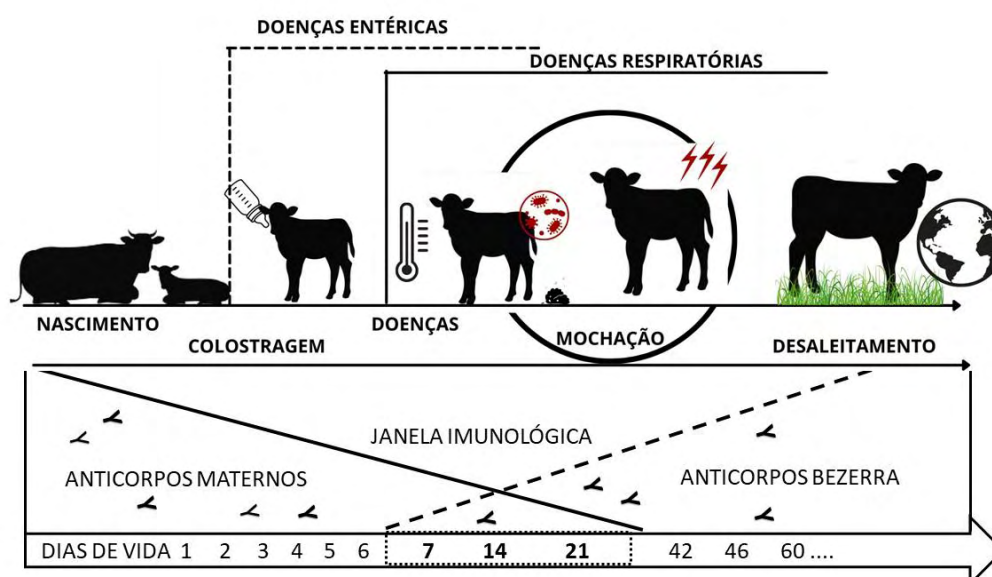
Dessa forma os estudos em homeopantias apresentam grande potencial para o desenvolvimento e validação de alternativas naturais que possam contribuir para a diminuição da taxa de morbidade e mortalidade na área de criação de bezerras. Esse estudo foi desenvolvido com o objetivo de avaliar o efeito de um composto homeopático na incidência de doença, desempenho e na reposta à fase aguda após mochação, em bezerras da raça Holandês, durante o período de aleitamento.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Desafios na criação de bezerras leiteiras

Nesse tópico serão abordados dois dos principais desafios que as bezerras são submetidas durante a fase de aleitamento: desafios sanitários e a mochação, conforme descrito por (HULBERT; MOISÁ, 2016) e representado na Figura 1.

Figura 1: Desafios do nascimento ao desaleitamento em relação ao comportamento do sistema imune em bezeros.



Fonte: Adaptado Hulbert; Moisé, (2016)

Desafio sanitário

O manejo de bezerras recém-nascidas é um grande desafio dentro do sistema de produção de leite. No Brasil, são encontradas altas taxas de morbidade e mortalidade que em sua maioria podem ser atribuídas aos seguintes fatores: septicemia, diarreias, doenças respiratórias e tristeza parasitária. Os agentes responsáveis por causarem estas doenças são comuns nos ambientes de criação desses animais, o que faz com que as bezerras estejam inevitavelmente expostas aos riscos (COELHO, 2009). E dentre as doenças que

acometem bezerras na fase de aleitamento, a diarreia e as doenças respiratórias são consideradas as mais frequentes e preocupantes.

A diarreia pode ser um distúrbio relacionado a um fator isolado (causa infecciosa) ou influenciada por diversos motivos, tais como: o ambiente, manejo incorreto, nutrição inadequada e a baixa capacidade do sistema imunológico em combater agentes patogênicos (BENESI, 1999). Quando sua ocorrência é de etiologia infecciosa as diarreias são causadas por diferentes grupos de microrganismos dos quais destacam-se a *Escherichia coli Enterotoxigênica*, *Rotavírus*, *Coronavirus* e *Cryptosporidium Parvum* (MEGANCK et al., 2014). As doenças entéricas podem ocorrer em todo período de aleitamento, mas a sua maior incidência é relatada do 1º ao 14º dia de vida (HULBERT; MOISÁ, 2016).

Em bovinos leiteiros jovens, as doenças respiratórias se manifestam mais comumente como broncopneumonias, sendo uma condição inflamatória das vias aéreas que se refere à inflamação dos bronquíolos, parênquima e pleura em decorrência da invasão pulmonar por agentes infecciosos, bacterianos e virais, transportados pelo ar (RADOSTITIS et al., 2020; CASWELL, 2014).

Tanto as doenças entéricas quanto as doenças respiratórias levam ao aumento da mortalidade e diminuição do desempenho e crescimento (PARDON et al., 2013), podendo acarretar aumento na idade ao primeiro parto, e influenciar na produtividade da primeira lactação (SVENSSON; HULTGREN, 2008). Dessa forma, devem ser praticadas ações que fomentem o aumento da taxa de sobrevivência neonatal, a redução dos índices de morbidade e mortalidade e a melhora dos índices desempenho.

Em relação a sanidade em bezerras, antes de buscar soluções adicionais a esses desafios, é de extrema relevância garantir eficiência na transferência de imunidade passiva, visto que o aumento da incidência de diarreias e broncopneumonias tem forte correlação com a falha na transferência de imunidade passiva, (WINDEYER et al., 2014). Ruminantes não realizam a transferência de imunoglobulinas para o feto durante a gestação, devido ao tipo de placenta sindesmocorial, nascendo hipogamaglobulinêmicas com imaturidade funcional e regulatória dos órgãos, e com o sistema imune adaptativo em “aprendizado”. Apesar de apresentarem todos os componentes essenciais para a montagem da resposta imune pós-natal, essa resposta inicialmente é lenta e de baixa intensidade, devido à imaturidade funcional das células do sistema imunes (BARRINGTON; PARRISH, 2001; CHASE et al., 2008; TIZARD, 2014). Por isso garantir eficiência da transferência de imunidade passiva através do fornecimento do

colostro de boa qualidade em relação a imunoglobulinas e a baixa contagem bacteriana, é de extrema importância, pois é a principal forma de proteção contra as adversidades do ambiente.

2.1.2 Mochação e a resposta a fase aguda

Seguindo no ciclo da bezerra leiteira (Figura 1) outro desafio de grande relevância que os animais são submetidos na fase de aleitamento é o procedimento de mochação. A mochação é uma prática comum na pecuária de leite que tem como objetivo diminuir o risco de acidentes entre humanos e animais e otimizar a área de alimentação (STOCK et al., 2013). Dos vários métodos disponíveis para esse procedimento, o método do ferro quente é um dos mais utilizados, o qual consiste na interrupção do crescimento do botão que dará origem ao corno através da cauterização do tecido, geralmente realizado antes dos 3 meses de idade quando o botão queratogênico não está fundido ao crânio, (KNIERIM; IRRGANG; ROTH, 2015; REEDMAN et al., 2020; USDA, 2018). Tal procedimento gera alterações comportamentais, fisiológicas e neuroendócrinas, e uma resposta ao estresse celular, que pode ser observada pelo aumento dos níveis de cortisol plasmático, taquicardia, taquipneia e inflamação, podendo persistir por semanas posteriores à lesão local (HERSKIN; NIELSEN, 2018; STOCK et al., 2013).

Após o dano tecidual, o organismo inicia uma série de respostas imune inata visando o restabelecimento da homeostase, dentre as vias de ação o fígado, sob a influência da IL-1 β , do TNF- α e especialmente da IL-6, aumenta a síntese e secreção de proteínas. Este aumento começa aproximadamente 90 minutos após a lesão ou inflamação sistêmica, retrocedendo dentro de 48 horas. Como esse aumento é associado à infecção aguda e à inflamação, essas proteínas recém-produzidas são denominadas proteínas de fase aguda (TIZARD, 2014).

As proteínas de fase aguda (APPs) desempenham diversas funções na resolução do dano ao organismo, dentre eles a eliminação de substâncias tóxicas, regulação de reações imunológicas, estímulo a respostas dirigidas a citocinas, agindo na estabilização do ambiente interno e acelerando o processo de cicatrização da lesão, além de serem importantes marcadores, principalmente quando há envolvimento de infecção e inflamação (CECILIANI et al., 2012). A concentração circulante destas proteínas, estão relacionadas à gravidade da disfunção. Dessa forma, a sua quantificação propicia, um meio de avaliar a presença e a extensão do processo inflamatório de uma forma mais

prática, visto que as concentrações de APPs são estáveis e as mensurações podem ser realizadas em amostras previamente congeladas (ECKERSALL, 2000; MAHONY et al., 2006).

APPs podem ser classificadas de acordo com a resposta quantitativa diante a um estímulo. Quando os níveis diminuem mediante a resposta a fase aguda ou são altamente utilizadas no organismo, reduzindo suas concentrações séricas, são denominadas de proteínas da fase aguda negativa, já quando os níveis séricos aumentam mediante em resposta ao dano, são classificadas como proteínas de fase aguda positivas (CECILIANI et al., 2012). Dependendo da lesão ou da doença, o comportamento e a classificação das proteínas de fase aguda podem ser diferentes (KĘSIK-MALISZEWSKA et al., 2019), assim como as proteínas de interesse variam de acordo com a espécie (TIZARD, 2009).

Em bovinos, a avaliação dos processos inflamatórios é mais difícil do que nas outras espécies, porque o sinal das doenças não é facilmente detectável e a inflamação nem sempre é acompanhada por uma leucocitose. Portanto, biomarcadores de inflamação mais precisos são úteis e o uso de proteínas da fase aguda tem ganhado notoriedade para monitorar a gravidade de uma doença, auxiliar no diagnóstico e verificar a resposta dos animais a fatores estressantes externos e internos que envolvem o processo inflamatório (RADOSTITS et al., 2020). Dentre as proteínas de fase aguda, as que apresentam maior relevância para bovinos são: haptoglobulina (Hp), amiloide A sérica (SSA) e Alfa1-glicoproteína ácida (AGP) (TIZARD, 2009). A alteração no perfil das proteínas da fase aguda citadas, podem indicar modificações na resposta à inflamação dos animais submetidos ao estresse causado pela mochação, o que pode ser um recurso para avaliar a ação do composto homeopático mediante a um desafio que desencadeia resposta na fase aguda.

2.2 Uso de antimicrobianos na criação de bezerras e suas implicações à sociedade

Devido à alta incidência de doenças na fase de aleitamento, o uso de antimicrobianos tem sido uma ferramenta muito utilizada, visando a diminuição das taxas de morbidade e mortalidade em decorrência da septicemia, diarreias e doenças respiratórias, (CONSTABLE, 2004). O uso de antimicrobianos de forma direta na criação de bezerras é geralmente ministrado com finalidade terapêutica, tendo como objetivo o tratamento da doença após manifestação clínica dos sintomas específicos relacionados à enfermidade e como medidas profiláticas que consistem no fornecimento dos

medicamentos sem a manifestação clínica, visando a prevenção da doença (CECILIA et al., 2021; IVES; RICHESON, 2015; KHACHATOURIANS, 1998).

De forma indireta, com a oferta do leite de descarte, que tem sido empregado como estratégia para o aleitamento de bezerras em fazendas leiteiras. O leite de descarte geralmente é composto por resíduos de antibióticos, advindos de tratamento de várias doenças, como mastite, metrite e terapia de vacas secas (PEREIRA et al., 2014).

Para entender melhor o cenário do uso de antimicrobianos na criação de bezerras, Walker et al., (2012) realizou uma pesquisa através de questionários enviados a fazendas do Estados Unidos, cujo um dos objetivos era entender o uso de antimicrobianos na criação de bezerras. Foram encontrados os seguintes resultados: Dos animais diagnosticados com doenças entéricas e respiratórias 73% e 82% respectivamente, foram tratados com antibióticos, 54% dos produtores reportaram utilizar antibióticos de forma profilática e não apenas de forma terapêutica. Sendo que apenas 65% das fazendas entrevistadas apresentaram protocolos de tratamentos e diagnóstico para as doenças em questão, mostrando que 35% das fazendas não tinham um padrão para diagnóstico ou controle do uso de antimicrobianos, contribuindo para o uso indiscriminado dessas substâncias.

Khachatourians, (1998) relatou que 90% dos agentes antimicrobianos empregados na pecuária são usados com a finalidade de promover a profilaxia ou como promotores de crescimento. Mesmo com o avanço dos anos, o uso de antimicrobianos para profilaxia na criação de bezerras continua presente de forma expressiva. Segundo Sawant; Sordillo; Jayarao (2005), a combinação de oxitetraciclina e neomicina foi utilizada como medida profilática, visando a prevenção de diarreia bacteriana em 70% das fazendas que participaram de um estudo na Pensilvânia.

Frequentemente, o leite com resíduos de antibióticos é ofertado para alimentar bezerros leiteiros, na tentativa de mitigar as perdas econômicas, pois o leite produzido por vacas tratadas com antimicrobianos é proibido de ser comercializado para a indústria de laticínios durante o período de tratamento e carência (BRUNTON et al., 2012; PEREIRA et al., 2014). Em propriedades brasileiras Dos santos; Bittar, (2015), apresentaram que o leite de descarte (geralmente apresenta resíduos de antibióticos) é ofertados aos animais, sendo a primeira ou segunda opção de dieta líquida.

Mediante ao exposto, é notório que os antibióticos são amplamente utilizados na criação de bezerras. Tal prática tem instigado a questionamentos, conseqüentemente a pesquisa e em relação aos impactos da utilização de antimicrobianos no crescimento,

sanidade e desempenho de bezerras e sobre o desenvolvimento de resistência bacteriana a determinados princípios ativos. Vale ressaltar que todos esses anseios são referentes ao uso indiscriminado de antimicrobianos, pois quando utilizados de forma adequada são uma ferramenta assertiva e de grande relevância para sistema de criação de bezerras (CONSTABLE, 2009).

Segundo Constable, (2004) a preocupação inicial sobre os impactos da utilização de antimicrobianos na criação de bezerras, se deu em decorrência de estudos que indicaram que a administração oral de penicilina, cloranfenicol e neomicina aumentaram a incidência de diarreia em bezerros saudáveis, prejudicando a absorção intestinal e o desempenho. CECILIA et al., (2021) demonstraram em seu estudo que o uso profilático de tulatromicina (antimicrobiano muito utilizado na fase de aleitamento) durante os primeiros dias de vida foi associado a um aumento da frequência de diarreia em bezerros, reduzindo a proporção de bactérias do gênero *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, que são associadas a saúde intestinal. Seus achados também sugerem que essa alteração no microbioma intestinal pode modular o desenvolvimento das respostas imunes inatas nos tecidos da mucosa e que pode impactar no desenvolvimento da resposta imune adaptativa, gerando respostas inflamatórias mais agressivas a agentes patogênicos causadores de diarreias.

Além dos efeitos dos antimicrobianos sobre a sanidade das bezerras leiteiras, a resistência bacteriana a determinados princípios ativos vem sendo observada há décadas após a utilização indiscriminada de antibióticos. Entretanto essa preocupação está em ascendência em relação aos impactos a saúde pública (ANGULO et al., 2004; COX; POPKEN, 2006). A resistência adquirida pelas bactérias não é problema central, mas sim como essa resistência é transferida para patógenos zoonóticos, o que gera implicações para saúde humana e animal. A resistência bacteriana ocorre através da pressão seletiva mediante ao uso de antibióticos, selecionando bactérias resistentes, podendo transferir o gene da resistência através de plasmídeos e interferons para bactérias patogênicas e não patogênicas, o que gera uma vantagem seletiva em relação ao hospedeiro, apresentando um grande potencial de ser disseminado dentro da população bacteriana (CARATTOLI et al., 2001; LEDERBERG, 1997).

Tais preocupações levaram muitos países a regular o uso desses compostos, na tentativa de diminuir o uso indiscriminado e potenciais riscos à saúde e ao meio ambiente (SARMAH; MEYER; BOXALL, 2006). A Organização Mundial da Saúde (OMS) em

2017 recomendou que os produtores e a indústria alimentar deixem de usar antibióticos rotineiramente para promover o crescimento e prevenir doenças em animais saudáveis.

2.2.1 Mudanças no perfil de consumo

A busca por alimentos mais saudáveis, a preocupação com a segurança alimentar e com o meio ambiente e o bem estar animal, estão impulsionando uma mudança no perfil de consumo. Em consequência, a demanda por produtos orgânicos tem aumentado (PADILLA BRAVO et al., 2013; PIAO et al., 2021; SARMAH; MEYER; BOXALL, 2006).

A produção de leite orgânico enfrenta grandes desafios para atender as exigências do sistema de produção orgânico. No Brasil, as recomendações da parte sanitária são baseadas na prevenção e em terapias alternativas, como os fitoterápicos e homeopáticos, sendo permitido dois tratamentos com medicamentos alopáticos durante um período de 12 meses, que devem ser notificados ao Organismo de Avaliação da Conformidade Orgânica (BRASIL, 2021, p.9). Nos Estados Unidos, o manejo sanitário no sistema orgânico tem como prioridade a utilização de vacinas e produtos biológicos conforme consta na lista de Regulamento Orgânico Nacional. Somente se as intervenções alternativas forem ineficientes é permitido o uso de medicamento sintéticos (USDA, 2020). Na Europa, no sistema de produção orgânico é recomendado o uso de fitoterápicos e homeopáticos em detrimento aos medicamentos alopáticos, desde que se mostrem eficientes na prevenção e cura de afecções (COMMISSION REGULATION, 2008).

Apesar da recomendação dos sistemas orgânicos do uso de homeopáticos em detrimento ao uso de antimicrobianos, poucas evidências científicas estão disponíveis sobre a eficácia dessas terapias alternativas. Isso dificulta a recomendação e utilização desses compostos por técnicos e produtores que tem como desafio atender as normativas vigentes que regularizam a produção de orgânicos em relação ao uso de antimicrobiano e bem estar animal conforme consta PORTARIA Nº 52, DE 15 DE MARÇO DE 2021 “ Os sistemas orgânicos de produção animal devem buscar: promover prioritariamente a saúde e o bem-estar animal em todas as fases do processo produtivo [...]”(BRASIL, 2021, p.9)

Dessa forma, é notório que tanto a produção orgânica quanto a convencional carecem de alternativas com respaldo científico para reduzir o uso de antimicrobianos visando melhores condições de bem estar animal. Dentro desse contexto, pode-se citar o

uso da homeopatia, terapia alternativa pouco estudada, como ferramenta a ser utilizada tanto na prevenção, quanto no tratamento de doenças nos sistemas de produção (ARLT et al., 2006).

2.3 Base da homeopatia e seu desdobramento histórico

A homeopatia foi introduzida por Samuel Hahnemann em 1796 e afirma-se como um método para tratar doenças com soluções de certa substância extremamente diluída, que em doses elevadas provocaria a doença em indivíduos sadios. Segundo Fontes et al. (2001), a homeopatia se fundamentaria em 4 princípios: a lei dos semelhantes, em que um semelhante tem a capacidade de curar outro; a experimentação dos remédios em seres sadios para identificar qual sua ação; a diluição do princípio ativo em um insumo inerte seguido de dinamizações; e a utilização de remédio que melhor coincida com os sintomas apresentados pelo doente.

Entretanto, tanto a teoria quanto os experimentos conduzidos com os princípios da homeopatia têm gerado grandes controvérsias e inúmeras discussões no âmbito acadêmico. Em 1988, foi publicado na Revista Nature o peculiar artigo desenvolvido pelo grupo do imunologista francês Beneviste, no qual relatou que altas diluições de anti-IgE eram capazes de promover a degranulação de basófilos assim como o próprio anti-IgE em altas concentrações, confirmando a hipótese de que a água possuía uma memória capaz de gerar tal resposta (DAVENAS et al., 1988). Este artigo causou um grande alvoroço no meio científico sobre seus achados, porém a comunidade científica cobrou por mais esclarecimentos e, mediante as pressões e questionamentos sobre a veracidade do estudo, John Maddox, o editor da revista Nature da época, foi incumbido de formar uma equipe para testar estes efeitos. Segundo Ball (2004), não foi possível repetir o experimento, mas nenhum dado contrário foi publicado a respeito.

Quase 30 anos depois, a Nature volta a publicar um artigo na área de ultra diluídos /homeopáticos, apresentando resultados favoráveis a terapia homeopática (MAGAR et al., 2018). Mas, em 2019, a Nature publica uma nota de retratação contestando os resultados apresentados (MAGAR et al., 2019).

A introdução da Homeopatia em Medicina Veterinária foi realizada pelo Veterinário alemão Wilhem Lux contemporâneo de Hahnemann (JULIAN, 1977). E desde então, o modo de uso da homeopatia vem sofrendo adaptações para ser utilizada em animais de produção. Assim, nasceu o conceito de homeopatia de população, que tem

seu fundamento em uma das afirmações de Hahnemann (1890): “Algumas doenças atacam vários indivíduos ao mesmo tempo, manifestando-se com sintomas muito semelhantes e provocados pela mesma causa (epidemicamente)”

Partindo do princípio da ocorrência de doenças coletivas que apresentam a mesma causa, recomendava-se que o tratamento ou profilaxia se fundamentasse na coleta dos sintomas representativos da população atingida, dispensando a seleção individual (um dos princípios da homeopatia de base).

Em relação à pecuária, ainda é escasso na literatura estudos que demonstram a eficácia do uso de compostos homeopáticos sobre o desempenho na pecuária leiteira, sendo que quando relatados estudos estão mais relacionados ao tratamento da mastite, metrite e infestações de ecto e endoparasitas de vacas leiteiras adultas como revisado por Mathie e Clausen (2015) e Doehring e Sundrum (2016). Dentro das novas abordagens em experimentação em homeopatia destaca-se a busca por respostas que expliquem a possível ação das soluções homeopáticas no organismo (MAGAR et al., 2018).

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Animais, instalações e manejos

Todos os procedimentos realizados com os animais, estão de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos da Universidade de São Paulo - (número do protocolo 2946311019). O estudo foi conduzido em fazenda Comercial localizada em Carmo do Rio Claro – MG, de janeiro a abril de 2019.

O experimento contou com a participação de trinta e quatro bezerras da raça Holandês (n = 34 fêmeas). Na fazenda de nascimento, os animais foram separados da mãe, pesados alojados em abrigos cobertos individuais de acordo com dias de vida (figuras 2), onde foi realizado a cura do umbigo duas vezes ao dia usando solução de iodo a 7% por três dias consecutivos até completa cicatrização.

As bezerras foram alimentadas com no mínimo 10% do seu peso vivo de colostro nas primeiras 6 horas de vida. A qualidade do colostro foi avaliada usando o refratometro de brix (Sper Scientific 300001 Refractometer, Brix: 0 -32%), apenas o colostro de alta qualidade (≥ 60 mg/L de IgG), foi ofertado para as bezerras. Quando o colostro fresco não atendia os requisitos de qualidade e/ou volume, era descongelado colostro do banco de colostro da fazenda e ofertado ao neonato. Uma amostra de sangue foi coletada da veia jugular após 48 horas da primeira alimentação e o soro dessa amostra foi analisando usando um refratometro de brix para avaliar a eficiência de transferência de imunidade passiva, a qual foi considerado com leitura no refratometro $\geq 8,4\%$ (DEELEN et al., 2014).

O alimento era fornecido em duas refeições diárias (07:00 e 16:00h). Nos 10 primeiros dias de vida os animais foram alimentados no milk bar ® (balde com bico) com 4L de leite integral por dia. Depois passaram a se alimentar no balde convencional (sem bico) com 6L por dia de substituto de leite comercial (Nattimilk BR, Auster nutrição Animal- SP) até os 70 dias quando se iniciou o processo de deslactamento, com redução de 20% por dia do total de leite ofertado até o completo deslactamento aos 75 dias.

As bezerras tiveram acesso a água e concentrado peletizado comercial (tabela 1 e 2), o qual foi fornecido no período manhã, e repostado no período da tarde, pesando-se a sobra do dia anterior, ajustando o consumo para obter o consumo diário de concentrado.

Figura 2: alojamento inicial das bezerras do nascimento ao desaleitamento



Fonte: Arquivo pessoal

A: alojamento 0-10 dias de vida; B: alojamento do 10-50 dias de vida; C: alojamento dos 50 aos 75 dias de vida

3.2 Delineamento e tratamentos

O delineamento experimental utilizado foi o inteiramente casualizado, (a diferença do primeiro nascimento até último foi de 40 dias). Os dados no dia zero do período experimental (sem o início do fornecimento dos tratamentos) foram utilizados como covariável na análise estatística (altura de cernelha). Antes dos animais serem distribuídos nos tratamentos era necessário que atendessem os seguintes requisitos: serem provenientes de partos eutócicos e apresentarem eficiência na transferência de imunidade passiva, leitura no refratômetro de brix $\geq 8,4$.

Após essa triagem as bezerras aptas a entrarem no experimento após 48 horas de nascimento, foram sorteadas e alocadas nos tratamentos:

Tratamento 1: Controle, somente com fornecimento de solução fisiológica via oral (5ml/animal/dia).

Tratamento 2: Composto homeopático via oral (5ml/animal/dia).

O composto homeopático é um suplemento homeopático, denominado de TOP VITA, desenvolvido pela empresa Real H®, Mato Grosso de Sul- MS. O qual foi preparado seguindo as especificações da Farmacopéia Homeopática Brasileira. Utilizou

-se a escala centesimal e o método hahnemaniano para as dinamizações, (BRASIL, 2011). *Sulphur*: 10^{-60} + *Viola tricolor*: 10^{-14} + *Caladium seguinum*: 10^{-30} + *Zincum oxydatum*: 10^{-30} + *Phosphorus*: 10^{-60} + *Cardus marianus*: 10^{-60} + *Colibacillinum*: 10^{-30} + *Podophyllum*: 10^{-30} álcool. O produto foi fornecido diariamente via oral com o auxílio de uma seringa. A partir do segundo dia de vida no período da manhã (7h) após o aleitamento. O estudo foi conduzido como ensaio duplo-cego, controlado por placebo, de forma que o responsável pelo diagnóstico e tratamento das bezerras acometidas por enfermidades, era cego em relação aos tratamentos.

3.3 Análise bromatológica dos alimentos

Os alimentos ofertados aos animais, (substituto de leite e concentrado) tiveram amostras colhidas a cada 15 dias durante todo o período experimental, as quais foram congeladas -20°C para as análises bromatológicas (Tabela 1 e 2). As amostras foram analisadas no Laboratório de Bromatologia do Departamento de Zootecnia – FZEA- USP.

Para determinação da matéria seca as amostras foram moídas em moinho do tipo Willey em peneira de 1 mm. Os teores de matéria seca total (105°C) (AOAC 950.15) matéria mineral (AOAC, 942.05) e extrato etéreo (AOAC 920.39) foram determinados de acordo com as metodologias descritas por AOAC (1995). O teor de proteína bruta (AOAC, 984.13) foi obtido pela multiplicação do teor de nitrogênio total por 6,25 pelo método de combustão de Dumas, conforme a AOAC (1995). Os teores de fibra detergente neutro e fibra detergente ácido foram obtidos conforme método descrito por VAN SOEST et al. (1991). A determinação de FDN foi de acordo com as adaptações descritas por MERTENS et al. (2002), usando α -amilase e sem adição de sulfito de sódio. Os carboidratos totais foram calculados conforme metodologia de SNIFFEN et al. (1992), os teores de carboidratos não-fibrosos foram calculados como proposto por HALL (2000), e os nutrientes digestíveis totais (NDT) foram calculados segundo SNIFFEN et al. (1992).

Tabela 1: Análise bromatológica do substituto de leite durante a fase de aleitamento

	Alimento
	Substituto de leite ¹
Matéria seca, %	96,46
Matéria mineral, % MS	9,69
Proteína bruta, % MS	23,78
Extrato etéreo, % MS	17,8
FDN ² , %MS	0

¹Nattimilk - Auster Nutrição Animal

²FDN (fibra em detergente neutro)

Diluído em 14% de sólidos

Tabela 2: Análise bromatológica do concentrado ofertado durante a fase de aleitamento

	Alimento
	Concentrado ¹
Matéria seca, %	89,05
Matéria mineral, % MS	6,46
Proteína bruta, % MS	26,37
Extrato etéreo, % MS	2,88
FDN, %MS	30,78
Nutrientes digestíveis totais (NDT), %MS	80,3

¹ concentrado peletizado

²FDN (fibra em detergente neutro)

3.4 Desempenho e desenvolvimento corporal

O peso foi estimado através do perímetro torácico dos animais ao nascer e semanalmente até o desaleitamento, quando foi considerado o final do período experimental (aos 75 dias). Foi utilizada uma fita biométrica contornando o perímetro torácico do animal, tal medida é correlacionada com o peso do animal. Este método foi validado por (Reis et al., 2008), os quais encontraram alta correlação entre perímetro torácico e peso corporal de bezerras e novilhas da raça Holandês (0,72 R²). Essas medidas foram usadas para calcular a média ganho diário de (GMD) durante o período de estudo (peso final - peso inicial / período em dia). Para os parâmetros de crescimento foram mensuradas semanalmente, a altura da cernelha e largura da garupa, utilizando uma régua

com escala em centímetros (hipômetro). Visando a diminuição do erro experimental, todas as medidas foram realizadas pela mesma pessoa.

3.5 Sanidade

Diariamente foram realizadas avaliações do escore de fezes de acordo com sua coloração, consistência e aspecto geral (LARSON et al., 1977), as fezes foram classificadas como (1) quando normais e firmes; (2) quando com consistência pastosa, porém com aspecto geral saudável; (3) quando com consistência líquida; (4) quando com consistência aquosa, (5) quando com consistência aquosa, presença de sangue. Foi considerado diarreia quando o escore foi igual ou superior a 3, e as bezerras foram encaminhadas para fluidoterapia para reposição hidroeletrólítica, de acordo com avaliação do responsável da sanidade do bezerreiro o qual determinava o tratamento adequado. Todas as intervenções foram anotadas assim como a dosagem de antimicrobianos e anti-inflamatórios, e o fornecimento do composto homeopático era mantido, conforme o protocolo estabelecido, associado aos medicamentos alopáticos durante os tratamentos.

Como indicador de doenças respiratórias, foram realizados escores de acordo com os procedimentos descritos por (POULSEN; MCGUIRK, 2009), usando parâmetros disponíveis no aplicativo Calf Health Scorer desenvolvido na University of Wisconsin: Secreção nasal (0= normal; 1= pequena quantidade de secreção unilateral e turva; 2= Muco bilateral, turvo ou excessivo; 3= Corrimento nasal mucopurulento); Secreção ocular (0= normal; 1= secreção leve; 2= secreção ocular bilateral moderado; 3= secreção ocular bilateral pesado); posição da orelha (0= normal; 1= batida de orelha ou agitação da cabeça; 2= ligeiro desvio unilateral ou inclinação da cabeça bilateral; 3= Inclinação grave da cabeça ou inclinação bilateral da orelha); Escore de tosse (0= Sem tosse; 1= Induzir tosse única; 2= Induzir tosse repetida ou tosse espontânea ocasional; 3=Tosse espontânea repetida); Escore de temperatura retal (0=37,8-38,2°C; 1=38,3-38,8; 2=38,9-39,4; 3>39,4)

As bezerras com o somatório de escore > 4 , foram encaminhadas, para a avaliação do responsável do bezerreiro da Fazenda, que determinava o real diagnóstico e protocolo de tratamento. O fim das doenças foi considerado com a volta aos limites fisiológicos de referência do estado clínico do animal e no caso de doenças entéricas e respiratórias foi considerado também a melhora nos escores descritos. Com os dados coletados foram analisadas a taxa de morbidade e a progressão da doença através análise qui-quadrado e análise de razão de chances, casos de reincidência não foram contabilizados.

3.6 Variáveis sanguíneas

Para os parâmetros sanguíneos foram coletadas amostras de sangue ao nascimento e a cada 21 dias até o desaleitamento, após 2 horas da alimentação matinal das bezerras. As amostras de sangue foram colhidas por punção da veia jugular, em tubo Vacutainer com EDTA. Após a coleta, os tubos foram imediatamente colocados em um refrigerador contendo gelo e transportados para um laboratório comercial (EXAME, Análises Clínicas, Carmo do Rio Claro, SP, Brasil).

A contagem de glóbulos vermelhos e leucócitos, nível de hemoglobina (Hb), (HCM; O Volume Corpuscular Médio VCM); Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM) e o hematócrito foram obtidas por meio de técnicas manuais. Os esfregaços de sangue foram examinados para identificar subtipos de leucócitos (neutrófilos (banda), neutrófilos (segmentados), linfócitos, monócitos, usando um microscópio de luz (THRALL et al., 2007).

Amostras de sangue coletadas sem anticoagulante foram centrifugadas a $2.500 \times g$ por 15 min, o soro foi armazenado em freezer (-20 C°) até a posterior análise dos parâmetros bioquímicos realizada do Laboratório Clínico – Unidade Didático Clínico Hospitalar da FZEA- USP, Pirassununga-SP. Foram analisados usando os kits da Labtest, Brasil: proteína total, ref.: (99), albumina e globulina, (Ref19), gamaglutamil-transferase (GGT; Ref.109), aspartato amino-transferase (AST; Ref 105), Creatinina, (Ref. 96), ureia, (Ref.116). Os metabólitos do sangue foram medidos usando o analisador bioquímico Mindray, BS120, China.

3.7 Mochação

Antes do procedimento de mochação foi feito uma triagem clínica por um veterinário e a avaliação dos escores de sanidade (Calf, Health Score). Os animais que apresentaram febre ou alteração nos escores de sanidade não foram submetidos ao procedimento para evitar possível interação na resposta das avaliações de proteínas de fase aguda, hemograma e temperatura.

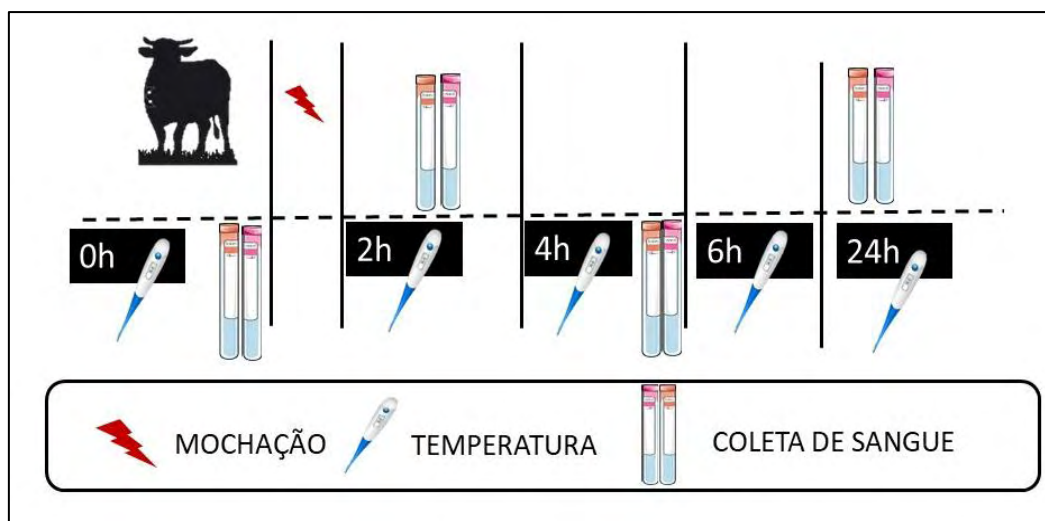
Um total de 24 bezerras (72 ± 12 dias de vida) foram moçadas, seguindo o manejo padrão realizado na Fazenda, os animais foram imobilizados, foi realizada a assepsia do botão germinativo e a retirado com um objeto cortante, cauterizando com ferro quente, em seguida foi aplicado pasta cicatrizante e um larvicida a base de Chlorfenvinphos, cipermetrina e sulfadiazina de prata.

Após o procedimento, amostras de sangue foram coletadas, por punção da veia jugular, as quais foram armazenados em tubos vacuolizados com anticoagulante para análise de hemograma, sendo coletadas amostras em tubos com ativador de coágulo, centrifugadas a $2000 \times g$ por 15 minutos, identificados, e armazenados a -20°C , para análise do perfil inflamatório (proteínas da fase aguda): Imunoglobulina A (IgA), Ceruloplasmina, Transferrina, Albumina, Haptoglobina (Hp), Glicoproteínas (Alfa1-antitripsina e Alfa1-glicoproteína ácida) e Imunoglobulina G.

A determinação da proteína sérica total foi realizada pelo método do biureto. A separação das frações proteicas foi realizada utilizando eletroforese em gel de acrilamida contendo dodecil sulfato de sódio (SDSPAGE), conforme técnica descrita por LAEMMLI (1970). Após fracionamento o gel foi submetido a coloração, durante 10 minutos, em solução de azul de coomassie, constituída por 50,0% metanol, 40,0% de água, 9,75% de ácido acético glacial e 0,25% de azul de coomassie. Em seguida o gel foi colocado em solução de ácido acético a 7,0% para retirada do excesso de corante, até que as frações proteicas apresentassem nítidas. As concentrações dessas proteínas foram determinadas em densitometria computadorizado. Como referência foi usada solução marcadora com pesos moleculares 29.000, 45.000, 66.000, 97.400, 116.000 e 205.000 daltons (Da), além das proteínas purificada: de Imunoglobulina A (IgA), Ceruloplasmina, Transferrina, Albumina, Haptoglobina (Hp), Glicoproteínas (Alfa1-antitripsina e Alfa1-glicoproteína ácida) e Imunoglobulina G.

As coletas de sangue para hemograma e proteínas da fase aguda e temperatura retal, foram realizadas nos seguintes tempos: 0h (antes da moçada); 2h após moçada; 4 horas após moçada; 6 horas e as 24 horas após moçada (Figura 4).

Figura 3: Coletas durante a mochação de bezerras suplementadas ou não com composto homeopático.



Fonte: Própria autoria

3. 8 Análise estatística

O delineamento experimental utilizado foi o inteiramente casualizado. Os dados de desempenho, metabólitos sanguíneos, hemograma e proteínas da fase aguda foram analisados como medidas repetidas no tempo usando o procedimento MIXED do pacote estatístico SAS (Institute Inc., Cary, NC), versão 9.4 para modelos mistos, com semanas como medidas repetidas. Previamente às análises, a normalidade dos resíduos foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk pelo comando SAS PROC UNIVARIATE. Dados com resíduos estudentizados maiores que +3 ou menores que -3 foram consideradas "outliers" e excluídas das análises. A homogeneidade das variâncias foi comparada pelo teste de Levene. O modelo incluiu como efeitos fixos os efeitos do tratamento, semana (idade dos animais) e a interação do tratamento e tempo (semanas). O modelo incluiu o tratamento como um efeito fixo. $Y_{ijk} = \mu + T_i + S_k + TS_{ik} + E_{ijk}$ no qual, Y_{ijk} = variável de resposta; μ = média geral; T_i = efeito do tratamento (suplementação composto homeopático); S_k = efeito da idade dos animais (semana de coleta de dados por amostra); TS_{ik} = interação entre efeito do tratamento e idade; e E_{ijk} = efeito devido ao acaso (residual). Para dados que foram agrupados para criar uma única medida, GMD, foi utilizado PROC MIXED do pacote estatístico SAS (versão 5.0, SAS Institute Inc.) foi usado de acordo com o modelo $Y_{ij} = \mu + T_i + E_{ij}$, onde Y_{ij} = variável de resposta; μ =

média geral; T_i = efeito do tratamento (suplementação composto homeopático); e E_{ij} = efeito do acaso (residual).

Os dados com distribuição binominal (incidência de doenças), foram analisados usando as funções qui-quadrado e ANOVA do SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC). A razão de chances, foi analisada por regressão logística pelo procedimento GLIMMIX do programa SAS com a função “odds ratio” com o animal sendo a unidade experimental. Para todas as análises a significância foi declarada quando $P \leq 0,05$ e tendência de $P \geq 0,05$ a 0,10.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

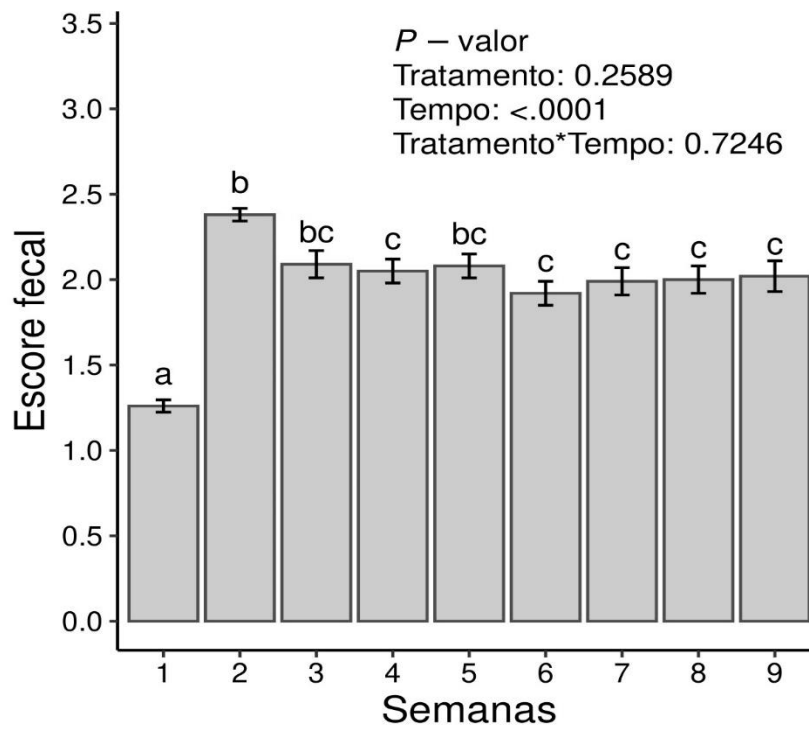
4.1 Sanidade

No planejamento experimental foram preconizados o controle dos principais fatores de interferência na incidência de doenças tais como: as distocias, visto que animais advindos de partos distócicos tem maiores taxas de morbidade e mortalidade (LOMBARD et al., 2007) e a eficiência da transferência de imunidade passiva (TIP), pois a falha na transferência de imunidade está associado ao aumento das taxas de mortalidade, doenças entéricas e respiratórias, afetando o desempenho dos animais (DONOVAN et al., 1998; RABOISSON; TRILLAT; CAHUZAC, 2016). Controlar todos esses fatores no delineamento experimental ou no modelo estatístico, levaria a uma perda de graus de liberdade do resíduo diminuindo as chances de detectar diferença estatística.

No presente estudo, o diagnóstico de diarreia foi considerado quando a bezerra apresentou escore fecal maior ou igual a 3. Era esperado que o grupo que recebeu o composto homeopático diminuísse o escore fecal, o que não foi observado ($P > 0,05$). O grupo controle apresentou escore médio 1.94 e o que recebeu o composto homeopático 2.00.

A diarreia é a umas das principais doença que acometem bezerras durante as primeiras semanas de vida, no presente experimento os maiores valores de escore foram observados na segunda e terceira semana de vida em ambos os grupos (figura 4), o que pode ser um indicativo de maior incidência de diarreias nessa fase, que corresponde a um período denominado de janela imunológica, quando tanto os anticorpos maternos quanto os da própria bezerra estão baixos (figura 1), deixando os animais mais susceptíveis as adversidades. Não foram observado interação do tratamento com o tempo ($P > 0,05$).

Figura 4: Escore fecal ao longo das semanas de bezerras suplementadas com composto homeopático ou não.



As incidências de diarreia, doenças respiratórias e tristeza parasitária não apresentaram diferenças entre o grupo controle e grupo que recebeu o composto homeopático, conforme hipotetizado ($P > 0.05$; tabela 3).

Tabela 3: Incidência de doenças em bezerras suplementadas ou não composto homeopático durante a fase de aleitamento (75 dias)

Item	Tratamento	
	¹ Controle	² Homeopático
Diarreia		
Incidência, %	62,5	41,18
Razão de Chances, 95 IC	base	0,42 (0,098-1,801)
P-valor		0,2334
Pneumonia, %		
Incidência, %	56,25	35,29
Razão de Chances, 95 IC	base	0,42 (0,099-1,82)
P-valor		0,2387
Tristeza Parasitária Bovina, %		
Incidência, %	12,5	5,88
Razão de Chances, 95 IC	base	0,43 (0,032-5,932)
P-valor		0,5226

¹Control = placebo tratamento 5 mL/d de solução fisiológica; ²Composto homeopático = 5 mL/d

FORTUOSO et al. (2018) avaliaram o efeito de um composto homeopático como profilático para diarreia, o qual apresentava 2 compostos em comum com o do experimento em questão (*Colibacillum e Podophyllum*) e seus achados revelaram 50 % de eficácia na diminuição da incidência de diarreia no grupo que recebeu o composto homeopático. Entretanto, tal resultado precisa ser melhor elucidado pois algumas das informações apresentadas na conclusão não podem ser suportadas pelo delineamento utilizado, tais resultados divergem dos encontrados nesse estudo.

Outro ponto divergente de Fortuoso et al (2018) foi o tempo de fornecimento do composto homeopático que ocorreu nas primeiras horas de vida, no presente estudo o fornecimento aconteceu com 48 horas de vidas (após análise da transferência de imunidade passiva) o que pode ter influenciado nos resultados, pois a incidência de diarreia é mais acentuada do 1º ao 14º dia de vida, (HULBERT; MOISÁ, 2016). Tanto para doenças respiratórias, quanto para tristeza parasitária bovina não foram encontrados trabalhos na literatura possíveis de serem comparados ou correlacionados.

4.2 Consumo e desempenho e desenvolvimento

Nos parâmetros consumo de concentrado e dias para consumir 100g de concentrado não foram observadas diferença entre os tratamentos ($P > 0,05$; tabela 4). O concentrado ofertado (tabela 2) apresentou composição bromatológica que atendeu exigências nutricionais para a fase de aleitamento. Os valores de PB estavam maiores do que os recomendado, o que não interferiu nos resultados, visto que o concentrado ofertado era a mesmo para ambos os grupos.

Tabela 4: Consumo de leite (L/dia), consumo de concentrado (g/dia) e tempo para consumir 100 gramas de concentrado em bezerras suplementadas ou não com composto homeopático

Consumo	Tratamento		Média	EPM	P		
	¹ Controle	¹ Homeopático			Trat ²	Tempo	Trat*Tempo
Substituto de leite (L/dia)	5,73	5,73	5,73	0,08	0,93	<0,001	0,98
Concentrado (g/dia)	397,49	338,29	359,53	0,08	0,08	<0,001	0,81
Dias para consumir 100g	25,46	27,11	26,70	2,32	0,62	<0,001	0,72

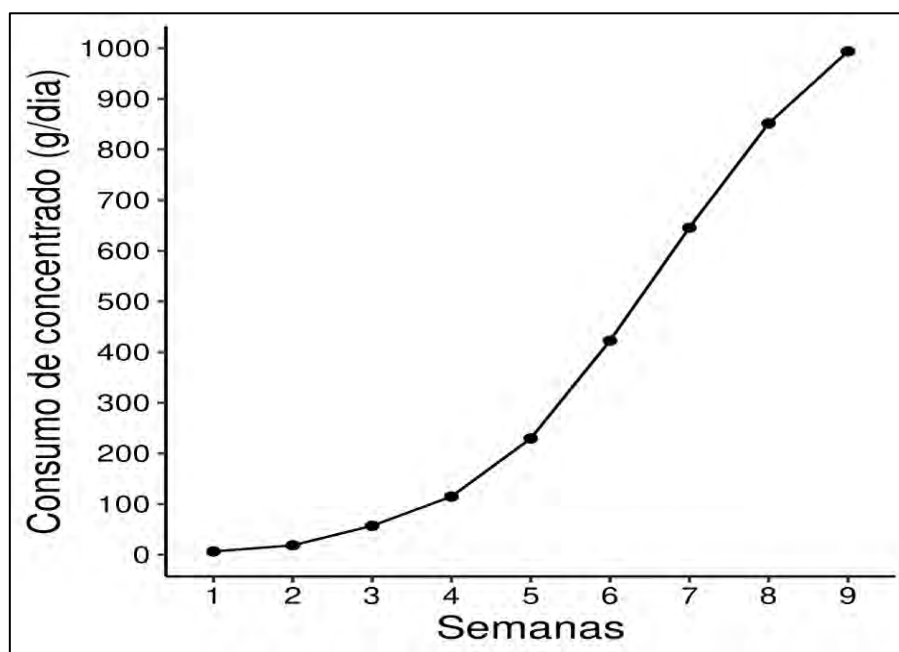
¹ controle = placebo tratamento 5 ml/d de solução fisiológica; ²composto homeopático = 5 ml/d ²tratamento

Como não foram observadas diferenças entre os tratamentos, foi explorado o efeito do consumo de concentrado ao longo do tempo. Visto que o manejo alimentar, principalmente o fornecimento de concentrado precoce é de grande importância para transição de pré-ruminante a ruminante funcional (BITTAR et al., 2020). Segundo Miller-cushon; devries (2015) bezerras que apresentam baixo consumo de concentrado passam por mais estresse ao desaleitamento, apresentam maior suscetibilidade a doenças e diminuição do desempenho.

Dessa forma, o fornecimento de concentrado de qualidade, que atenda as exigências nutricionais tem sido difundido por pesquisadores, técnicos e incorporado por produtores rurais, o que de fato é muito importante para melhorar os índices produtivos na criação de bezerras. Entretanto, o conhecimento do comportamento de consumo ao longo do tempo não é tão conhecido, o que leva a um desperdício de concentrado em

fazendas comerciais, principalmente nas primeiras semanas de vida, no qual o consumo de concentrado é baixo (Figura 5).

Figura 5: Consumo de concentrado durante ao aleitamento de bezerras



Dados agrupados do tratamento controle e do composto homeopático

Dieta líquida: 0-10 dias de vida, 4 litros de leite integral; 10-70 dias de vida, 6 litros de substituto de leite; 70-75 de vida diminuição gradativa de 20% do volume ofertado até o completo desaleitamento.

Como apresentado na figura (5) e tabela (4), o consumo nas primeiras 3 semanas de vida é abaixo de 100g/dia. Apesar do consumo ser discreto é importante o fornecimento do concentrado desde os primeiros dias de vida, para estimular o consumo.

A média para consumir 100g de concentrados foi ± 27 dias de vidas, em ambos os grupos, apenas após 4 semanas do nascimento que o consumo teve o aumento mais expressivo. A média e consumo de concentrado observado durante o aleitamento foi de 359,58 g/dia. Consumo de concentrado semelhante foi relatado por Slanzon et al., (2019), que apresentou média 252,48 g/ dia, como uma dieta líquida composta por 6 litros de leite integral, com desaleitamento aos 60 dias. A discrepância de 107,1 g/dia, pode ser

explicada pela diferença nos dias de aleitamento, visto que o desaleitamento no presente experimento foi realizado aos 75 dias de vida.

Dessa forma, o manejo recomendado seria o ajuste do fornecimento de concentrado de acordo com curva de consumo levando em consideração a dieta líquida fornecida. Pois quanto maior o volume de dieta líquida ofertado, menor será o consumo de alimentos sólidos nas primeiras semanas (GELSINGER; HEINRICH; JONES, 2016).

Nas variáveis de peso inicial, ganho de peso diário (GMD), altura da cernelha e garupa os resultados encontrados não diferiram entre os tratamentos ($P > 0,05$;), sendo observado significância apenas em relação ao tempo ($P < .0001$; tabela 5).

Tabela 5: Variáveis de desempenho e crescimento de bezerras, suplementadas ou não com composto homeopático

Item	Tratamento (Trat)		Média	EPM	P		
	¹ Controle	¹ Homeopático			Trat	Tempo	Trat *Temp
Desempenho							
Peso corporal inicial ² , kg	36,81	36,06	36,38	1,27	0,68	.	.
Peso corporal Final ² , kg	90,69	95,76	93,30	4,46	0,43	.	.
Média do período total	56,69	59,88	58,33	3,25	0,49	.	.
Ganho de peso, g/d	0,76	0,77	0,76	0,04	0,81	.	.
Medidas de crescimento, cm							
Altura de cernelha	73,22	73,66	73,41	0,29	0,30	<0001	0,97
Largura da garupa	22,34	22,50	22,47	0,14	0,42	<0001	0,99

Fonte: Própria autoria

¹Controle: bezerras recebiam tratamento placebo contendo solução fisiológica ; ¹ Homeopático : tratamento 5ml por bezerra, durante 75 dias de aleitamento.

²Peso corporal estimado através do perímetro torácico

Apesar da alta incidência de doenças, 51,84% para diarreias e de 45,77 % doenças respiratórias (tabela 3), muito superior ao preconizados nos sistemas de criação de bezerras, no qual as taxas aceitáveis de morbidade para diarreia e $\leq 20\%$ e para doenças respiratórias $\leq 10\%$ na fase de aleitamento.

Devido as altas taxas de morbidade era esperado um baixo desempenho entre os grupos em decorrência dos impactos negativos que as doenças entéricas e respiratórias

acarretam ao rebanho, diminuindo o bem-estar animal, o crescimento, o desempenho produtivo e aumentando as taxas de mortalidade (POULSEN; MCGUIRK, 2009; WOOD et al., 2019; BINVERSIE, E. S. et al). Porém, o desempenho dos animais no período pode ser considerado satisfatório, apresentando um ganho médio diário de 0,764g (AZEVEDO et al., 2020). Esses resultados podem ser associados ao acompanhamento diário dos animais através do escore sanidade e mensuração da temperatura, o que possivelmente levou a um diagnóstico da enfermidade precoce, tratamento rápido, gerando um bom prognóstico de recuperação quando comparados a diagnósticos tardios. Bell et al., (2020); Poulsen; Mcguirk, (2009) também relataram a importância e os benefícios do diagnóstico precoce.

4.3 Parâmetros sanguíneos

Os parâmetros sanguíneos são importantes indicadores de possíveis problemas nutricionais ou metabólicos, e auxiliam no diagnóstico de muitas doenças (OVERTON; MCART; NYDAM, 2017; ROLAND; DRILLICH; IWERSEN, 2014). A suplementação do composto homeopático não afetou eritrograma ou leucograma, ($P > 0,05$, tabela 6). Todos os parâmetros encontram-se dentro dos limites de referência para bezerros 0-90 dias (PANOUSIS et al., 2018).

Foi observado tendência na contagem de plaquetas ($P = 0,06$) sendo que o grupo do composto homeopático apresentou $279.30(10^9/L)$ e o controle $251.50(10^9/L)$. A queda na plaquetometria em bezerros pode ser relacionada a inúmeros fatores, dentre eles, os mais prováveis de estarem correlacionados com os resultados obtidos são a manifestação de diarreia conforme descrito por (SOBIECH et al., 2013) e/ou devido ao uso de medicamentos como a sulfadiazina e anti-inflamatórios não esteroidais (LEONEL, R. A. B. et al, 2008), comumente utilizados em tratamentos em bezerros.

Tais achados, discordam dos resultados obtidos na incidência de diarreia, pois apesar de os animais que receberam o composto homeopático terem apresentado 21,32% menos casos diarreias em relação ao grupo controle, não foram estatisticamente diferentes

A alteração nas plaquetas pode ser considerado um caso isolado sem apresentar citopenias. Dessa forma, a estratégia mais cautelosa para esse estudo é descartar esse possível efeito para conclusão da eficácia desse composto homeopático. Mas fica o despertar para que nos próximos estudos esse efeito seja mais explorado. Pois no trabalho em questão foram realizadas análises sanguíneas a cada 21 dias (devido a rotina da fazenda comercial), sendo que o mais adequado seria semanalmente, ou após o 3º dia de sintoma de diarreia conforme descrito por (SOBIECH et al., 2013).

Tabela 6: Parâmetros hematológicos de bezerras suplementadas ou não com composto homeopático

Parâmetros	Tratamento (Trat)		EPM	P-Valor		
	¹ Controle	² Homeopatico		Trat	Tempo	Trat*tempo
Eritrócitos (10 ¹² /L)	6,69	7,00	0,20	0,26	0,02	0,57
Hemoglobina (g/L)	104,94	108,82	2,98	0,36	0,54	0,50
Hematócrito (L/L)	0,33	0,34	0,01	0,34	0,53	0,26
VCM (fL)	50,83	49,58	0,81	0,28	<0001	0,21
HCM (10 ¹² /L) g)	15,94	15,72	0,25	0,53	<0001	0,54
CHC (g/L)	318,41	317,33	3,09	0,81	<0001	0,17
Leucócitos (10 ⁹ /L)	8,57	7,36	0,51	0,11	<0001	0,92
Segmentados(10 ⁹ /L)	3,69	3,48	0,01	0,12	<0001	0,67
Linfócitos (10 ⁹ /L)	4,39	3,45	0,01	0,13	<,0001	0,66
Monócitos (10 ⁹ /L)	0,44	0,38	0,00	0,95	0,12	0,94
Plaquetas (10 ⁹ /L)	251,50	279,30	10,37	0,06	0,03	0,98

¹Controle: bezerras recebiam tratamento placebo contendo solução fisiológica;

²Composto homeopático tratamento com 5ml por bezerra, durante 75 dias de aleitamento

VCM: Volume Corpuscular Médio; HCM: Hemoglobina corpuscular médio; CHCM:

Concentração da hemoglobina corpuscular média;

A suplementação do composto homeopático não afetou, metabolitos sanguíneos: aspartato amino-transferase (AST) e gamaglutamil-transferase (GGT), albumina, ureia, creatinina e proteínas totais (P> 0,05; Tabela 7), demonstrando que o composto homeopático não interfere nos parâmetros hepáticos e renais, que são importantes de serem monitorados quando são testados novos medicamentos e aditivos.

Tabela 7: Metabolitos sanguíneos de bezerras suplementadas ou não com composto homeopático

Parâmetro	Tratamento		Média	EPM	P		
	¹ Controle	² Homeopático			Tratamento	Tempo	Trat*Tempo
Ureia, mg/dL	21,12	21,56	21,27	1,58	0,85	<0001	0,84
³ AST, U/L	45,75	42,70	44,15	2,43	0,38	<0001	0,50
⁴ GGT, U/L	109,14	99,68	100,62	13,05	0,61	<0001	0,64
Proteína total, mg/dL	5,84	5,76	5,80	0,13	0,65	<0001	0,43
Albumina mg/dL	2,80	2,78	2,79	0,03	0,65	<0001	0,07
Globulina, mg/dL	3,04	2,98	3,01	0,13	0,74	<0001	0,42
Creatinina, mg/dL	1,12	1,12	1,12	0,04	0,95	<0001	0,56

Coletas realizadas ao nascimento e cada 21 dias;

¹Controle: bezerras receberam o tratamento placebo contendo solução fisiológica;

²Composto homeopático: ofertado 5ml por bezerra, durante os 75 dias de aleitamento;

³(AST) amino-transferase;

⁴(GGT), gamaglutamil-transferase

4.4 Mochação e resposta a fase aguda

No perfil inflamatório avaliado antes da mochação 0, 2h, 4h e 24 horas após procedimento não foram observadas diferenças entre os tratamentos na concentração das proteínas Imunoglobulina A, ceruloplasmina, haptoglobulina (Hp), Glicoproteínas (ácida) e Imunoglobulina G, transferrina e albumina ($P > 0,05$; Tabela 8). A transferrina e albumina apresentaram efeito de tempo ($P < 0,0001$; 0,019).

Tabela 8: Perfil inflamatório de bezerras suplementadas com composto homeopático ou não após a mochação

Parâmetro, mg/dL	Tratamento (Trat)		Média	EPM	P		
	¹ Controle	² Homeopático			Trat	Tempo	Trat*Tempo
³ IgA	149.02	133.36	141.19	6.61	0.10	0.48	0.71
Ceruloplasmina	57.91	54.62	56.27	2.30	0.31	0.30	0.89
Transferrina	372.29	370.47	371.38	11.29	0.91	<.0001	0.77
Albumina	4623.24	4559.41	4591.33	48.07	0.35	0.02	0.53
Haptoglobulina	26.05	24.35	25.20	1.34	0.21	0.09	0.91
Glicoproteínas	12.86	12.08	12.47	0.53	0.30	0.06	0.91
⁴ IgG	1021.67	1108.24	1021.67	40.50	0.13	0.11	0.73

¹Controle: bezerras receberam o tratamento placebo contendo solução fisiológica ; ² Homeopático : ofertado 5ml por bezerra

IgA: Imunoglobulina A

IgG: Imunoglobulina G

Coletas realizadas 0;2;4;24 após mochação

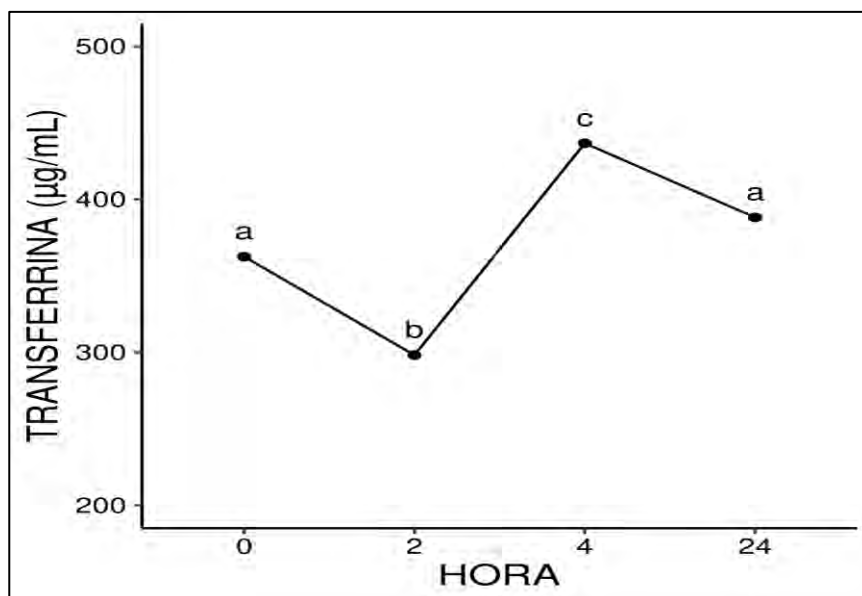
O uso de proteínas da fase aguda vem se consolidado como ferramenta para diagnósticos e como biomarcadores por estarem associadas ao processo inflamatório, sendo a haptoglobulina uma das proteínas mais relevantes para ruminantes (TIZARD, 2009), a qual tem sido empregada em muitas metodologias de experimentos conduzidos na linha criação de bezerras. Recentemente tem sido utilizada como marcador para inflamação em estudos na mochação, descorna e procedimentos de sedação e analgesia.

Hempstead et al.,(2018) não observaram nenhuma diferença nas concentrações de haptoglobulina 1 dia após o mochação com ferro quente em comparação com os valores basais em cabritos que foram mochados com a pasta cáustica dos 9 a 14 dias de vida. Reedman et al., (2020) também não encontrou diferença nos valores de haptoglobulina ao realizar o procedimento via pasta cáustica e ferro quente aos 9 dias de vida, corroborando com resultados do presente estudo (tabela 8).

Tais resultados levam ao questionamento se a haptoglobulina realmente é o biomarcador mais indicado para processo inflamatório a curto prazo (até 24 horas) em animais que são submetidos ao procedimento de mochação, visto que, normalmente o pico de Hp é descrito após 24 horas e até o 3º dia após o procedimento (BALLOU et al., 2013; PARK et al., 2020).

A transferrina apresentou alteração nas primeiras 2 horas após mochação, voltando ao normal 24 horas após o procedimento (Figura 6). A transferrina é uma proteína da fase aguda negativa, ou seja, sua síntese diminui em casos de afecções. Sua resposta faz parte da resposta imune inata em processos inflamatórios em consequência de estímulos de macrófagos M1 que liberam $\text{IFN-}\gamma$ que leva a diminuição da aquisição de ferro por receptores de transferrina, reduzindo o ferro disponível para o crescimento bacteriano (TIZARD, 2009).

Figura 6: Comportamento transferrina em bezerras após mochação

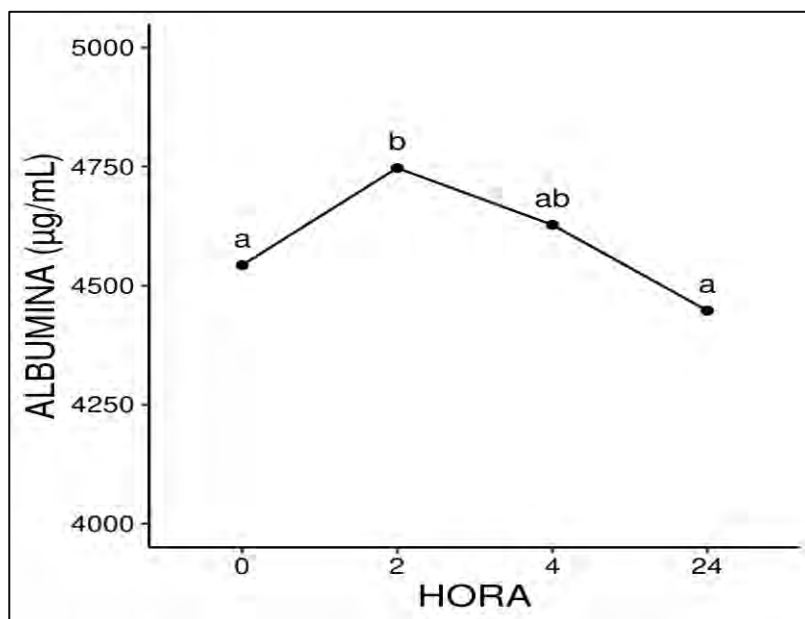


Como as proteínas de fase aguda são consideradas marcadores inespecíficos de inflamação, é complicado de explicar sua atuação pontual, sendo que a transferrina é considerada de baixa relevância para ruminantes como proteína da fase aguda. Dessa forma, até o presente momento esse é o primeiro estudo a explorar o comportamento da transferrina na mochação, demonstrando um possível potencial para ser um marcador do processo inflamatório em bezerros submetidos ao procedimento de mochação.

Entretanto 4 horas após mochação a transferrina teve seu valor elevado, concomitante com a febre dos animais de ambos os tratamentos. Apresentando um comportamento diferente do esperado, por se tratar de uma proteína da fase aguda negativa, mais estudos precisam ser realizados para entender a dinâmica da transferrina mediante ao desafio da mochação em bezerros.

Albumina é uma proteína de fase aguda negativa, entretanto nesse estudo seu comportamento foi diferente do esperado, tendo seus níveis elevados após 2 horas da mochação, voltando a normalidade após 4 horas da lesão (figura 7).

Figura 7: Comportamento albumina em bezerras após mochação



Na literatura o aumento de albumina é relacionado com a desidratação dos animais, entretanto os parâmetros do hemograma não apresentaram indícios de desidratação (tabela 6), o que refuta essa hipótese GUZELBEKTES et al. (2007). Uma possível explicação para esse comportamento é que os glicocorticóides como o cortisol podem causar um aumento na produção hepática de albumina, o que poderia justificar os aumentos nas concentrações séricas encontradas neste estudo (STOCKHAM, 2011). Não foram realizadas análises de cortisol no presente experimento, entretanto o comportamento do cortisol é bem relatado na literatura, sendo um dos indicadores mais utilizados como indicativo de dor após a remoção dos cornos em bezerros, tendo sua alteração relatada na primeiras 2 horas e voltando ao normal 7 horas após o procedimento (MOSHER et al., 2013; STEWART et al., 2008; STOCK et al., 2013).

O fornecimento do composto homeopático não influenciou o eritograma e o leucograma ($P > 0,05$), exceto os parâmetros CHCM. % ($P = 0,0181$) e os eritrócitos que apresentaram tendencia ($P = 0,0617$) após o procedimento de mochação. Não foi

observado efeito de tempo ($P > 0,005$; tabela 9). Em relação ao hemograma e eritograma durante procedimento de mochação não foram identificadas alterações ao longo do tempo, o que era esperado visto que em bovinos, a avaliação dos processos inflamatórios é mais difícil do que nas outras espécies, porque o sinal das doenças não é facilmente detectável e a inflamação nem sempre é acompanhada por uma leucocitose (RADOSTITS et al, 2020).

Tabela 9: Parâmetros hematológicos de bezerras, suplementadas ou não com composto homeopático pós mochação

Parâmetro	Tratamento		EPM	P		
	¹ Controle	² Homeopático		Tratamento	Tempo	Trat*Tempo
Eritrócitos ($\times 10^{12}/L$)	6,92	7,15	0,09	0,06	0,41	0,54
Hemoglobina (g/L)	105,68	107,97	1,57	0,30	0,50	0,78
Hematócrito (L/L)	0,32	0,32	0,01	0,85	0,36	0,68
VCM (fl)	47,05	45,61	0,62	0,10	0,92	0,95
HCM ($\times 10^{12}$ g)	15,32	15,11	0,18	0,40	0,97	0,94
CHCM (g/L)	382,73	374,61	19,81	0,02	0,72	0,41
Leucocitos ($\times 10^9/L$)	9,34	9,81	0,44	0,45	0,19	0,36
Segmentados ($\times 10^9//L$)	3,57	3,67	0,01	0,77	0,13	0,56
Linfócitos ($\times 10^9//L$)	5,06	5,35	0,01	0,88	0,06	0,41
Monócitos ($\times 10^9//L$)	0,67	0,76	0,00	0,28	0,10	0,16
Plaquetas($\times 10^9//L$)	246,98	249,13	0,00	0,28	0,10	0,16

¹Controle: bezerras recebiam tratamento placebo contendo solução fisiológica ; ²composto homeopático tratamento 5ml por bezerra, durante 75 dias de aleitamento

VCM: Volume Corpuscular Médio; HCM: Hemoglobina corpuscular médio; CHCM: Concentração da hemoglobina corpuscular média;

Coletas realizadas ao 0; 2; 4;e 24 horas após mochação

Em relação à temperatura retal não foi detectada diferença estatística entre os tratamentos ($P > 0,05$). O grupo controle apresentou $39,13^{\circ}C$ e grupo que recebeu composto homeopático $39,14^{\circ}C$, o efeito de tempo foi significativo ($P < 0,0001$). As bezerras apresentaram início de febre 4 horas após mochação com média de $39,5^{\circ}C$, voltando a temperatura basal após 24 horas do procedimento.

5 CONCLUSÃO

A suplementação do composto homeopático nessa diluição, não apresentou eficiência na diminuição da incidência de doenças e não propiciou uma melhora no desempenho, não alterando a resposta a fase aguda após mochação em relação ao grupo controle em bezerras na fase aleitamento.

REFERÊNCIAS

ANGULO, F. J. et al. Antimicrobial use in agriculture: Controlling the transfer of antimicrobial resistance to humans. **Seminars in Pediatric Infectious Diseases**, v. 15, n. 2, p. 78–85, 2004.

ASSOCIATION OF OFFICIAL ANALYTICAL CHEMISTS, **Official Methods of Analysis**. 16th ed, Arlington: AOAC p. 500, 1995.

ARLT, S. et al. Efficacy of homeopathic remedies as prophylaxis of bovine endometritis. **Journal of Dairy Science**, v. 92, n. 10, p. 4945–4953, 2009.

AZEVEDO, R. A. DE et al. **Padrão ouro de criação de bezerras leiteiras**, Ed. 1, Alta Cria 2020, p. 39.

BALLOU, M. A. et al. Administration of anesthetic and analgesic prevent the suppression of many leukocyte responses following surgical castration and physical dehorning. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 151, n. 3–4, p. 285–293, 2013.

BALL, P. The memory of water. **Nature**, 2004. Disponível em: <https://www.nature.com/news/2004/041004/full/news041004-19.html> > Acesso em: 27 de jul. 2019.

BARRINGTON, G. M.; PARISH, S. M. Bovine Neonatal Immunology. **Veterinary Clinics of North America: food animal practice**, v. 17, n. 3. p. 463-476, 2001

BELL, D. J. et al. Comparison of thermal imaging and rectal temperature in the diagnosis of pyrexia in pre-weaned calves using on farm conditions. **Research in Veterinary Science**, v. 131, n. May, p. 259–265, 2020.

BENESI, F.J. Síndrome diarreia dos bezerros. **Revista CRMV-ES**, Vitória, v. 2, n. 3, p. 1013, 1999

BITTAR, C. M. M. et al. Gradual weaning does not improve performance for calves with low starter intake at the beginning of the weaning process. **Journal of Dairy Science**, v. 103, n. 5, p. 4672–4680, 2020.

BRASIL, **Farmacopéia Homeopática Brasileira** . Ed. 3, p 1-364, 2011

BRASIL. **Portaria nº 52, de 15 de março de 2021**. p. 1–63, 2021.

BRUNTON, L. A. et al. A survey of antimicrobial usage on dairy farms and waste milk feeding practices in England and Wales. **Veterinary Record**, v. 171, n. 12, p. 296, 2012.

CARATTOLI, A. et al. Expanding drug resistance through integron acquisition by IncFI plasmids of Salmonella enterica Typhimurium. **Emerging infectious diseases**, v. 7, n. 3, p. 444–447, 2001.

CASWELL, J. L. Failure of Respiratory Defenses in the Pathogenesis of Bacterial Pneumonia of Cattle. **Veterinary Pathology**, v. 51, n. 2, p. 393–409, 2014.

CECILIA, C. et al. Research in Veterinary Science Effect of prophylactic use of tulathromycin on gut bacterial populations , inflammatory profile and diarrhea in newborn Holstein calves. **Research in Veterinary Science**, v. 136, n. February, p. 268–276, 2021.

CHASE, C.C.L.; HURLEY, D.J.; REBER, A.J. Neonatal Immune Development in the Calf and Its Impact on Vaccine Response. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v.24, n.1, p.87–104, 2008

COELHO, S. (2009). DESAFIOS NA CRIAÇÃO E SAÚDE DE BEZERROS. **Ciência Animal Brasileira**, v. 1, 6 out. 2009.

CONSTABLE, P. D. Antimicrobial Use in the Treatment of Calf Diarrhea Change in Small Intestinal Bacterial Flora in Calves with Diarrhea. **J Vet Intern Med**, v. 18, p. 8–17, 2004.

CONSTABLE, P. D. Treatment of Calf Diarrhea: Antimicrobial and Ancillary Treatments. **Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice**, v. 25, n. 1, p. 101–120, 2009.

COX, L. A.; POPKEN, D. A. Quantifying potential human health impacts of animal antibiotic use: Enrofloxacin and macrolides in chickens. **Risk Analysis**, v. 26, n. 1, p. 135–146, 2006.

DAVENAS, E. et al , J. Human basophil degranulation triggered by very dilute antiserum against IgE. **Nature**, v. 333, p. 816-818, 1988.

DEELEN, S. M. et al. Evaluation of a Brix refractometer to estimate serum immunoglobulin G concentration in neonatal dairy calves. **Journal of Dairy Science**, v. 97, n. 6, p. 3838–3844, 2014.

DOEHRING, C.; SUNDRUM, A. Efficacy of homeopathy in livestock according to peer-reviewed publications from 1981 to 2014. **Veterinary Record**, v. 179, n. 24, p. 1–13, 2016.

DONOVAN, G. A. et al. Associations between passive immunity and morbidity and mortality in dairy heifers in Florida, USA. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 34, n. 1, p. 31–46, 1998.

DOS SANTOS, G.; BITTAR, C. M. M. A survey of dairy calf management practices in some producing regions in Brazil. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 44, n. 10, p. 361–370, 2015.

EC, C. REGULATION. Commission regulation (EC) no 889/2008 of 5 September 2008 laying down detailed rules for the implementation of council regulation (EC) no 834/2007 on organic production and labelling of organic products with regard to organic production, labelling and co. **Official Journal of the European Union**, v. L 250, n. 834, p. 1–84, 2008.

ECKERSALL, P.D. Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins as markers of disease in animals. **Revue de Médecine Veterinaire, Paris**, v.151, p. 577-584, 2000

FAWC – **Farm Animal Welfare Council. Second report on priorities for research and development in farm animal welfare.** UK: MAFF: Tolworth, 1993.

FORTUOSO, B. F. et al. Homeopathic treatment as an alternative prophylactic to minimize bacterial infection and prevent neonatal diarrhea in calves. **Microbial Pathogenesis**, v. 114, n. October 2017, p. 95–98, 2018.

GELSINGER, S. L.; HEINRICHS, A. J.; JONES, C. M. A meta-analysis of the effects of preweaned calf nutrition and growth on first-lactation performance 1. **Journal of Dairy Science**, v. 99, n. 8, p. 6206–6214, 2016.

Guzelbektes, H., A. Coskun, and I. Sen. 2007. Relationship between the degree of dehydration and the balance of acid-based changes in dehydrated calves with diarrhoea. **Bull. Vet. Inst. Pulawy** 617 51:83-87.

HAHNEMANN, S **Organon der Retionellen Heilkunde.** Ed. Dresden: Arnoldischen Buchhandlung, 1890.

HALL, M. B. **Neutral detergent-soluble carbohydrates: nutritional relevance and analysis, a laboratory manual.** Gainesville: University of Florida, 2000. (Extension Bulletin, 339).

HEMPSTEAD, M. N. et al. Evaluation of alternatives to cautery disbudding of dairy goat kids using physiological measures of immediate and longer-term pain. **Journal of Dairy Science**, v. 101, n. 6, p. 5374–5387, 2018.

HERSKIN, M. S.; NIELSEN, B. H. Welfare Effects of the Use of a Combination of Local Anesthesia and NSAID for Disbudding Analgesia in Dairy Calves — Reviewed Across Different Welfare Concerns. v. 5, n. June, p. 1–16, 2018.

HULBERT, L. E.; MOISÁ, S. J. Stress , immunity , and the management of calves 1. p. 3199–3216, 2016.

IVES, S. E.; RICHESON, J. T. Use of antimicrobial metaphylaxis for the control of bovine respiratory disease in high-risk cattle. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 31, n. 3, p. 341-350, 2015.

JULIAN, O.A. -**Traité de Micro-Immuno-thérapie Dyna misée.** Librairie Le François. Ed. Paris, 1977

KHACHATOURIANS, G. G. Agricultural use of antibiotics and the evolution and transfer of antibiotic-resistant bacteria. **Cmaj**, v. 159, n. 9, p. 1129–1136, 1998.

KęSIK-MALISZEWSKA, Julia; POMORSKA-MÓL, Małgorzata; COLLINS, Áine B.; ROLA, Jerzy; LARSKA, Magdalena. Potential use of hematological and acute phase protein parameters in the diagnosis of acute Schmallenberg virus infection in experimentally infected calves. **Comparative Immunology, Microbiology And Infectious Diseases**, v. 64, p. 146-152, jun. 2019.

KNIERIM, U.; IRRGANG, N.; ROTH, B. A. To be or not to be horned — Consequences in cattle. **Livestock Science**, v. 179, p. 29–37, 2015.

LAEMMLI, U. K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. **Nature**, London, v.227, p.680-685, 1970.

LARSON, L. L. et al. Guidelines Toward More Uniformity in Measuring and Reporting Calf Experimental Data. **Journal of Dairy Science**, v. 60, n. 6, p. 989–991, 1977.

LEDERBERG, J. Infectious Disease as an Evolutionary Paradigm. **Emerging Infectious Diseases**, v. 3, n. 4, p. 417–423, 1997.

LEONEL, R. A. B. et al. Trombocitopenia em animais domésticos. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, v. 11, p. 1–5, 2008

LOMBARD, J. E. et al. Impacts of Dystocia on Health and Survival of Dairy Calves. **Journal of Dairy Science**, v. 90, n. 4, p. 1751–1760, 2007.

MAGAR, S. et al. Ultra-diluted *Toxicodendron pubescens* attenuates pro-inflammatory cytokines and ROS-mediated neuropathic pain in rats. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–11, 2019.

MAHONY, M. C. O.; HEALY, A. M.; HARTE, D.; WALSHE, K. G.; TORGERSON, P.R.; DOHERTY, M. L. Milk amyloid A: Correlation with cellular indices of mammary inflammation in cows with normal and raised serum amyloid A. **Research in Veterinary Science**, London, v. 80, p. 155–161, 2006.

MATHIE, R. T.; CLAUSEN, J. Veterinary homeopathy: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. **Homeopathy**, v. 104, p. 3-8, 2015.

MEGANCK, V.; HOFLACK, G.; OPSOMER, G. Advances in prevention and therapy of neonatal dairy calf diarrhea: a systematical review with emphasis on colostrum management and fluid therapy. **Acta Veterinaria Scandinavica**. V. 54 p. 1–8, 2014.

MELLOR, D. J.; STAFFORD, K. J. Animal welfare implications of neonatal mortality and morbidity in farm animals. **Veterinary Journal**, v. 168, n. 2, p. 118–133, 2004.

MERTENS, D. R. Gravimetric determination of amylase-treated neutral detergent fiber in feeds with refluxing in beakers or crucibles: Collaborative study. **Journal of AOAC International**, v. 85, n. 6, p. 1217-1240, 2002.

MILLER-CUSHON, E. K.; DEVRIES, T. J. Invited review: Development and expression of dairy calf feeding behaviour. **Canadian Journal of Animal Science**, v. 95, n. 3, p. 341–350, 2015.

MOSHER, R. A. et al. Comparative effects of castration and dehorning in series or concurrent castration and dehorning procedures on stress responses and production in Holstein calves. **Journal of Animal Science**, v. 91, n. 9, p. 4133–4145, 2013.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. OMS recomenda que agricultores e indústria alimentar parem de usar antibióticos em animais saudáveis para evitar resistência a esses medicamentos, 7 de novembro de 2017, disponível em : <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com>. Acesso em: 17 de Fev. 2017.

OVERTON, T. R.; MCART, J. A. A.; NYDAM, D. V. A 100-Year Review: Metabolic health indicators and management of dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 100, n.

12, p. 10398–10417, 2017.

PADILLA BRAVO, C. et al. Assessing determinants of organic food consumption using data from the German National Nutrition Survey II. **Food Quality and Preference**, v. 28, n. 1, p. 60–70, 2013.

PANOUSIS, N. et al. Hematology reference intervals for neonatal Holstein calves. **Research in Veterinary Science**, v. 118, n. November 2017, p. 1–10, 2018.

PARDON, B. et al. Impact of respiratory disease, diarrhea, otitis and arthritis on mortality and carcass traits in white veal calves. **BMC Veterinary Research**, v. 9, 2013.

PARK, S. J. et al. Effects of dehorning and lidocaine-plus-flunixin treatment on indicators of stress and acute inflammation, behaviors, and their association in Korean cattle bull calves. **Livestock Science**, v. 241, n. March 2019, p. 104198, 2020.

PEREIRA, R. V. et al. Multiresidue screening of milk withheld for sale at dairy farms in central New York State. **Journal of Dairy Science**, v. 97, n. 3, p. 1513–1519, 2014.

PIAO, R. S. et al. Shaping the sustainable supply chain of organic milk in Brazil. **Journal of Cleaner Production**, v. 297, p. 126688, 2021.

POULSEN, K. P.; MCGUIRK, S. M. Respiratory Disease of the Bovine Neonate. **Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice**, v. 25, n. 1, p. 121–137, 2009.

RADOSTITS et al. Clínica Veterinária - Um Tratado de Doenças dos Bovinos, Ovinos, Suínos e Caprinos. Ed. Roca, 11^o edição, 2020.

RABOISSON, D.; TRILLAT, P.; CAHUZAC, C. Failure of passive immune transfer in calves: A meta-analysis on the consequences and assessment of the economic impact. **Plos one**, v. 11, n. 3, p. 1–19, 2016.

REEDMAN, C. N. et al. Randomized control trial assessing the efficacy of pain control strategies for caustic paste disbudding in dairy calves younger than 9 days of age. **Journal of Dairy Science**, v. 103, n. 8, p. 7339–7350, 2020.

REIS, G. L. et al. Predição do peso vivo a partir de medidas corporais em animais mestiços Holandês/Gir. **Ciencia Rural**, v. 38, n. 3, p. 778–783, 2008.

ROLAND, L.; DRILLICH, M.; IWERSEN, M. Hematology as a diagnostic tool in bovine medicine. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 26, n. 5, p. 592–598, 2014.

SARMAH, A. K.; MEYER, M. T.; BOXALL, A. B. A. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment. **Chemosphere** v. 65, p. 725–759, 2006.

SAWANT, A. A.; SORDILLO, L. M.; JAYARAO, B. M. A survey on antibiotic usage in dairy herds in Pennsylvania. **Journal of Dairy Science**, v. 88, n. 8, p. 2991–2999, 2005.

SILVA, Thiago Henrique da; SARAN NETTO, Arlindo; SALLES, Márcia Saladini Vieira. **Alternative strategies and new insights into immunology, health, and**

performance of dairy cattle. 2021. Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2021. em: <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/74/74131/tde-03052021-141531/>>.

SLANZON, G. S. et al. Red propolis as an additive for preweaned dairy calves: Effect on growth performance, health, and selected blood parameters. **Journal of Dairy Science**, v. 102, n. 10, p. 8952–8962, 2019.

SMITH, G. **Antimicrobial decision making for enteric diseases of cattle** *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice*, 2015.

SNIFFEN, C. J. et al. A net carbohydrate and protein system for evaluating cattle diets:II. Carbohydrate and protein availability **Journal Animal Science**, Illinois, v.70, p. 3562-3577, 1992.

STANTON, A. L. et al. The effect of respiratory disease and a preventative antibiotic treatment on growth, survival, age at first calving, and milk production of dairy heifers. **Journal of Dairy Science**, v. 95, n. 9, p. 4950–4960, 2012.

STEWART, M. et al. Eye temperature and heart rate variability of calves disbudded with or without local anaesthetic. **Physiology and Behavior**, v. 93, n. 4–5, p. 789–797, 2008.

STOCK, M. L. et al. **Bovine Dehorning. Assessing Pain and Providing Analgesic Management.** v. 29, n. 9, p.113- 103, 2013

STOCKHAM, Steve L.. **Fundamentos de Patologia Clínica Veterinária.** 2. ed. [S.L]: Guanabara Koogan, 2011. 748 p.

SVENSSON, C.; HULTGREN, J. Associations between housing, management, and morbidity during rearing and subsequent first-lactation milk production of dairy cows in southwest Sweden. **Journal of Dairy Science**, v. 91, n. 4, p. 1510–1518, 2008.

THRALL, Mary Anna. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária.** Ed. Roca, São Paulo: , 2007. 582 p.

TIZARD, I. R. **Imunologia Veterinária.** 9th ed. Elsevier Editora Ltda., São Paulo, Brasil. 2014.

USDA. Dairy 2014. **Health and Management Practices on U.S. Dairy Operations, 2014**, n. August, 2018.

USDA. **National Organic Program,** 2020. Disponível em: <<https://www.regulations.gov/document?D=AMS-NOP-17-0065-0001>, Acesso: 20. Fev, 2021.

VAN SOEST, P. J.; ROBERTSON, J. B.; LEWIS, B.A. Symposium: carbohydrate methodology, metabolism, and nutritional implications in dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, Champaign, v.74, p.3583-3597, 1991

WALKER, W. L. et al. Characteristics of dairy calf ranches : Morbidity , mortality , antibiotic use practices , and biosecurity and biocontainment practices. **Journal of Dairy Science**, v. 95, n. 4, p. 2204–2214, 2012.

WINDEYER, M. C. et al. Factors associated with morbidity, mortality, and growth of

dairy heifer calves up to 3 months of age. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 113, n. 2, p. 231–240, 2014.