

UFRRJ
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)

TESE

**Ocorrência e Etiologia dos Processos Anemiantes em Bovinos e o Uso de
Suplementos de Minerais e Vitaminas para Tratamento: Um Estudo
Retrospectivo de 2002 a 2020**

BIANCA PACHIEL MEDEIROS

2022



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)**

**OCORRÊNCIA E ETIOLOGIA DOS PROCESSOS ANEMIANTE EM BOVINOS E
O USO DE SUPLEMENTOS DE MINERAIS E VITAMINAS PARA TRATAMENTO:
UM ESTUDO RETROSPECTIVO DE 2002 A 2020**

BIANCA PACHIEL MEDEIROS

Sob a orientação da Professora
Rita de Cássia Campbell Machado Botteon

Tese submetida como requisito parcial
para obtenção do grau de **Doutor em
Ciências**, pelo Programa de Pós-
Graduação em Medicina Veterinária,
Área de Concentração Ciências Clínicas.

Seropédica, RJ
Agosto de 2022

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Biblioteca Central / Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada pelos dados fornecidos pela autora

P488o. Medeiros, Bianca Pachiel, 1989 – Mo.
OCORRÊNCIA E ETIOLOGIA DOS PROCESSOS ANEMIANTES
EM BOVINOS E USO DE SUPLEMENTOS DE MINERAIS E
VITAMINAS PARA TRATAMENTO / Bianca Pachiel Medeiros. - Juiz
de Fora, 2022. 131 f.: il.

Orientadora: Rita de Cassia Campbell Machado Botteon. Tese
(Doutorado). -- Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro,
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
VETERINÁRIA, 2022.

1. Anemia. 2. Bezerros. 3. Hemograma. 4. Eritrograma. 5. Doenças. I.
Botteon, Rita de Cassia Campbell Machado, 1964-, orient. II
Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Medicina Veterinária III.
Título.

É permitida a cópia parcial ou total desta Tese, desde que seja citada a fonte.
Este trabalho possui apoio da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de
Pessoal de Nível Superior – Brasil)

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

BIANCA PACHIEL MEDEIROS

Tese submetida como requisito parcial para a obtenção do grau de **Doutor**, no Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária (Patologia e Ciências Clínicas), Área de Concentração em Ciências Clínicas

TESE APROVADA EM 23/08/2022

RITA DE CASSIA CAMPBELL MACHADO BOTTEON, (Dra) UFRRJ
(Orientador / Presidente da Banca)

MARILENE DE FARIAS BRITO QUEIROZ (Dra) UFRRJ

CARLOS WILSON GOMES LOPES (Dr) UFRRJ

JOSÉ RENATO JUNQUEIRA BORGES, (Dr) UNB

RENATA FERNANDES FERREIRA DE MORAES (Dra) UV



Emitido em 2022

TERMO Nº 949/2022 - PPGMV (12.28.01.00.00.00.51)

(Nº do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO)

(Assinado digitalmente em 29/08/2022 13:03)

CARLOS WILSON GOMES LOPES

PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR

DeptPA (12.28.01.00.00.00.55)

Matricula: 387340

(Assinado digitalmente em 26/08/2022 19:06)

MARILENE DE FARIAS BRITO QUEIROZ

PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR

DESP (12.28.01.00.00.00.52)

Matricula: 6387102

(Assinado digitalmente em 01/09/2022 12:26)

RITA DE CASSIA CAMPBELL MACHADO BOTTEON

PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR

DeptMCV (12.28.01.00.00.00.53)

Matricula: 387400

(Assinado digitalmente em 17/10/2022 13:46)

RENATA FERNANDES FERREIRA DE MORAES

ASSINANTE EXTERNO

CPF: 052.093.847-05

(Assinado digitalmente em 26/08/2022 21:40)

JOSE RENATO JUNQUIERA BORGES

ASSINANTE EXTERNO

CPF: 400.975.447-87

Para verificar a autenticidade deste documento entre em <https://sipac.ufrrj.br/documentos/> informando seu número:
949, ano: **2022**, tipo: **TERMO**, data de emissão: **26/08/2022** e o código de verificação: **85ee064c27**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a *Deus*, que me deu forças e me capacitou para concluir mais essa jornada.

Agradeço imensamente à minha orientadora, Rita de Cássia Campbell Machado Botteon, que me ensinou tanto desde a graduação, orientou meu crescimento com paciência e sabedoria, esteve presente em todas as etapas de forma leve e pronta para resolver qualquer problema, não só no desenvolvimento desse trabalho, mas em todas as intercorrências que apareceram juntas nessa jornada.

Agradeço aos meus pais, *Roberto Medeiros e Maria Cristina Pachiel Medeiros*, sem os quais eu não teria chegado tão longe. Que sempre se preocuparam e cuidaram da minha educação e fizeram tudo para me fazer estar hoje, defendendo minha tese de doutorado.

Agradeço aos meus irmãos *Hugo Pachiel Medeiros e Thaís Pachiel Medeiros*, minha sobrinha *Maria Júlia Medeiros* e *minha família*, que são a base que me sustenta e me mantém nos momentos difíceis e que desfrutam comigo todas as alegrias.

Agradeço ao meu companheiro *Egle Montenegro*, por estar sempre ao meu lado me auxiliando a solidificar meus conhecimentos profissionais e tornando a caminhada mais leve.

Agradeço aos meus *colegas de doutorado* e *aos meus colegas e funcionários do Hospital Veterinário de Grandes Animais (HVGA) da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ)*, que estiveram presente desde o mestrado, residência e doutorado, sempre dispostos a ajudar em qualquer situação.

Agradeço a minha querida UFRRJ, Instituição de Ensino Superior que passei por todas as etapas acadêmicas e que possibilitou muitas oportunidades importantes para meu crescimento pessoal e profissional.

A todos os **professores** do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária (PPGMV), pelos ensinamentos transmitidos.

A todos os amigos que estiveram presentes durante toda a caminhada, cada um com sua contribuição especial para que isso fosse possível.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento

RESUMO

MEDEIROS, Bianca Pachiel. **Ocorrência e etiologia dos processos anemiantes em bovinos e o uso de suplementos de minerais e vitaminas para tratamento: um estudo retrospectivo de 2002 a 2020**. 131p. Tese (Medicina Veterinária - Ciências Clínicas). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2022.

Cobre, cobalto e ferro cujas deficiências estão associadas ao desenvolvimento de anemia em ruminantes apresentam relevâncias distintas no contexto das prováveis carências e intoxicações. Cobre e cobalto estão relacionados com deficiências em amplas áreas no Brasil enquanto a deficiência de ferro raramente ocorre no gado bovino, exceto em animais com dieta exclusiva de leite e secundária à perda de sangue. No entanto, a suplementação oral ou parenteral de ferro é utilizada amplamente. Neste contexto, objetivou-se avaliar a literatura especializada quanto à ocorrência e principais causas de anemia em bovinos em bovinos jovens e adultos, os produtos disponíveis para tratamento e as condições de uso. Foi realizado um estudo retrospectivo de anemia em bovinos a partir dos resultados de hemogramas de 1405 bovinos jovens e adultos, assintomáticos e com enfermidades distintas, de diferentes procedências, por métodos manual ou automatizado, realizados entre 2002 e 2020. Anemia foi identificada em 694 (49,4%) amostras, com maior frequência para a normocítica normocrômica (34,9%) seguida da macrocítica (15,4%). A maioria dos casos foi de grau leve (76,6%) com predomínio da normocítica normocrômica (45%). Em bezerros assintomáticos e doentes apresentaram anemia (21,9% e 39,8%, respectivamente). Também com predomínio da forma normocítica, hipocrômica nos assintomáticos (54%) e normocrômica nos doentes (55,3%). Os casos identificados estão provavelmente relacionados à perda crônica de sangue, sobretudo por parasitos externos ou gastrointestinais, além de hemoparasitoses, e em alguns casos devido à intoxicação crônica por samambaia (*Pteridium* sp.) ou deficiência de cobre. Foram identificados 82 produtos comerciais contendo vitamina B12, ferro, cobre e cobalto como componentes únicos ou em associações, com indicação para aplicação oral (22/82 – 26,8%) ou parenteral (60/82 - 70,2%) em bovinos adultos e/ou bezerros com anemia. Destes, 17 produtos para aplicação parenteral continham unicamente ferro e 19 somente a vitamina B12. A associação entre ferro e vitamina B12 foi mais comum nos produtos para aplicação parenteral (12/60 – 20%) e nos produtos para uso oral, prevaleceu a associação entre ferro, cobre e cobalto (7/22 – 31,8%). As doses indicadas para aplicação de ferro parenteral (0,01g a 3g por aplicação) foi muito variável em função do número de aplicações e intervalos sugeridos, destacando-se que em sete produtos não foi identificado o intervalo e a duração do tratamento. Nas formulações mistas os elementos mais frequentes foram ferro (50/82), B12 (47/82), cobalto (19/82) e cobre (17/82) em associações com outros minerais e vitaminas, além de aminoácidos, glicose, dextrose e outros componentes. A facilidade de acesso e a falta de informações claras nas bulas desses produtos dificulta a indicação correta e pode levar o produtor a ampliar a dose e o tempo de utilização dos produtos, aumentando o risco de intoxicações.

Palavras - chave: Anemia. Bezerros. Minerais. Eritrograma, Hemograma.

ABSTRACT

MEDEIROS, Bianca Pachiel. **Occurrence and etiology of anemia processes in bovine and use of mineral and vitamin supplements for treatment: a retrospective study from 2002 to 2020.** 2022. 131p. Thesis (Veterinary Medicine, Clinical Sciences). Institute de Veterinary, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2022.

Copper, cobalt and iron, whose deficiencies are associated with the development of anemia in ruminants, have different relevance in the context of probable deficiencies and intoxications. Copper and cobalt are linked to deficiencies in large areas of Brazil while iron deficiency rarely occurs in cattle, except in animals fed exclusively on milk and secondary to blood loss. However, oral or parenteral iron supplementation is widely used. In this context, the objective was to evaluate the specialized literature regarding the occurrence and main causes of anemia in young and adult cattle, the products available for treatment and the conditions of use. A retrospective study of anemia in cattle was carried out based on the blood count results of 1405 young and adult cattle, asymptomatic and with different diseases, from different origins, by manual or automated methods, performed between 2002 and 2020. Anemia was identified in 694 (49.4%) samples, with greater frequency for normochromic normocytic (34.9%) followed by macrocytic (15.4%). Most cases were mild (76.6%) with a predominance of normochromic normocytic (45%). Asymptomatic and diseased calves showed anemia (21.9% and 39.8%, respectively). Also with a predominance of the normocytic form, hypochromic in asymptomatic patients (54%) and normochromic in patients (55.3%). The identified cases are probably related to chronic blood loss, mainly due to external or gastrointestinal parasites, in addition to hemoparasitosis, and in some cases due to chronic poisoning by fern (*Pteridium* sp.) or copper deficiency. Eighty-two commercial products containing vitamin B12, iron, copper and cobalt were identified as single components or in associations, with indication for oral (22/82 - 26.8%) or parenteral (60/82 - 70.2%) application in cattle. adults and/or calves with anemia. Of these, 17 products for parenteral application contained only iron and 19 only vitamin B12. The association between iron and vitamin B12 was more common in products for parenteral application (12/60 - 20%) and in products for oral use, the association between iron, copper and cobalt prevailed (7/22 - 31.8%). The doses indicated for parenteral iron application (0.01g to 3g per application) varied greatly depending on the number of applications and suggested intervals, highlighting that in seven products the interval and duration of treatment were not identified. In the mixed formulations, the most frequent elements were iron (50/82), B12 (47/82), cobalt (19/82) and copper (17/82) in association with other minerals and vitamins, in addition to amino acids, glucose, dextrose and other components. The ease of access and the lack of clear information in the package inserts of these products makes it difficult to correctly indicate and can lead the producer to increase the dose and time of use of the products, increasing the risk of poisoning.

Keywords: Anemia. Calves. Minerals. Erythrogram, hemogram.

LISTA DE SIGLAS, ABREVIACES E SBOLOS

| | |
|---------|---|
| ADC | Anemia da Doença Crônica |
| ADRC | Anemia da doença renal crônica |
| B12 | Vitamina B12 - Cobalamina |
| CEUA | Comit de tica no uso de animais |
| DMCV | Departamento de Medicina e Cirurgia Veterinária |
| Fb | Fibrinognio |
| Hb | Hemoglobina |
| HCM | Hemoglobina Corpuscular Média |
| He | Hematimetria, hemácias, eritrócitos |
| mL | Mililitros |
| MMA | Metil-Malonil-CoenzimaA |
| PEM | Poliencefalomalcia |
| CoA | Coenzima A |
| ppm | Parte por milhão (g/dL) |
| PPT | Proteínas Plasmáticas Totais |
| SBPC/ML | Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Laboratório de Medicina |
| SMF | Sistema monocítico fagocitário |
| UFRRJ | Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro |
| VCM | Volume corpuscular médio |
| VG | Volume globular |
| PPGMV | Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária |
| HVGA | Hospital Veterinário de Grandes Animais |
| CAPES | Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível |
| NI | Condição clínica não identificada |
| SMF | Sistema monocítico fagocitário |
| LabVe | Laboratório de Patologia Clínica da UFRRJ |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Números e porcentagens de bovinos adultos e jovens, assintomáticos e doentes, com contagens de hemácias, concentração de hemoglobina e volume globular, diminuído, normal e aumentado em relação aos limites de normalidade estabelecidos para a espécie | 41 |
| Tabela 2 - Números e porcentagens de bovinos adultos assintomáticos, doentes e com condição clínica não identificada (NI) com contagens de hemácias, concentração de hemoglobina e volume globular, diminuído, normal e aumentado em relação aos limites de normalidade estabelecidos para a espécie | 41 |
| Tabela 3 - Média e desvio padrão dos valores obtidos no eritrograma, proteínas plasmáticas totais (PPT) e fibrinogênio (FB) de bovinos segundo a categoria e condição clínica | 42 |
| Tabela 4 - Números e porcentagens de bezerros assintomáticos e doentes com contagens de hemácias, concentração de hemoglobina e volume globular, diminuído, normal e aumentado em relação aos limites de normalidade estabelecidos para a espécie | 43 |
| Tabela 5 - Bezerros assintomáticos e doentes, com valores de proteínas plasmáticas e fibrinogênio normais, diminuídos e aumentados em relação aos limites de referência para a espécie..... | 44 |
| Tabela 6 - Classificação morfológica da anemia em 1405 bovinos (adultos e bezerros, assintomáticos e doentes), quanto ao volume corpuscular médio (macrocítica, microcítica e normocítica) e concentração de hemoglobina corpuscular média (normocrômica e hipocrômica) | 45 |
| Tabela 7 - Classificação morfológica da anemia em 906 bovinos adultos (assintomáticos, doentes e com condição clínica não identificada), quanto ao volume corpuscular médio (macrocítica, microcítica e normocítica) e concentração de hemoglobina corpuscular média (normocrômica e hipocrômica) | 46 |
| Tabela 8 - Classificação morfológica da anemia em 499 bezerros assintomáticos e doentes, quanto ao volume corpuscular médio (macrocítica, microcítica e normocítica) e concentração de hemoglobina corpuscular média (normocrômica e hipocrômica)..... | 46 |
| Tabela 9 - Classificação da gravidade da anemia em 299 bovinos com hematócrito menor que 24% | 47 |

| | |
|--|----|
| Tabela 10 - Classificação morfológica da anemia em 299 bovinos quanto à intensidade, considerando o valor do volume globular (TVEDTEN, 2010 - adaptada proporcionalmente para o VG bovino)..... | 47 |
| Tabela 11 - Média e desvio padrão dos valores obtidos no eritrograma, proteínas plasmáticas totais (PT) e fibrinogênio (FB) de bovinos segundo a procedência. 48 | |
| Tabela 12 - Classificação da anemia em 780 bovinos adultos de diferentes procedências quanto ao volume corpuscular médio (macrocítica, microcítica e normocítica) e concentração de hemoglobina corpuscular média (normocrômica e hipocrômica)..... | 48 |
| Tabela 13 - Média e desvio padrão dos valores obtidos no eritrograma, proteínas plasmáticas totais (PT) e fibrinogênio (FB) de bovinos adultos e bezerros, assintomáticos e enfermos quanto ao método de análise hematológica | 49 |
| Tabela 14 - Média e desvio padrão dos valores obtidos no eritrograma, proteínas plasmáticas totais (PT) e fibrinogênio (FB) de bovinos adultos e bezerros, assintomáticos e enfermos quanto ao método de análise hematológica | 50 |
| Tabela 15 - Ferro, cobre, cobalto e vitamina B12 como componentes únicos e associações indicados para tratamento e prevenção de anemia em bovinos conforme a via de aplicação (parenteral ou oral)..... | 68 |
| Tabela 16 - Ferro, cobre, cobalto e vitamina B12 como componentes de 82 produtos para tratamento e prevenção de anemia em bovinos indicados para aplicação oral ou parenteral. | 68 |
| Tabela 17 - Vias de administração recomendadas por 82 produtos contendo ferro, cobre, cobalto, vitamina B12 e outros nutrientes para bovinos | 69 |
| Tabela 18 - Substância ativa (forma química) referente ao ferro contido em 50 produtos comerciais disponíveis para aplicação em bovinos, de acordo com a especificação da bula. | 69 |
| Tabela 19 - Frequência de aplicação e idade sugerida pelos fabricantes de 50 produtos comerciais disponíveis para aplicação em bovinos | 71 |
| Tabela 20 - Componentes em formulações para uso oral e parenteral indicadas para tratamento e prevenção de anemia em bovinos | 72 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|--|----|
| Quadro 1 - Exigências de macro e micro elementos minerais para vacas secas e em lactação e níveis tóxicos | 14 |
| Quadro 2 - Condições e compostos que degradam as vitaminas do complexo B. | 74 |

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 1 |
| 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | 2 |
| 2.1 Sangue | 2 |
| 2.2 Hemograma | 2 |
| 2.3 Anemia..... | 4 |
| 2.3.1 Definição | 4 |
| 2.3.2 Classificação | 4 |
| 2.3.3 Causas..... | 5 |
| 2.3.4 Manifestações | 12 |
| 2.3.5 Diagnóstico..... | 12 |
| 2.3.6 Tratamento..... | 13 |
| 2.4 Requerimentos e Potencial Tóxico dos Minerais para Bovinos | 13 |
| 4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 19 |
| CAPÍTULO 1..... | 35 |
| Estudo retrospectivo dos valores do eritrograma de bovinos adultos e jovens, assintomáticos e doentes de diferentes origens e caracterização das anemias | 35 |
| RESUMO..... | 36 |
| ABSTRACT | 37 |
| 2 MATERIAL E MÉTODOS | 39 |
| 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 41 |
| 3.1 Valores Médios – Índices Gerais | 41 |
| 3.2 Classificação morfológica | 45 |
| 3.3 Classificação segundo a gravidade | 47 |
| 3.4 Procedência..... | 48 |
| 3.5 Métodos de análise | 49 |
| 3.6 Causas prováveis | 50 |
| 4 CONCLUSÕES..... | 53 |
| 5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 54 |
| 6 CAPÍTULO 2..... | 62 |
| Produtos veterinários contendo ferro, cobre, cobalto e/ou vitamina B12 indicados para tratamento das deficiências ou processos anemiantes de bovinos | 62 |
| RESUMO..... | 63 |

| | |
|---|--------------|
| ABSTRACT | 64 |
| 6.1 INTRODUÇÃO | 65 |
| 6.2 MATERIAL E MÉTODOS | 67 |
| 6.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 68 |
| 6.4 CONCLUSÕES..... | 77 |
| 6.5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | |
| 6.6 | 78 |

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, apesar das estimativas, não há dados oficiais sobre as taxas de morbidade e mortalidade de bovinos por diferentes enfermidades. São particularmente escassos os estudos sobre a ocorrência e causas de anemia em adultos e bezeros, em diferentes condições de manejo, sendo mais frequentes os estudos referentes às causas, manifestações e evolução da anemia associada a condições clínico-patológicas específicas ou que foram conduzidos visando à determinação de parâmetros fisiológicos para algumas categorias de animais.

Anemia comumente diagnosticada pela redução do número de hemácias, da concentração de hemoglobina ou do hematócrito, deve ser encarada como secundária à múltiplas e distintas causas. Embora a anamnese e o exame físico possam indicar a presença de anemia e sugerir a causa, uma avaliação laboratorial abrangente se faz necessária para o diagnóstico do fator causal e tratamento definitivos. A equivalência dos sinais de anemia de diferentes etiologias e a interface dessas manifestações com outros estados carenciais é responsável pelo aparecimento de fórmulas complexas, visando a uma abordagem terapêutica abrangente. Uma vez que a deficiência primária de ferro é pouco provável em animais criados a campo, a suplementação é desnecessária, além de aumentar o custo da produção. No entanto, com frequência, Médicos Veterinários e proprietários utilizam a suplementação parenteral de ferro e outros elementos minerais, não necessariamente deficientes na dieta, especialmente como auxiliar no tratamento de enfermidades que cursam com anemia.

Devido à diversidade de causas e mecanismos desencadeadores, o tratamento da anemia deve ser estabelecido diretamente em função da causa, gravidade, evolução e doenças concomitantes. Assim, o tratamento eficaz só é possível após diagnóstico definitivo do fator causal, contemplando a história clínica, o hemograma e exames complementares, conforme a suspeita clínica. Não raras vezes são utilizados produtos contendo minerais e vitaminas, que podem não ser eficazes, ou mesmo causar malefícios. Desta forma, este trabalho teve como objetivo geral realizar um estudo retrospectivo dos casos de anemia em bovinos adultos e jovens a partir de dados de prontuários e de laboratórios clínicos, visando identificar a intensidade (grau leve, moderado ou severo), o tipo e a possível etiologia dos processos anemiantes nestes animais. De forma complementar buscou-se avaliar a literatura, quanto à ocorrência e principais causas de anemia em bovinos, os produtos comerciais disponíveis para tratamento e as condições de uso desses produtos em bovinos jovens e adultos, assintomáticos ou com diferentes enfermidades.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Sangue

O sangue é formado por uma matriz líquida, o plasma, e três tipos celulares: os glóbulos vermelhos (hemácias ou eritrócitos), os glóbulos brancos ou leucócitos, e as plaquetas (trombócitos) que são fragmentos citoplasmáticos anucleados dos megacariócitos (THRALL, 2015).

O plasma é constituído por 91-92% de água, 8-9% de sólidos orgânicos (proteínas, como fibrinogênio, albuminas e globulinas, colesterol, fosfolipídios, glicose, enzimas, hormônios e vitaminas) e 1% de sólidos inorgânicos (eletrólitos como sódio, potássio, cloreto e cálcio e bicarbonato) (MATHEW; SANKAR; VARACALLO, 2021).

A maioria das células sanguíneas possui vida média curta (semanas ou dias) e as quantidades dessas células na circulação mantêm-se estável por ação de um conjunto de órgãos e tecidos como a medula óssea, o baço, fígado, o timo, os intestinos, os rins, o estômago e os macrófagos do sistema mononuclear fagocitário (SMF). Por meio desse sistema (hematopoiético-lítico) são produzidas novas células (hematopoese) e as hemácias velhas, parasitadas ou defeituosas são fagocitadas e destruídas por macrófagos, no processo denominado hemocaterese (GARTNER; HIATT, 2007; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008).

O equilíbrio entre a produção e a destruição das células sanguíneas resulta na manutenção dos constituintes sanguíneos dentro de intervalos fisiológicos para cada espécie. Alterações nesses processos contribuem para a redução ou aumento dos tipos celulares sanguíneos caracterizando os processos patológicos (PÉREZ-RUIXO; CHOW, 2013).

Conforme González (1997) a composição bioquímica do sangue reflete de maneira confiável o equilíbrio entre o ingresso, o egresso e a metabolização dos nutrientes nos tecidos animais. Portanto, a interpretação dos componentes do sangue é útil para diagnosticar diferentes desequilíbrios e transtornos no organismo animal.

2.2 Hemograma

O hemograma é o exame laboratorial mais solicitado na prática clínica, e é decisivo para o diagnóstico, acompanhamento e tratamento de diversos distúrbios, não somente hematológicos; contanto que, seja garantida a qualidade durante todo o procedimento (DAVES et al., 2015; BUTTARELLO; PLEBANI, 2008; BUTTARELLO, 2004).

O eritograma é constituído pela contagem total de hemácias, hematócrito (ou volume globular - corresponde à concentração de células por volume de sangue), concentração de hemoglobina (componente da hemácia, responsável pelo transporte de oxigênio e dióxido de carbono). Com base nesses parâmetros, calculam-se os índices hematimétricos (volume corpuscular médio - VCM, hemoglobina corpuscular média - HCM e concentração de hemoglobina corpuscular média - CHCM) para classificar as anemias (THRALL, 2015).

O VCM, determinado por meio de contadores celulares automáticos ou pela relação entre o VG e o número de hemácias, indica o tamanho das hemácias (macrocítica, microcítica ou normocítica). O CHCM calculado a partir da hemoglobina e do hematócrito permite estimar a concentração média de hemoglobina da amostra classificando a anemia em normocrômica ou hipocrômica (THRALL, 2015).

Muitos fatores podem afetar a variabilidade dos resultados laboratoriais. Estudos realizados na Itália e na Índia indicam que a fase pré-analítica concentra a maior frequência de erros associados a exames laboratoriais; os mais comuns seriam os erros na identificação das amostras, preenchimento inadequado dos tubos, presença de hemólise e falta de informações sobre o paciente (CHAWLA, et al., 2010; PLEBANI, 2010). Na fase analítica são prováveis as

falhas no equipamento, a perda ou troca de amostras, a contaminação entre amostras, a não validação prévia do sistema analítico e as falhas não detectadas no controle interno de qualidade. Como fatores importantes na fase pós-analítica a interpretação equivocada do resultado (KANEKO et al., 2008), os erros na transcrição dos resultados e o uso de valores de referência inapropriados foram os mais destacados

Sempre que possível as análises devem ser realizadas no mesmo dia em que as amostras são coletadas, atentando-se para a possibilidade de variação dos valores de hemoglobina, do VCM e do CHCM em amostras armazenadas (KANEKO et al., 2008).

A hemoglobina, um componente proteico dos eritrócitos, tem um papel importante na homeostase do organismo, através da ligação, transporte e entrega de oxigênio aos tecidos. Hemácias senescentes são fagocitadas por macrófagos e hemolisadas. A hemoglobina é catabolizada e clivada em uma fração protética (globina) e uma fração heme. A globina é incorporada às proteínas plasmáticas e a fração heme passa por sucessivas clivagens até a liberação do ferro. O ferro é oxidado (Fe^{+3}), liberado e transportado como transferrina para armazenamento e posterior reutilização ou conduzido à medula óssea para a síntese de hemoglobina (WEISS; WARDROP, 2010).

Na hemólise intravascular, a hemoglobina é liberada para a circulação em sua forma livre e rapidamente eliminada por vários mecanismos, o mais importante é a ligação com a haptoglobina plasmática, seguida de depuração pelos macrófagos. Quando há excesso de hemólise, a capacidade de ligação da haptoglobina é excedida. A hemoglobina pode ser eliminada pela filtração glomerular podendo ocorrer hemoglobinúria ou catabolizada pelas células tubulares renais proximais (WEISS; WARDROP, 2010; KERR, 2002).

A hemoglobina do sangue pode ser avaliada por método manual ou automatizado. Manualmente, sua concentração é determinada por colorimetria pelo método da cianometemoglobina modificado, que está disponível comercialmente, e é considerado eficaz e estável (FELDMAN, 2004).

Segundo o protocolo de Latner e Schawartz (1983), a concentração da hemoglobina por método colorimétrico pode ser aferida em até sete dias; entretanto, os valores de hemoglobina, do VCM e do CHCM podem sofrer alterações em amostras armazenadas (KANEKO et al., 2008). Uma causa provável para essas variações é a ocorrência de hemólise e aumento do VG. Contudo, diferentes estudos (SANTOS et al., 2017; DALANHOL et al., 2010; IHEDIOHA; ONWUBUCHE, 2007) em que se avaliaram as modificações quantitativas em amostras de sangue refrigeradas evidenciaram que, em bovinos, o aumento de volume celular e a hemólise durante a estocagem não afetam significativamente os valores de hemoglobina, desde que a amostra não esteja contaminada por microrganismos, o que se evidencia pela turvação ou mudança de cor (DALANHOL et al., 2010).

A hemólise é comum na prática laboratorial, e nem sempre decorre de eventos patológicos. Não há consenso quanto aos efeitos do armazenamento sobre os valores do hemograma. O armazenamento a baixas temperaturas, mas acima da temperatura de congelamento, pode induzir à hemólise resultando em valores falsos de hemoglobina (SBPC/ML, 2010). Biagini et al. (2014) observaram aumento da hemoglobina livre, assim como do índice de hemólise no 14º dia de estocagem de sangue suíno.

Conforme Ihedioha e Onwubuche (2007), amostras de sangue de bovinos, caprinos e suínos podem ser armazenadas por mais de 24 horas, a 5º ou 30ºC sem alterações significativas na concentração de hemoglobina, contagem de hemácias e leucócitos. Queda na concentração de hemoglobina das amostras nas primeiras três horas após a coleta foi verificada por Dalanhhol et al. (2010) e Santos et al. (2017), sendo as variações nos demais tempos menos significativa e sem diferença significativa, com viabilidade de avaliação da hemoglobina em amostras refrigeradas por até 14 dias (SANTOS et al., 2017). E, ainda, a presença do corpúsculo

de Heinz e lipemia pode resultar em valores falsamente aumentados de hemoglobina (HARVEY, 2012).

Alguns autores (COOK; BAYNES; SKIKNE, 1992; BEARD; DAWSON; PIÑERO, 1996) consideram que a hemoglobina não possui boa especificidade e sensibilidade para identificação de anemia, pois pode estar alterada em condições de infecção, inflamação, hemorragia, desnutrição proteico-calórica, deficiência de folato e/ou vitamina B₁₂, uso de medicamentos e desidratação. A redução do VCM segundo Cook; Baynes e Skikne (1992) é um indicador confiável da redução da síntese de hemoglobina.

É descrito que o ferro sérico, a contagem de hemácias, o teor de hemoglobina e o VG, diminuem a partir das primeiras 48 horas do nascimento (ATYABI et al. 2006; RIZZOLI et al. 2006), devido à expansão do volume plasmático induzida pelo consumo do colostro, à destruição de eritrócitos fetais e suprimento inadequado de ferro para síntese de hemoglobina (JAIN, 1993; RIZZOLI et al., 2006; THRALL, 2015). Conforme Schalm et al. (2010) em neonatos, a redução da hemoglobina é mais marcante que a contagem de eritrócitos.

2.3 Anemia

2.3.1 Definição

Etimologicamente, anemia (do grego, *an* - privação, *haimia* – sangue) significa ausência ou falta de sangue (Dicionário *on line* de Português. Disponível em: <https://www.dicio.com.br/anemia/>) tendo como sinônimo o termo oligocitemia (decréscimo do número dos glóbulos vermelhos do sangue).

Comumente diagnosticada pela redução da concentração de hemoglobina, hematimetria ou do hematócrito (SCHREIR, 2018), a anemia geralmente é definida como uma redução do número absoluto de hemácias na circulação ou uma condição na qual as hemácias e a capacidade de transporte de oxigênio são insuficientes para atender às necessidades fisiológicas (BALARAJAN et al., 2011).

O conceito de anemia compreende alterações quantitativas e/ou qualitativas dos eritrócitos, devendo ser entendida como sinal ou sintoma e não como uma enfermidade no sentido estrito da palavra. Clinicamente a anemia é a uma síndrome de etiologia multifatorial, devendo ser considerada sempre como secundária a múltiplas causas (THRALL, 2015).

2.3.2 Classificação

A multiplicidade de causas e a amplitude do conceito constituem limitantes para a classificação adequada e precisa das anemias. A classificação pode ser estabelecida com base em vários critérios, sendo mais utilizados os critérios morfológicos e etiopatológicos. Quanto ao grau ou intensidade, o processo anêmico pode ser leve, moderado ou grave, geralmente relacionado aos níveis de hemoglobina e valores do hematócrito e manifestações clínicas decorrentes. Pode ser classificada quanto à evolução (aguda ou crônica) e quanto à atividade da medula óssea em regenerativas e não regenerativas (COLES, 1986).

A classificação morfológica se suporta nos resultados dos índices hematimétricos pelos quais são analisados a forma, o tamanho (macrocítica, microcítica e normocítica) e as características tintoriais dos eritrócitos, resultantes da concentração de hemoglobina. O modelo de classificação com maior aplicação prática refere-se àquele em que são englobadas as diferentes causas quanto aos mecanismos etiopatogênicos dos processos desencadeadores. Essa classificação envolve três mecanismos básicos: perda de sangue (hemorragias agudas ou crônicas), destruição aumentada de eritrócitos (hemolíticas) e eritropoese deficiente (hipoproliferação) (KATSOGIANNOU et al., 2018).

2.3.3 Causas

Conforme Gonçalves (2016) as possíveis causas de anemia em bovinos são parasitárias (endoparasitas ou ectoparasitas), infecciosas (vírus ou bactérias), tóxicas, hemorrágicas (agudas ou crônicas) e deficiências nutricionais, sobretudo de cobre e cobalto (ABOU-ZEINA et al., 2008).

A) Perda de sangue - Anemias hemorrágicas

A perda de sangue é uma condição clínica comum aos processos traumáticos, cirúrgicos, ulcerações gástricas, parasitismo por hematófagos, processos neoplásicos (gastrointestinal e urinário) e transtornos da coagulação (McDOWELL, 1999; GARCIA-NAVARRO, 2003), além de queimaduras e infecções, sendo provavelmente mais frequentes em bovinos a campo as causas hemorrágicas por agentes etiológicos parasitários (McDOWELL, 1999).

Com a perda de sangue ocorre à perda de ferro, essencial à eritropoese, especialmente para a síntese de hemoglobina. A perda crônica de sangue resulta em déficit prolongado de ferro e produção de eritrócitos menores (micrócitos) e com menor teor de hemoglobina (hipocorados), e desse modo, a anemia assume a forma microcítica e hipocrômica (COUTO, 2010; THRALL, 2015).

Em alguns casos, como no parasitismo por hematófagos e sangramento de mucosas, a anemia se instala de forma incipiente e progressiva sendo identificadas já na fase de regeneração (COUTO, 2010).

No Brasil, a fauna de carrapatos é constituída de 73 espécies das famílias Ixodidae e Argasidae. Dos ixodídeos encontrados no Brasil, os de maior interesse em saúde pertencem aos gêneros *Amblyomma*, o de maior abundância (MICHEL et al., 2017; KRAWCZAK et al., 2015) e *Rhipicephalus* de maior interesse econômico (GRISI et al., 2014).

O carrapato *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (sin. *Boophilus microplus*) é o que apresenta maior impacto econômico e causa preocupação no cenário da produção bovina (GARCIA et al., 2019), pela espoliação e transtornos que provoca (PATARROYO et al., 2002; PEREIRA, 2006; GRISI et al., 2014) e também pela possibilidade de transmitirem enfermidades (JOHNSTON; HAYDOCK, 1969; MAFRA et al., 1994; GUGLIELMONE et al., 2006; BROWN et al., 2006; JONSSON, 2006; JONSSON et al., 2008).

Outros ectoparasitos como a *Haematobia irritans* (mosca-dos-chifres) e a *Stomoxys calcitrans* (mosca-dos-estábulo) também são relevantes para o rebanho leiteiro brasileiro (GRISI et al., 2002; BIANCHIN et al., 2006) incluindo espécies de tabanídeos que são importantes na disseminação de patógenos para ruminantes (SOULSBY, 1987).

Anemia associada ao parasitismo por carrapatos é caracterizada segundo o grau de infestação e evolução do quadro clínico como macrocítica normocrômica (FELDMAN et al., 2000). Um experimento realizado para fornecer informações sobre as alterações responsáveis pela perda de peso corporal em bezerros britânicos devido ao efeito do carrapato *Boophilus microplus*, os autores O'Kelly e Kennedy (1981) observaram a redução do hematócrito e dos níveis séricos de ferro e albumina caracterizando a ocorrência de anemia e hipoproteïnemia, porém outros parâmetros eritrocitários não foram avaliados e o tipo de anemia não foi caracterizado.

Em bovinos, a anemia devido à hemólise pode ser causada por parasitos, incluindo *Babesia* spp. (DE VOS; POTGIETER, 1994; KESSLER et al., 1983), *Theileria* spp. (OMER et al., 2003) e alfa protobactérias, principalmente *Anaplasma* spp., além de protozoários como *Trypanosoma* spp.. (BIRYOMUMAISHO et al., 2013).

No Brasil, o regime extensivo é predominante na criação de bovinos, o que possibilita as frequentes infecções parasitárias. Embora, com elevados investimentos em antiparasitários, cerca de 76 milhões de dólares em 2017 (SINDAN, 2018), os endoparasitas são responsáveis por baixa produtividade e perdas econômicas (MONTEIRO, 2014; BULLEN et al., 2016), sobretudo em criações extensivas (LORENS et al., 2014; DIAZ et al., 2015).

O controle de helmintos gastrintestinais é um desafio na pecuária, sobretudo em bovinos jovens. Conforme Almeida et al. (2020), no Brasil, o tratamento antiparasitário é realizado em grande parte, de forma incorreta, com uso excessivo e desordenado de fármacos, com resultados insatisfatórios.

Bovinos são suscetíveis a uma variedade de helmintos, que inclui parasitos dos gêneros *Ostertagia* spp., *Haemonchus* sp., *Cooperia* spp., *Trichostrongylus* spp. e *Oesophagostomum* spp. cujos efeitos estão relacionados às espécies e quantidade de parasitos que se estabelecem em seu trato digestivo (WALLER, 2005). Conforme Hillesheim e Freitas (2016), bezerros com até seis meses de idade, manejados de forma coletiva e a pasto têm maior positividade para enteroparasitos.

Infecções por *Haemonchus* spp. (HOLSBACK et al., 2015) e *Bunostomum* sp. (URQUHARD et al., 1996), devido aos hábitos de hematofagia, são importantes causas de anemia por perda de sangue em bovinos. *Haemonchus* spp. adultos sugam aproximadamente 0,5 ml de sangue por dia. Infecções de 2 a 10.000 desses nematóides são comuns e causam anemias agudas, comparáveis às hemorragias graves (FORTES, 2004; FORTES et al., 2013).

Parasitos do gênero *Oesophagostomum* spp., que migram profundamente na mucosa do intestino, levam ao desenvolvimento de anemia (URQUHART et al., 1996; TAYLOR; COOP; WALL, 2017). Esses agentes etiológicos, segundo estudos epidemiológicos, são prevalentes no estado do Rio de Janeiro (PIMENTEL NETO; RIBEIRO; FONSECA, 2000; PIMENTEL NETO; FONSECA, 2002;).

Coccidiose é uma parasitose causada pelos parasitos do Infracilo Apicomplexa, gêneros *Eimeria*, *Isospora*. e *Cryptosporidium*. No entanto, o termo é frequentemente utilizado, para referir-se a parasitoses causadas pelo gênero *Eimeria*, um dos mais importantes protozoários que parasitam o trato gastrintestinal de bovinos (RODRÍGUEZ-VIVAS et al., 1997), os quais são parasitados por diversas espécies. As espécies, *Eimeria bovis* e *Eimeria zuernii* são as mais patogênicas e de maior importância clínica e causam distúrbios entéricos, e ocasionalmente, óbito em bezerros (DAUGSCHIES; NAJDROWSKI, 2005).

Conforme Jolley e Bardsley (2006), oocistos infectantes estão presentes em praticamente todos os locais habitados por ruminantes e podem manter a capacidade de infecção por semanas ou meses. Conforme Lima (2004), a eimeriose é mais frequente em animais jovens, entre três semanas e seis meses de idade. Entretanto, quando a densidade populacional é alta, a carga de oocistos esporulados ingeridos é grande, ou quando os animais são submetidos a estresse, doenças concomitantes ou baixa de imunidade, a doença pode acometer animais mais velhos e se manifestar com maior severidade (SÁNCHEZ et al., 2008; LIMA, 2005), sobretudo em períodos de alta pluviosidade e ambiente com higiene precária (DAUGSCHIES; NAJDROWSKI, 2005).

Dependendo da espécie e pressão de infecção, a eimeriose pode se apresentar na forma clínica ou subclínica. Quando a infecção ocorre por muitos oocistos esporulados, principalmente das espécies, *E. bovis* e *E. zuernii*, ocorre diarreia geralmente sanguinolenta, desidratação, anorexia, letargia, febre, perda de peso, anemia e eventuais óbitos (DAUGSCHIES; AKIMARU; BURGER, 1986; STOCKDALE et al., 1981; LIMA, 2004a; FLORIÃO et al., 2015).

A associação das diversas espécies do gênero *Eimeria* (FLORIÃO et al. (2016) com outros enteropatógenos (FERREIRA et al., 2009) e com helmintos (BRUHN et al., 2012) é muito frequente e tende a aumentar a gravidade do parasitismo, pois, helmintos ocasionam

diminuição do consumo, da capacidade de digestão e absorção dos nutrientes e diarreia (SOUTELLO et al., 2002).

A Fasciolíase, uma infecção causada pelo trematódeo *Fasciola hepatica* tem ocorrência descrita no Rio de Janeiro, com alta prevalência (SANTOS et al., 2000; SERRA-FREIRE, 2011; SOUZA et al., 2015; RODRIGUES; SOUZA, 2019; ALBUQUERQUE, 2018). Bovinos e ovinos são as espécies de maior importância epidemiológica no ciclo da doença, que depende, além dos hospedeiros vertebrados, de moluscos do gênero *Lymnaea* e de características ambientais específicas (ROBINSON; DALTON, 2009).

Análises hematológicas de bovinos infestados com *F. hepatica* indicam redução do VG e hemoglobina. A anemia observada é normocítica e hipocrômica e a etiologia mais importante é a perda crônica de sangue devido à atividade sugadora dos vermes adultos, além do vazamento de sangue do ducto biliar para o intestino, o que resulta em deficiência de ferro (LOTFOLLAHZADEH et al., 2008).

B) Anemias hemolíticas

Hemólise caracterizada pela destruição aumentada e prematura de hemácias, sem o aumento proporcional da reposição de hemácias na circulação (FRY; MCGAVIN, 2013) é classificada quanto ao mecanismo (intravascular / extravascular), fisiopatologia (imunes / não imunes) e instauração (agudas / crônicas) (BERENGUER PIQUERAS et al., 2016).

Dentre as causas de anemia hemolítica em bovinos destacam-se as doenças infecciosas, tais como: leptospirose, babesiose, tripanossomíase e hemoglobinúria bacilar (RIET-CORREA et al., 2007; CADIOLI et al., 2012), intoxicação por cobre (AQUINO NETO; FREITAS; SANCHES, 2014) e por plantas tóxicas (GAVA et al., 2010, TOKARNIA et al., 2012).

A tristeza parasitária bovina (TPB), um complexo de doenças causadas por vários agentes etiológicos com sintomatologia e epidemiologia similares (SANTOS et al., 2017) está entre as hemoparasitoses de maior importância econômica em bovinos e bubalinos (SANTOS, 2013; BRITO et al., 2019; FERREIRA, 2019; BAHIA et al., 2020;), principalmente nos países de clima tropical e subtropical (SANTOS et al., 2017; FERREIRA, 2019; HERRERA, 2019; TURRUELLA et al., 2020).

A síndrome clínica compreende duas enfermidades, a babesiose, cuja etiologia se relaciona com a *Babesia bigemina* e *Babesia bovis*, em associação ou não com a anaplasmose, causada por bactérias *Anaplasma marginale* e/ou *Anaplasma centrale* (SANTOS, 2013; GRIS et al., 2016; FERREIRA, 2019; TURRUELLA et al., 2020).

A anaplasmose, responsável pela maioria das mortes do complexo TPB, inicia-se com a introdução do parasito nos eritrócitos por um processo de endocitose, que promove destruição das hemácias durante as crises de parasitemia. O quadro determina um estado anemiante progressivo e prolongado, responsável por drástica queda na produção (GONZALES, 1995).

Anaplasma marginale, um hemoparasito intraeritrocitário obrigatório (AUBRY; GEALE, 2011) é responsável pelo desenvolvimento de sinais clínicos como letargia, febre, anemia, icterícia, perda de peso e diminuição na produção de leite (VIDOTTO; MARANA, 2001; KOCAN et al., 2010). Na fase inicial, as alterações clínicas são discretas e só se evidenciam quando a anemia é intensa.

As lesões orgânicas decorrentes pioram com a elevação progressiva da parasitemia (AUBRY; GEALE, 2011; COELHO, 2007) e destruição das hemácias infectadas principalmente no baço e fígado. Após a fagocitose pelos macrófagos, há redução no número de hemácias circulantes, podendo ultrapassar o limiar de compensação da medula óssea, o que explica a redução do hematócrito e da hemoglobina (THRALL, 2007).

Na progressão da enfermidade ocorre fagocitose de eritrócitos infectados e não infectados devido à presença de imunoglobulinas que estimulam a destruição imunomediada dos eritrócitos não parasitados pelas células do sistema mononuclear fagocitário, o que contribui para a anemia grave (WANDURAGALA; RISTIC, 1993). Após um período de convalescência, em torno de dois meses, o animal torna-se portador assintomático e tem níveis baixos de riquetsemia por meses ou anos (COELHO, 2007).

No Brasil, o carrapato *R. microplus* é o único vetor biológico dos protozoários intraeritrocitários *B. bovis* e *B. bigemina*, agentes etiológicos da babesiose (SOLORIO-RIVERA; RODRIGUEZ-VIVAS, 1997).

Em áreas enzoóticas, os bezerros recém-nascidos recebem anticorpos por meio do colostro que os protege nos primeiros meses de vida. Entre quatro e seis semanas de vida, a exposição gradativa ao vetor e parasito é responsável pelo desenvolvimento de imunidade ativa, que resulta em menor ocorrência de casos clínicos severos (RISTIC; CARSON, 1977). Quando a primo-infecção ocorre em idade avançada, são comuns os surtos da doença em animais adultos com altas taxas de mortalidade (MADRUGA et al., 1984).

Na babesiose, a anemia, de maneira geral, é do tipo macrocítica hipocrômica, sendo algumas vezes observada a presença de ponteados basofílicos, o que caracteriza nos ruminantes uma resposta regenerativa da medula óssea (KOHAYAGAWA, 1993). No entanto, os resultados dos estudos não são unânimes. Pandey e Mishra (1977) relataram que os animais acometidos naturalmente por *B. bigemina* apresentaram anemia normocítica normocrômica, não sendo observados reticulócitos no sangue de alguns dos animais com anemia severa.

Mendonça et al. (2003) ao avaliar as alterações hematológicas em bezerros da raça Nelore, infectados experimentalmente com isolados de *Babesia bigemina* das regiões Sudeste, Nordeste e Norte do Brasil, não identificaram decréscimo acentuado nos constituintes da série vermelha, que levassem ao quadro anêmico. No entanto, foi constatada no 4º dia pós-infecção uma diminuição significativa do VG (de 22,3% a 12,8%) nos grupos do Sudeste e Norte. Resultado semelhante ao observado por Löhr et al. (1975) com redução de 19% nos valores médios do VG. Mangold et al. (1992), ao observarem os achados clínicos da infecção por *B. bigemina* em bovinos Holando-Argentino (*Bos taurus taurus*) experimentalmente infectados, verificaram um decréscimo de 45% no VG, o que caracteriza a anemia como de moderada a severa.

A anemia na babesiose ocorre paralelamente ao aumento da parasitemia, resultante da hemólise intravascular, aliada a outros mecanismos como fagocitose de hemácias (ARAGON, 1976). Contudo, a intensidade da anemia nem sempre é proporcional à parasitemia observada o que indica, que na infecção por *A. marginale* eritrócitos não parasitados possam também ser destruídos (MURASE et al., 1996).

Gotzi; Nizoli e Silva (2008) com base no percentual de hematócrito e presença de *A. marginale* na circulação periférica de 152 vacas da raça Holandesa, de primeira lactação, importadas de região livre de *R. microplus*, identificaram que animais expostos ao risco de infecção por *Babesia* spp. e não medicados, observam-se quedas variáveis do hematócrito, enquanto que nos tratados demonstraram recuperação do VG na primeira semana.

C) Tóxicas

Pteridium arachnoideum conhecida como samambaia ou samambaia do campo (TOKARNIA et al., 2012) é uma das plantas tóxicas mais importantes do Brasil. Ocorre principalmente em regiões altas (acima de 800 metros de altitude), desde o sul do Estado da Bahia até o Rio Grande do Sul, inclusive na Serra da Mantiqueira, no Rio de Janeiro (MARTINI-SANTOS et al., 2010).

Até recentemente, o gênero *Pteridium* era constituído por uma espécie (*Pteridium aquilinum*), e cinco subespécies. As espécies deste gênero foram reclassificadas conforme caracteres genéticos e morfométricos, o que modificou o nível taxonômico das subespécies para espécies, das quais duas existem no Brasil (*Pteridium arachnoideum* e *Pteridium caudatum*) (TOKARNIA et al., 2012; THOMSON et al., 2008). O ptaquilosídeo é o princípio ativo que tem atividade carcinogênica e mutagênica (CASTILLO et al., 1997; MARÇAL et al., 2001), e alterações na medula óssea na fase aguda da doença (HIRONO et al., 1984).

Os sinais clínicos variam de acordo com a quantidade de planta ingerida e tempo de exposição. A intoxicação se manifesta por uma forma aguda, quando bovinos ingerem diariamente quantidades maiores que 10 g/kg da planta durante semanas a meses (TOKARNIA et al., 1967; ANJOS et al., 2008, 2009) caracterizada por síndrome hemorrágica, depressão da medula óssea e conseqüente anemia, leucopenia e redução de plaquetas (HIRONO et al., 1984) e evolui para o óbito em 12-72 horas (DURÃO et al., 1995).

Quando o animal ingere pequenas quantidades da planta por meses a anos desenvolve-se a intoxicação crônica que se manifesta de duas formas clínicas distintas: formação de carcinomas no trato digestivo superior e lesões na bexiga, denominada hematuria enzoótica (DÖBEREINER et al., 1967; TOKARNIA et al., 1969; SOUZA; GRAÇA, 1993; SOUTO et al., 2006a,b; GABRIEL et al., 2009).

Outras causas prováveis são as intoxicações por plantas, como *Brachiaria radicans* e *Ditaxis desertorum* causadoras de anemia hemolítica em bovinos (RIET-CORREA, 2007).

D) Deficiências nutricionais

Dentre os vários elementos essenciais, o ferro, os folatos e a vitamina B₁₂ (cianocobalamina) são os mais significativos para a manutenção da eritropoese normal. A carência desses desencadeia quadros anêmicos, associados à eritropoese ineficaz. Em ruminantes a deficiência dos elementos cobre e cobalto são as causas mais importantes de anemias em bovinos no Brasil (TOKARNIA et al., 2000) e mais relevantes que a deficiência de ferro, improvável em animais à pasto (TOKARNIA et al., 2010) considerando os altos teores deste elemento nas forragens de uma maneira geral.

Anemia ferropriva, que ocorre quando as reservas de ferro se tornam insuficientes para manter a eritropoese, é muito prevalente em humanos (KASSEBAUM et al., 2014), porém tem pouca relevância em bovinos (TOKARNIA et al., 2010) uma vez que a disponibilidade de ferro na maioria dos alimentos é suficiente e até alta para atender à demanda metabólica dos animais (McDOWELL, 1999).

A anemia ferropriva é mais frequente em bezerros devido ao rápido crescimento nos primeiros dias de vida, ao baixo conteúdo de ferro no leite e no colostro e à baixa reserva orgânica do mineral. Ocorre predominantemente por suprimento insuficiente de ferro durante a alimentação exclusiva com leite por um período além do qual já deveriam estar recebendo fontes adicionais de ferro, por meio da ingestão de volumosos e concentrados (MATRONE et al., 1957; TOKARNIA et al., 2010).

Em bovinos adultos, a anemia ferropênica desenvolve-se quando as hemácias são produzidas na condição de disponibilidade reduzida de ferro, geralmente associada às perdas sanguíneas causadas por endo ou ectoparasitismo (PASCHOAL et al., 2008) ou deficiência de cobre, ainda que a ingestão de ferro seja adequada (DE ANGELIS; CTENAS, 1993).

A anemia por carência de ferro ocorre como resultado do balanço negativo prolongado de ferro ou à falha do organismo em atender às necessidades fisiológicas (LEE, 1998). Desenvolve-se de forma gradual e progressiva, considerando-se três estágios: no primeiro estágio (depleção de ferro), há diminuição do armazenamento de ferro no fígado, baço e medula óssea paralelamente à ferritina sérica; enquanto, o ferro sérico permanece constante e a

hemoglobina normal; o segundo estágio (deficiência de ferro) é referido como uma eritropoese ferro-deficiente e caracteriza-se por declínio da concentração de ferro sérico e aumento da capacidade de ligação do ferro, ainda que a concentração de hemoglobina não esteja reduzida; o terceiro estágio (anemia ferropênica) é caracterizado pela redução da oferta de ferro à medula óssea com redução da síntese e do conteúdo de hemoglobina nos precursores eritrocitários e desenvolvimento de anemia do tipo microcítica hipocrômica.

O ferro também está implicado na patogênese de anemia da doença crônica (ADC) resultante da retenção de ferro em certas células do sistema imunológico e limitação de ferro para a eritropoese. Na presença de doenças infecciosas, inflamatórias, traumáticas ou neoplásicas, que persistem por mais de um ou dois meses desenvolvem-se uma anemia leve a moderada, denominada como ADC ou da inflamação (WEISS; GANZ; GOODNOUGH, 2019) definida pela presença de anemia normocítica e normocrômica ou hipocrômica e hipoferremia (LEE, 1998). Apesar dos níveis de ferro nos macrófagos estarem normais ou aumentados, a medula está privada de suprimentos adequados desse elemento para a síntese de eritrócitos (LEE et al., 1988). Como tais doenças são frequentes, este tipo de anemia e incidência total são desconhecidos, mas provavelmente elevada (CANÇADO; CHIATTONE, 2002).

Na patogênese da ADC atuam pelo menos três mecanismos: alterações na eritropoese, diminuição da sobrevivência das hemácias e resposta inadequada da medula (ALVIN; AZEVEDO; SILVA, 1987; MEANS; KRANTZ, 1992;). Um bloqueio na liberação do ferro dos macrófagos, levando à diminuição do ferro disponível para a síntese da hemoglobina, parece ser o fator mais relevante (ALVIN; AZEVEDO; SILVA, 1987).

Segundo Kent et al. (1994) a ADC representa uma defesa do organismo contra a proliferação de microrganismos e de células neoplásicas (CARVALHO; BARACAT; SGARBIERI, 2006).

O cobre é um microelemento essencial para animais e plantas. A deficiência, de distribuição mundial, pode ser primária quando o consumo do mineral é baixo, ou secundária quando a absorção é comprometida por altos teores de antagonistas tais como molibdênio, enxofre, ferro e zinco na dieta (TOKARNIA et al., 2000; ALMEIDA FILHO, 2016).

Em bovinos, diversos quadros clínicos são observados na hipocuprose, podendo ocorrer menor desenvolvimento corporal e baixo desempenho reprodutivo, anemia, osteodistrofias, alterações da pigmentação dos pelos e diarreia, dentre outros (UNDERWOOD; SUTTLE, 1999).

O cobre é cofator da ceruloplasmina, proteína do soro, que oxida o ferro, permitindo sua mobilização e transporte de estoques hepáticos para a medula e síntese de hemoglobina (NAGANO et al., 2005; WU; RICKER; MUENCH, 2006; HALFDANARSON et al., 2008).

Em ruminantes a ingestão de altas concentrações de molibdênio e enxofre reduz drasticamente a absorção de cobre levando ao quadro de deficiência secundária de ferro (VÁSQUEZ; HERRERA; SANTIAGO, 2001). A disponibilidade do cobre será menor, quanto maiores os níveis de molibdênio e enxofre (MILTIMORE; MASON, 1971; ORTOLANI, 2006). Os sulfetos podem diminuir a utilização do cobre (ORTOLANI, 2017).

Outras interações antagônicas importantes são descritas em relação ao ferro e zinco, com redução drástica na absorção e armazenamento do cobre em bovinos quando em concentrações elevadas na dieta (BREMNER et al., 1987; BREMNER; BEATTIE, 1995).

Cárdenas (2001), ao estudar a interação dos níveis de cobre no metabolismo do ferro, identificou um aumento da hemoglobina, hematócrito e ferro sérico com o incremento da concentração do cobre e tanto a deficiência quanto o excesso de cobre resultaram em anemia, porém, um excesso de até 12 ppm foi menos prejudicial que a ausência de cobre na dieta.

Estudos conduzidos por Chase et al. (1955) evidenciaram o desenvolvimento de anemia microcítica hipocrômica em suínos, semelhante à deficiência de ferro frente a um excesso de cobre (12 ppm) na dieta, apesar do ferro dietético suficiente. Administração oral de ferro

adicional, não corrigiu a anemia, ao contrário, resultou em acúmulo de ferro no enterócito e anemia, o que corrobora com observações de Evans e Abraham (1973), quanto à redução da mobilização de ferro e acúmulo em alguns tecidos na deficiência e no excesso de cobre na dieta.

Em estudo experimental sobre a molibdenose em bovinos foi observada anemia caracterizada como macrocítica normocrômica em função da deficiência condicionada de cobre (BREM; ROUX, 1991) o que está de acordo com observações em pacientes humanos com deficiência de cobre que resulta em anemia microcítica hipocrômica (MENÉNDEZ et al., 2008; BAIERLE et al., 2010).

No Brasil, a deficiência de cobre foi descrita por Tokarnia et al. (1971), Mendes; Conrad e Ammerman (1981), Tokarnia e Döbereiner (1988), Pott et al. (1989a,b), Bondam; Riet-Correa e Giesta (1991), Moraes; Silva e Döbereiner (1994), Moraes, Tokarnia e Döbereiner (1999), Pandolfo (2012) em diversas regiões, incluindo o Rio de Janeiro (TEBALDI et al., 2000; MARQUES et al., 2013). A deficiência secundária ao excesso de ferro e zinco foi demonstrada por Melchiorretto (2019) em amostras de fígado de vacas leiteiras em Santa Catarina. Marques et al. (2014) identificaram elevados teores de ferro, alumínio, manganês e zinco e valores normais de cobre em forragens e solos de propriedades na região em que os animais apresentavam sinais clínicos evidentes de hipocuprose.

Em certas regiões, principalmente em áreas costeiras áridas e calcárias ou de origem granítica, a deficiência de cobre e cobalto estão associadas (UNDERWOOD, 1981; TOKARNIA et al., 2010). O diagnóstico da deficiência de cobre é realizado através das concentrações de cobre no fígado (TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 2000; RIET-CORREA et al., 2007). Para avaliação do estado nutricional de cobre os valores hepáticos são mais confiáveis que os valores séricos (BORGES et al., 2005), e para um diagnóstico preciso é melhor realizar biopsia hepática (FICHTNER et al., 1988). O teor de cobre hepático é mais elevado nos bezerros do que nas vacas (FICHTNER et al., 1988).

O cobalto é um microelemento essencial para a formação da vitamina B₁₂ (cobalamina) (BARCELOUX; BARCELOUX, 1999), um composto cianídrico que contém 4,5% deste mineral em sua molécula (OKUDA, 1999).

Nos ruminantes, o cobalto é necessário para a síntese da cobalamina pelos microrganismos do rúmen. A deficiência de cobalto corresponde à deficiência de vitamina B₁₂ e ocorre de forma primária somente em ruminantes (MCDOWELL, 1999).

Diferentemente de outras vitaminas, a vitamina B₁₂ é sintetizada exclusivamente por microrganismos e, portanto, está presente somente em alimentos que foram fermentados por bactérias ou são derivados de animais que obtêm esta vitamina, a partir do próprio trato gastrointestinal (COMBS, 1998). A deficiência é caracterizada clinicamente por inapetência e emagrecimento progressivo (PATTERSON, 2017).

O ácido fólico e a vitamina B₁₂ atuam como um cofator essencial para a síntese normal do DNA e hematopoese. Também, é utilizada como cofator na síntese de ácidos graxos voláteis, precursores da glicose por microrganismos do rúmen e na metabolização do propionato via gliconeogênese (SMITH, 2015).

As enzimas metilmalonil-CoA mutase essencial para a conversão de propionato em succinato e a 5-metiltetrahidrofolato (metionina sintetase), responsável pela regeneração da metionina a partir da homocisteína são dependentes da B₁₂. Adicionalmente o metabolismo do ácido fólico depende de B₁₂, e a deficiência dessa vitamina pode levar à deficiência de ácido fólico, ambos essenciais para a produção dos eritrócitos e desenvolvimento de anemias macrocíticas (CHANARIN; METZ, 1997; CARMEL et al., 2003).

A deficiência de B₁₂ resulta em baixa produção de ácido propiônico na fermentação microbiana do rúmen e, incapacidade de metabolizar o propionato produzido, desviando o substrato para a formação de ácido metilmalônico (KLEE, 2000). Consequentemente, leva ao

aumento de ácido propiônico e metilmalonil-CoA (MMA) sanguíneo (BARRIOS et al., 1999) ao mesmo tempo em que a produção de glicose fica limitada (GONZÁLEZ, 1997).

A hematopoese e a gliconeogênese podem ser afetadas diretamente, bem como o metabolismo de lipídeos e outros processos metabólicos (VAES et al., 2009; MCLEAN; HANNAN, 2006). Assim, ruminantes que ingerem em sua dieta baixas concentrações de cobalto apresentam uma síndrome caracterizada por anemia, anorexia e emagrecimento progressivo até a caquexia e óbito em até 12 meses (TOKARNIA et al., 2010).

2.3.4 Manifestações

A função principal dos glóbulos vermelhos é transportar oxigênio. Assim, as anemias causam manifestações relacionadas com a redução da capacidade de transporte de oxigênio pelas hemácias e, subsequente incapacidade de atender às necessidades fisiológicas, e ajustes estabelecidos para aumentar a eficiência do “éritron”, e reduzir a sobrecarga cardíaca (BALARAJAN et al., 2011), bem como dos efeitos relacionados às causas.

Os sinais clínicos são influenciados pela causa, intensidade, tempo de evolução e adaptação à anemia, idade e grau de compensação do sistema cardiopulmonar. Contudo, anemia sem sinais clínicos evidentes ocorre frequentemente em diferentes espécies animais (BEARD, 2003).

Os seguintes sintomas podem estar presentes: apatia, anorexia ou alteração do apetite (pica), taquicardia durante o exercício e repouso, dispneia de esforço, tonturas e outras condições. Na anemia hemolítica aguda há sinais de fraqueza, letargia e sonolência, palidez e mucosas ictéricas, taquicardia e possivelmente febre leve. A hemólise intravascular geralmente causa coloração marrom-avermelhada da urina (SMITH, 2015).

2.3.5 Diagnóstico

A avaliação diagnóstica inicial do paciente com anemia inclui uma história detalhada, o exame físico completo e bem conduzido, e um mínimo de exames laboratoriais. Com os dados de anamnese e exame físico pode-se definir se a anemia é aguda ou crônica, suspeitar de uma origem hemolítica ou não, e questionar a provável etiologia. Uma avaliação laboratorial abrangente é necessária para o diagnóstico e tratamento definitivos de qualquer anemia, embora a anamnese e o exame físico do paciente possam indicar a presença de anemia e sugerir a causa. O diagnóstico é realizado por meio de exames hematológicos de rotina, como o hemograma completo e a contagem de reticulócitos.

O hemograma é o exame complementar mais requerido nas consultas médicas, o que revela sua preferência universal como coadjuvante indispensável no diagnóstico das doenças em geral (MOTTA; RABELO, 2013; FAILACE, 2015).

A utilidade prática e a precisão dos resultados dos testes hematológicos de diferentes instrumentos laboratoriais não foram exaustivamente avaliadas e comparadas entre si, e conforme Becker; Moritz e Giger (2009) não existe um padrão ouro ou um verdadeiro método de referência automatizado, pois cada instrumento tem vantagens e limitações.

A visualização do esfregaço em lâmina possibilita a identificação de variações anormais no tamanho da célula, forma, cor, presença de inclusões intracelulares e arranjo patológico das células. Os resultados auxiliam a identificação de doenças de origem primária ou secundária de características agudas ou crônicas (TKACHUK; HIRSCHMANN, 2007).

Quando o diagnóstico de condições anêmicas específicas é confirmado por uma investigação completa e apoiado por parâmetros laboratoriais, inúmeros testes laboratoriais específicos devem ser usados para a identificação do processo patológico básico subjacente (KATSOGIANNO et al., 2018).

A classificação fisiopatológica é mais adequada para relacionar os processos da doença ao tratamento potencial (YENILMEZ; TULI, 2017). Após classificar a anemia de acordo com os aspectos fisiológicos e morfológicos, muitas vezes, são necessários exames sorológicos e moleculares de detecção de agentes infecciosos, bem como análises toxicológicas para estabelecer a causa (KATSOGIANNNO et al., 2018).

O uso da ferritina como teste diagnóstico de deficiência e sobrecarga de ferro é uma prática clínica comum em humanos, porém os resultados não são definitivos. A concentração de ferritina no sangue é pouco sensível e muito específico para deficiência de ferro em casos assintomáticos, porém apresenta alta sensibilidade para detectar a sobrecarga de ferro nos casos suspeitos (GARCIA-CASAL et al., 2021).

Recentemente, Joerling e Doll (2019) ao realizar um estudo de monitoramento da deficiência de ferro em bezerros por determinação de ferritina e ferro séricos, indicaram que a determinação de hemoglobina e ferro sérico é parcialmente adequada para o diagnóstico de deficiência de ferro em bezerros. Sugeriram que a determinação de ferritina sérica deve ser o parâmetro de eleição, uma vez que o ferro sérico pode variar em condições fisiológicas e a deficiência pode ser causada por inflamação ou doenças neoplásicas.

Antes da prescrição do tratamento, deve-se estabelecer o diagnóstico diferencial da anemia, determinar sua causa e fornecer o tratamento adequado para a doença subjacente. Para evitar os efeitos colaterais de doses elevadas e subdosagem, a suplementação deve ser precedida por uma determinação exata do *status* do oligoelemento, especialmente em relação ao ferro (JOERLING; KLAUS, 2019).

2.3.6 Tratamento

O tratamento das anemias carenciais é feito através da terapia de reposição do elemento envolvido na instalação do quadro.

O ferro só é eficaz na anemia ferropriva; seu emprego em anemias normocíticas, não associadas à ferropenia é incorreto e pode causar hemossiderose (KOROLKOVAS; FRANÇA, 2003). Recomenda-se evitar o uso de associações, sobretudo quando as vias preferidas de administração para os fármacos são diferentes. A via de administração oral é preferida para o ferro, enquanto que a parenteral é a recomendada na reposição da vitamina B₁₂ (KOROLKOVAS; FRANÇA, 2009).

Diversos medicamentos para o tratamento das anemias carenciais foram registrados no Brasil, desde que os conhecimentos sobre a etiopatogenia das anemias eram precários, assim como os recursos diagnósticos. Além disso, a equivalência dos sintomas de anemias de diferentes etiologias e a interface desses sintomas com os causados por outros estados carenciais suscitou o aparecimento de fórmulas complexas, visando uma abordagem terapêutica abrangente, as quais são utilizadas com frequência e em condições diversas.

2.4 Requerimentos e Potencial Tóxico dos Minerais para Bovinos

Os minerais-traço normalmente suplementados ou medidos em dietas de vacas leiteiras incluem cobalto, cobre, ferro, manganês, selênio, iodo e zinco. As exigências nutricionais de vacas e níveis potencialmente tóxicos de minerais relacionadas por Erickson e Kalscheurb (2020) estão indicadas no quadro 1.

Todas as substâncias que interagem com os seres vivos, quando em excesso, podem se tornar tóxicas. Todos os micronutrientes essenciais apresentam duas zonas de exposição incompatíveis com a vida: a deficiência e o excesso (MERTZ; ABERNATHY; OLINS, 1994). De acordo com estes autores, a contaminação ambiental por determinado mineral reflete tanto

as fontes naturais como a atividade industrial que dele se utiliza e deficiências e intoxicações podem ocorrer de acordo com a condição do ambiente.

Em ruminantes as intoxicações por minerais são menos frequentes que as deficiências. No entanto, alguns minerais como sódio, cobre, chumbo, enxofre e flúor são frequentemente relacionados a casos de intoxicação (ERICKSONA; KALSCHEURB, 2020).

Quadro 1 - Exigências de macro e micro elementos minerais para vacas secas e em lactação e níveis tóxicos

| NUTRIENTE | NÍVEIS NA DIETA | | NÍVEIS TÓXICOS |
|------------|--------------------------|--------------------------|-----------------|
| | Vacas secas | Vacas em lactação | |
| | % | | |
| Cálcio | 0,18 | 0,25 - 0,44 ¹ | - |
| Fósforo | 0,18 | 0,25 - 1,39 ¹ | - |
| Sódio | 0,06 | 0,06 | - |
| Cloro | - | - | - |
| Magnésio | 0,04 - 0,10 ³ | 0,18 | - |
| Potássio | 0,6 - 0,8 | 0,6 - 0,8 ³ | - |
| Enxofre | 0,1 ³ | 0,1 ³ | - |
| | ppm ou mg/kg | | |
| Ferro | 10 ³ | 10 ³ | >400 |
| Manganês | 20 | 20 ⁴ | >2.500 |
| Cobre | 4 ³ | 4 ³ | >15 c/ baixo Mo |
| Zinco | 20 - 30 ³ | 20 - 30 ³ | >2.000 |
| Cobalto | 0,05 - 0,10 | 0,05 - 0,10 | >150 |
| Iodo | 0,05 - 0,10 | 0,05 - 0,10 | >50 |
| Selênio | 0,05 - 0,10 | 0,05 - 0,10 | >5 |
| Molibdênio | 0,05 - 0,10 | 0,05 - 0,10 | >10 c/ baixo Cu |

Fonte: Ericksona e Kalscheurb (2020).

O cloreto de sódio, que compõe o sal comum, é o suplemento mineral mais utilizado na pecuária bovina e o seu fornecimento regular é considerado uma boa prática de manejo (UNDERWOOD; SUTTLE 1999), uma vez que a ampla distribuição da deficiência de sódio justifica sua utilização como suplemento alimentar. No entanto, foram relatados casos de intoxicação, associados à privação hídrica em bovinos, com consumo adequado (LINDLEY, 1977) ou excessivo (TRUEMAN; CLAGUE, 1978; PEARSON; KALLFELZ 1982).

A intoxicação por sal ocorre pelo consumo de grande quantidade leva à transtorno digestivo agudo ou pelo consumo prolongado em associação à privação de água, e como consequência ocorre hipernatremia e aumento do gradiente osmótico do encéfalo que atrai água e promove edema cerebral e necrose cerebrocortical (MAXIE; YOUSSEF, 2007).

A intoxicação por chumbo é uma das principais enfermidades tóxicas de animais de produção (BATES; PAYNE, 2017). Todas as espécies são suscetíveis, entretanto, é mais comumente relatada em bovinos (PUSTERLA; OSSENT, 1997; LEMOS et al., 2004; BRAUN; MARÇAL, 2005; BARBOSA et al., 2014). As principais fontes de contaminação incluem: baterias, tintas, graxas ou óleos de motores de carros ou máquinas agrícolas, inseticidas à base de arsenato de chumbo (BATES; PAYNE, 2017) e pastejo em áreas próximas às indústrias poluentes (LEMONS et al., 2004; MARÇAL, 2005). A forma subaguda em que predominam sinais clínicos neurológicos como cegueira, incoordenação e compressão da

cabeça contra objetos, uma das manifestações mais comuns. A morte pode ocorrer de um à vários dias após o início dos sinais clínicos (BATES; PAYNE, 2017).

A polioencefalomalacia (PEM), uma doença cerebrocortical degenerativa dos ruminantes foi descrita por Jensen et al. (1956) e sua etiologia foi inicialmente atribuída à deficiência de tiamina (GOULD, 2000). Posteriormente diversas outras causas foram relacionadas incluindo dietas com alto teor de enxofre cuja associação com PEM em bovinos foi comprovada por induções experimentais (MELLA et al., 1976; SAGER et al., 1990; LONERAGAN et al., 2005; CUNHA et al., 2008; CUNHA et al., 2011).

No Brasil, a participação do enxofre na ocorrência de PEM em bovinos foi demonstrada em dois relatos no Rio Grande do Sul (CUNHA et al., 2010) e comprovada experimentalmente por Cunha et al. (2011).

A intoxicação por flúor em animais de produção pode ocorrer devido ao consumo contínuo de minerais com alto teor de flúor; consumo de águas e forragens contaminadas, próximas de áreas industriais (FILAPPI et al., 2008).

A forma mais importante de intoxicação é pelo uso de fontes de fosfato de rochas (ORTOLANI et al., 2002) nas quais o conteúdo de flúor, sempre foi uma preocupação entre os nutricionistas (CAMPOS NETO; MARÇAL, 1996; MARÇAL; CAMPOS NETO; NASCIMENTO, 1998; RIET-CORREA et al., 1983).

Cobre, cobalto e ferro cujas deficiências estão associadas ao desenvolvimento de anemia em ruminantes, apresentam relevâncias distintas no contexto das prováveis carências e intoxicações. Enquanto cobre e cobalto estão relacionados com deficiências em amplas áreas, a deficiência de ferro raramente ocorre no gado bovino, exceto na forma secundária à perda de sangue, que ocorre quando há um alto grau de parasitismo ou hemorragia crônica (MORAES, 2001). Por outro lado, a intoxicação por cobre é mais frequente.

O cobre é um elemento essencial para os animais (McDOWELL, 1999), contudo, a intoxicação ocorre mundialmente. Conforme Hoof et al. (1998) o cobre é um dos elementos minerais mais envolvidos em casos de intoxicação em ruminantes. Embora várias espécies sejam suscetíveis, a intoxicação é mais frequente em ovinos (BLAKLEY, 2013).

As exigências de cobre para bovinos e ovinos são de aproximadamente 5 ppm na matéria seca da dieta. Contudo, a tolerância de bovinos é muito maior (aproximadamente 700 ppm) que a de ovinos (15 ppm) o que contribui para a abundância de casos de intoxicação em ovinos e escassez de relatos em bovinos (LÓPEZ-ALONSO et al., 2006).

De acordo com levantamentos de Castro et al. (2007), a intoxicação por cobre tem grande ocorrência no sul do Brasil, sendo reportada também na região Nordeste e nos estados do Mato Grosso do Sul e São Paulo, sobretudo em ovinos. É provável que o diagnóstico em bovinos nem sempre seja estabelecido ou que seja confundido com outras enfermidades.

Absorvido no intestino delgado sob controle de uma proteína, a metalotioneína, o cobre é transportado ao fígado para ser incorporado à ceruloplasmina e, posteriormente, distribuído pelo organismo (BRADBERRY, 2007). A ingestão contínua em níveis acima das exigências dietéticas conduz ao acúmulo gradativo em vários tecidos, principalmente no fígado, sem sinais clínicos durante meses, e eventualmente ocorre a liberação do cobre armazenado no fígado e causa quadro hemolítico, anemia e nefropatia (RIET-CORREA et al., 2007). A intoxicação mediante aplicação parenteral pode ocorrer por injeções profiláticas de sais de cobre (glicinato, EDTA, sulfato, dietilamina oxiquinolina, metionato), e quanto mais rápida a liberação do cobre do composto do local de aplicação, maior o risco de intoxicação (FERREIRA et al., 2008).

Quando são injetadas quantidades excessivas de cobre, a resposta é rápida e resulta em níveis elevados no sangue e mortes a partir do segundo dia como resultado de insuficiência hepática grave ou insuficiência renal decorrente de necrose tubular (BRADLEY, 1993). Doses

de duas a cinco vezes superiores podem levar a um quadro sistêmico ou lesões oxidativas nos tecidos (FERREIRA et al., 2008).

O cobalto é um metal com propriedades magnéticas similares ao ferro e ao níquel. Estima-se que o organismo contenha de 0,7 a 1,1 mg de cobalto, sendo que 4,4% (0,09 a 0,22 mg) estão na forma de vitamina B₁₂. O cobalto é captado por todos os tecidos e não há indicações de que se acumule no organismo (BARCELOUX, 1999).

A suplementação oral de cobalto em bovinos não está relacionada à intoxicação. Por sua função sobre a microbiota do rúmen, a suplementação oral, mesmo que na ausência de deficiência, pode ser benéfica pelo aumento de microrganismos ruminais que metabolizam carboidratos em ácido propiônico, e por meio da vitamina B₁₂ (cianocobalamina) atua na produção de glicose pela conversão de L-metilmalonil-CoA em succinil-CoA, importante substrato no ciclo do ácido cítrico e produção de glicose na gliconeogênese em ruminantes (VOET; VOET, 2011; TONG, 2013).

Em geral os produtos comerciais disponíveis contêm quantidades não muito elevadas de cobalto, possivelmente insuficientes para causar riscos à saúde dos animais. Contudo, o consumo do cobalto, como o de outros metais de transição, é necessário no limite superior da faixa tolerável para evitar toxicidade. Casos graves de toxicidade em humanos estão relacionados com neurotoxicidade, pneumonia e maior risco de câncer de pulmão quando inalado (OSMAN et al., 2021).

Muitos dos mecanismos de toxicidade do cobalto são devidos à competição com o ferro. Um dos efeitos do excesso de cobalto é a redução do teor de ferro intracelular em 50% (LEYSSENS et al., 2017). A formação de espécies reativas de oxigênio induzida por cobalto tem sido bem documentada em células eucarióticas e procarióticas devido à sua capacidade de formar diferentes estados oxidativos. Foi demonstrado *in vitro* que o cobalto pode reagir com O₂ e H₂O₂ para gerar superóxidos e radicais hidroxila que podem danificar e inibir os mecanismos de reparo do DNA (JOMOVA; VALKO, 2011).

Embora essencial em diversos sistemas biológicos, o ferro é um potente agente oxidante ou pró-oxidante que pode afetar negativamente o funcionamento celular. Não existe nenhum mecanismo eficiente de excreção de ferro. Em mamíferos, cerca de 70% do ferro é encontrado na hemoglobina, e 5% a 10% na mioglobina na forma ferrosa (Fe⁺²). Até 25% de ferro do organismo está na forma férrica (Fe⁺³), armazenado como hemossiderina, ferritina e transferrina no fígado, baço e medula óssea (MUNOZ et al., 2011; WANG; PANTOPOULOS, 2011).

Em condições normais a maioria do ferro do organismo é reciclado a partir da lise de hemácias velhas ou defeituosas. Para evitar a toxidade, o organismo utiliza vários mecanismos, entre eles, a ligação às proteínas séricas, armazenamento intracelular e, o mais importante, a regulação da absorção no trato gastrointestinal (ERICKSONA; KALSCHOURB, 2020). Devido à reciclagem muito eficaz, os requisitos de manutenção do ferro são baixos (WALDVOGEL-ABRAMOWSKI et al., 2014). Para bovinos, 40 a 50 ppm de ferro é adequado para sustentar o crescimento e as atividades metabólicas. Para animais jovens em crescimento, as necessidades são relativamente mais altas devido às necessidades de ferro para síntese de hemoglobina (VAN DEN TOP, 2005).

Para ruminantes recém-nascidos, a principal fonte de ferro é o leite ou um substituto do leite, enquanto para os adultos é forragem. A água potável pode conter variadas quantidades de ferro. Além da forragem, fontes alternativas incluem concentrados e pequenas partículas de solo ingeridas durante o pastejo (RAMIN et al., 2014).

As diretrizes mais recentes do *National Research Council* (2007) sugerem que um bezerro de seis semanas requer entre 140 e 150 mg de ferro por dia. Contudo, o leite integral contém quantidade de ferro incapaz de atender aos requerimentos dietéticos dos bezerros. Portanto, bezerros alimentados apenas com leite podem desenvolver anemia por carência de ferro (TENNANT; HARROLD; REINA-GUERRA, 1975).

Em estudo conduzido por Allan; Plate e Van Winden (2020), semelhante ao observado anteriormente por Mohri et al. (2004), a suplementação de ferro promoveu maior crescimento em bezerros. Contudo, segundo McDowell et al. (1999), a suplementação de ferro seria menos importante que a de outros microelementos, pois a maioria das pastagens tropicais contém níveis de ferro superiores às necessidades dos animais.

Embora necessário em diversos sistemas biológicos, o ferro é um potente oxidante ou pró-oxidante. O ferro livre entra nas células, se concentra nas mitocôndrias, interrompe a fosforilação oxidativa, catalisa a formação de radicais livres, promove peroxidação lipídica e leva à morte celular (PHANIENDRA; JESTADI; PERIYASAMY, 2015).

A intoxicação ocorre principalmente devido ao excesso de ingestão causado por uma dose inadequada de ferro administrada por via oral ou parenteral e consumo acidental de suplementos (OSWEILER et al., 1985).

As toxicidades de ferro por via oral em gado leiteiro são muito raras e conforme Oruç et al. (2009) até aquela data não foram encontrados casos publicados. Sete bovinos leiteiros morreram após manifestarem anorexia, depressão, coloração alaranjada da mucosa bucal e lábios, dor abdominal e dispneia. À necropsia foi evidente a coloração amarelo-alaranjada do sangue e dos tecidos, além de fígado escuro e degenerada, rins escuros e edematosos. Alto nível de ferro (1992 mg/kg) foi detectado em aditivos para rações de vacas em lactação. O histórico, os sinais clínicos, os achados *post mortem* e os níveis elevados no aditivo alimentar apoiaram o diagnóstico de toxicidade subaguda a crônica do ferro por via oral relatada por Oruç et al. (2009).

A toxicidade por ferro em gado no Brasil é considerada muito baixa. Efeitos tóxicos diretos associados com sobrecarga de ferro ainda são desconhecidos, porém em virtude dos altos teores registrados em amostras de solos e pastagens, a suplementação, sobretudo de produtos injetáveis é contraindicada. O excesso de ferro provoca deficiência secundária de cobre e compromete a primeira linha de respostas de defesa imunológica. As interações com outros nutrientes essenciais como cobalto, manganês, selênio e zinco também pode induzir à deficiência condicionada (SUTTLE et al., 1984).

Uma série de testes foi realizada para determinar o efeito de uma alta ingestão de ferro como hidróxido de ferro derivado da água de irrigação sobre a saúde e produção de vacas leiteiras, e determinar a ingestão máxima segura desta fonte (COUP; CAMPBELL, 1964). A alta ingestão de ferro causou descamação, perda de peso e baixou a produção de leite e manteiga. Ingestão de ferro abaixo de 30 g/dia afeta a produção de leite e digestibilidade da forragem ingerida, e entre 30 e 60 g/dia causa perdas de peso corporal.

Rajabian et al. (2017) demonstraram que os parâmetros indicadores de estresse oxidativo estão aumentados em bezerros com deficiência de ferro, pois o ferro é usado em enzimas antioxidantes em eritrócitos. Com a diminuição da capacidade antioxidante, os glóbulos vermelhos são lisados mais rapidamente o que contribui para o estado anêmico. A capacidade antioxidante reduzida pode levar à imunossupressão e potencialmente aumentar a incidência de doenças. Por outro lado, o excesso de ferro também pode ocasionar estresse oxidativo, lise de eritrócitos, anemia e agravamento de doenças infecciosas (CASSAT; SKAAR, 2013).

O ferro pode aumentar o risco de doenças por atuar como um elemento essencial prontamente disponível para invasão microbiana e crescimento de células neoplásicas. Para sobreviver e se estabelecer, os patógenos devem adquirir ferro do hospedeiro. Microrganismos possuem mecanismos específicos para obter ferro de hospedeiros saudáveis (SHENKIN, 2006).

Nas células vivas, o ferro está predominantemente ligado a grupos funcionais, como heme e aglomerados de ferro-enxofre. Devido à sua capacidade de atuar como cofator para a transferência de elétrons o ferro está envolvido em muitos processos. Em doenças infecciosas, tanto os patógenos invasores quanto as células de mamíferos, incluindo as do sistema

imunológico, requerem ferro para sustentar sua função, metabolismo e proliferação (GANZ; NEMETH, 2015). O sequestro de ferro é uma estratégia eficiente de defesa do hospedeiro alinhada aos princípios da “imunidade nutricional” (NAIRZ; WEISS, 2020).

Conforme Wysocka et al. (2020), nos últimos anos, os cientistas revelaram algumas questões relacionadas ao ferro em ruminantes que precisam de reavaliação ou investigação adicional, por exemplo, a concentração tolerável na água potável, a relação entre inflamação e o estado de ferro e o ferro sérico como indicador de inflamação.

- ABOU-ZEINA, H.A.A.; ZAGHAWA, A.A.; SAAD, M.N.; KESHTA, H.G.E. Effects of Dietary Cobalt Deficiency on Performance, Blood and Rumen Metabolites and Liver Pathology in Sheep. **Global Veterinaria**, v. 2, n. 4, p.182-191, 2008.
- ALBUQUERQUE, R.R.F. **Análise da distribuição temporal da fasciolose bovina no município Miracema, RJ, entre os anos de 2011 e 2016**. 2018. p. 41. Dissertação (Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz). Rio de Janeiro, 2018.
- ALLAN J, PLATE P; VAN WINDEN S. The effect of iron dextran injection on daily weight gain and haemoglobin values in whole milk fed calves. **Animals**, v.10, n. 5, 853, 2020.
- ALMEIDA FILHO, S.L. **Minerais para ruminantes**. Uberlândia: EDUFU, 2016. 138 p.
- ALMEIDA, A.C.D.; CHAGAS, J.D.R.; ÁVILA, L.M.; MORAES, R.F.F.; GOMES, L.P.M.; ROIER, E.C.R. Diagnóstico e controle químico das helmintoses em bovinos: revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 11, e.4089119908, 2020.
- ALVIN, R.C.; AZEVEDO, W.M.; SILVA, C.M. Manifestações hematológicas das doenças infecciosas na infância. In: TONELLI, E. **Doenças infecciosas na infância**. Rio de Janeiro: Medsi; 1987. p.1274-1288.
- ANJOS, B.L.; IRIGOYEN, L.F.; PIAZER, J.V.M.; BRUM, J.S.; FIGHERA, R.A.; BARROS, C.S. Intoxicação aguda por samambaia (*Pteridium aquilinum*) em bovinos na Região Central do Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 28, n.10, p. 501-507, 2008.
- ANJOS, B.L.; IRIGOYEN, L.F.; PIAZER, J.V.M.; BRUM, J.S.; FIGHERA, R.A.; BARROS, C.S. Intoxicação experimental aguda por samambaia (*Pteridium aquilinum*) em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 29, n. 9, p.753-766, 2009.
- AQUINO NETO, H.M.; FREITAS, M.D.; SANCHES, I.X.B. Considerações sobre intoxicação crônica por cobre em ovinos. **Revista Colombiana de Ciência Animal**, n.1, p.98-107, 2014.
- ARAGON, R.S. Bovine babesiosis: a review. **Veterinary Bulletin**, v. 46, p. 903-917, 1976.
- ATYABI, N.; GHARAGOZLOO, F.; NASSIRI, S.M. The necessity of iron supplementation for normal development of commercially reared suckling calves. **Comparative Clinical Pathology**, v. 15, n. 3, p. 165-168, 2006 .
- AUBRY, P.; GEALE, D.W. A Review of Bovine Anaplasmosis. **Transboundary Emerging Diseases**, v. 58, p.1-30, 2011.
- BAHIA, M.; SILVA, J.D.S.; GONTIJO, I.S.; CORDEIRO, M.D., SANTOS, P.N.D.; SILVA, C.B.D.; FONSECA, A.H. Characterization of cattle tick fever in calves from the northwestern region of Minas Gerais, Brazil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 29, n. 1, e.017119, 2020.
- BAIERLE, M; VALENTINI, J.; PANIZ, C.; MORO, A.; BARBOSA JUNIOR, F; GARCIA, S.C. Possíveis efeitos do cobre sanguíneo sobre parâmetros hematológicos em idosas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 46, n. 6, p. 463-470, 2010.
- BALARAJAN, Y.; RAMAKRISHNAN, U.; ÖZALTIN, E.; SHANKAR, A.H.; SUBRAMANIAN, S.V. Anaemia in low-income and middle-income countries. **Lancet**, v. 378, n. 9809, p. 2123-2135, 2011.
- BARBOSA, J.D. Lead poisoning in cattle and chickens in the state of Pará, Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v. 34, n.11, p.1077-1080, 2014.

- BARCELOUX, D.G.; BARCELOUX, D. Cobalt. **Journal of Toxicology: Clinical Toxicology**, v. 37, n. 2, p. 201-216, 1999.
- BARRIOS, M.F.; HERNÁNDEZ, I.G.; GÓMEZ, H.G.D Vitamina B12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. **Revista Cubana de Hematología, Inmunología e Hemoterapia**, v. 15, n. 3, p. 159-74, 1999.
- BATES N.; PAYNE J. Lead poisoning in cattle. **Livestock**, v. 22, n. 4, p.192-197, 2017.
- BEARD, J. Iron deficiency alters brain development and functioning. **Journal Nutrition**, v. 5, n.1, p.1468, 2003.
- BEARD, J.L.; DAWSON, H.; PIÑERO, D.J. Iron metabolism: a comprehensive review. **Nutrition Reviews**, v. 54, n. 10, p. 295-317, 1996.
- BECKER, M.; MORITZ, A.; GIGER, U. Comparative clinical study of canine and feline total blood cell count results with seven in-clinic and two commercial laboratory hematology analyzers. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 37, n. 4, p. 373-384, 2009.
- BERENGUER PIQUERAS M.; Actualización en anemias hemolíticas. **Medicine. Programa de Formación Médica Continuada Acreditado** v. 12, n. 20, p.1148-1158, 2016.
- BIAGINI, S.; COSTA, P.A.; WENDEL, S.; SCHETTINO, G.; AZEVEDO, L.C.P. Affiliations expand In vitro and in vivo validation of stored swine erythrocyte viability to establish an experimental model of homologous red blood cell transfusion: a pilot study. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 26, n. 3, p. 287-291, 2014.
- BIANCHIN, I.; KOLLER, W.W.; DETMANN, E. Sazonalidade de *Haematobia irritans* no Brasil Central. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 26, n. 2, p.79-86, 2006.
- BIRYOMUMAISHO, S.; RWAKISHAYA, E.K.; MELVILLE, S.E; CAILLEAU, A; LUBEGA, G.W. Livestock trypanosomosis in Uganda: parasite heterogeneity and anaemia status of naturally infected cattle, goats and pigs. **Parasitology Research**, v. 112, n. 4, p. 1443-1450, 2013.
- BLAKLEY, B.R. Overview of copper poisoning. In: **AIELLO, S. E.; MOSES, M. A.** n. 2013, 2012 Ed. **The Merck Veterinary Manual**.
- BONDAM, E.F.; RIET-CORREA, F.; GIESTA, S.M. Níveis de cobre em fígados de bovinos no sul do Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 11, n. 3/4, p. 75- 80, 1991.
- BORGES, A.S.; AMORIM, R.M.; KUCHEMUCK, M.R.G.; ARAÚJO, R.S.; SILVA, S.B.; SILVA, H.F. Correlação entre a atividade sérica da ceruloplasmina e os teores sérico e hepático de cobre em novilhas Nelore. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária Zootecnia**, v. 57, n. 2, p. 150-155, 2005.
- BRADBERRY, S. Copper. **Medicine**, v. 35, n. 11, p. 608, 2007.
- BRAUN U., PUSTERLA N.; OSSENT P. Lead poisoning of calves pastured in the target area of a military shooting range. **Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde**. v. 139, n. 9, p. 403-407, 1997.
- BREM, J.J.; ROUX, J.P. Aspectos clinico-hematologicos de la molibdenosis experimental en bovinos, con y sin tratamiento parenteral de cobre. **Veterinaria Argentina**, v. 8, n. 71, p. 38-48, 1991.
- BREMNER, I.; BEATTIE, J.H. Copper and zinc metabolism in health and disease: speciation and interactions. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 54, n. 2, p. 489-499, 1995.

- BREMNER, I.; HUMPHRIES, W.R.; PHILLIPPO, M.; WALKER, M. J.; & MORRICE, P.C. Iron-induced copper deficiency in calves: dose-response relationships and interactions with molybdenum and sulphur. **Animal Science**, v.45, n.3, p.403-414, 1987.
- BRITO, L.G. Transmissão congênita de *Babesia bovis* e *Anaplasma marginale* na epidemiologia da tristeza parasitária bovina. In: **Circular Técnica 48**. Belém: Embrapa Amazônia Oriental, 2019.
- BROWN, W.C. Immune control of *Babesia bovis* infection. **Veterinary Parasitology**, v. 138, n. 1/2, p. 75-87, 2006.
- BRUHN, F.R.P.; SILVA JÚNIOR, F.A.; CARVALHO, A.H.D.O.; ORLANDO, D.R.; ROCHA, C.M.B.M.D., GUIMARÃES, A.M. Occurrences of *Eimeria* spp. and gastrointestinal nematodes in dairy calves in southern Minas Gerais, Brazil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 21, n. 2, p.171-175, 2012.
- BULLEN, S.L. Anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of dairy cattle in the Macalister Irrigation District of Victoria. **Australian Veterinary Journal**, v. 94, n. 1/2, p. 35-41, 2016. BUTTARELLO, M. Quality specification in haematology: the automated blood cell count. **Clinica Chimica Acta**, v. 346, n. 1, p. 45-54, 2004.
- BUTTARELLO, M.; PLEBANI, M. Automated blood cell counts: state of the art. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 130, n. 1, p. 104-116, 2008.
- CADIOLI, F.A; BARNABÉ, P.D.A; MACHADO, R.Z.; TEIXEIRA, M.C.A.; ANDRÉ, M.R.; SAMPAIO, P.H. First report of *Trypanosoma vivax* outbreak in dairy cattle in São Paulo state, Brazil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 21, n. 2, p. 118-124, 2012.
- CAMPOS NETO, O.; MARÇAL W.S. Os fosfatos na nutrição mineral de ruminantes. **Revista dos Criadores**, São Paulo, n. 793, p. 8-10, 1996.
- CANÇADO, R.D.; CHIATTONE, C.S. Anemia de doença crônica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 24, n. 2, p. 127-136, 2002.
- RAMÍREZ-CÁRDENAS, L.A. **Interação do cobre no metabolismo do ferro**. 2001. 101p. Dissertação (Ciência e Tecnologia de Alimentos) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2001
- CARMEL, R. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. **American Society of Hematology**, v. 2003, n. 1, p. 62-81, 2003.
- CARVALHO, M.C.; BARACAT, E.C.E.; SGARBIERI, V.C. Anemia ferropriva e anemia de doença crônica: distúrbios do metabolismo de ferro. **Segurança Alimentar e Nutricional**, v. 13, n. 2, p.54-63, 2006.
- CASSAT, J.E.E; SKAAR, E.P. Iron in infection and immunity. **Cell Host Microbe**, v. 13, n. 5, p. 509-519, 2013. CASTILLO, U.F. Isoptaquiloside and caudatoside, illudane-type sesquiterpene glucosides from *Pteridium aquilinum* var. *caudatum*. **Phytochemistry**, v. 44, n. 5, p. 901-906, 1997.
- CHANARIN, I.; METZ, J. Diagnosis of cobalamin deficiency: the old and the new. **British Journal of Haematology**, v. 97, n. 4, p. 695-700, 1997
- CHASE, M.S. Studies on copper metabolism. IV. The influence of copper on the absorption of iron. **Journal of Biological Chemistry**, v.199, p.757-763, 1955.
- CHAWLA, R. Identification of the Types of Preanalytical Errors in the Clinical Chemistry Laboratory: 1-Year Study at G.B. **Pant Hospital. Science**. v. 41, n. 2, p. 89- 92, 2010.

- COELHO, L.C.T. **Anaplasmosse bovina: parâmetros clínicos e de patologia clínica em bezerros infectados experimentalmente**. 2007. 65p. Dissertação (Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.
- COLES, E.H. **Veterinary clinical pathology**. 3^a ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1986. 566, p.
- COMBS, G.F.; McCLUNG, J.P. **The Vitamins. Fundamental Aspects in Nutrition and Health**. 2^a ed. San Diego: Academic Press, 1998. 281p.
- COOK, J.D.; BAYNES, R.D.; SKIKNE, B.S. Iron deficiency and the measurement of iron status. **Nutrition Research Reviews**, v. 34, n. 5, p.189-202, 1992.
- COUP, M.R.; CAMPBELL A.G. The effect of excessive iron intake upon the health and production of dairy cows, **New Zealand Journal of Agricultural Research**, v. 7, n. 4, p. 624-638, 1964. DOI: 10.1080/00288233.1964.10416390.
- COUTO, C.G. Hematologia. In: NELSON, R.; COUTO, C.G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**, e. 4^a Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010, 1470p.
- CUNHA P.H.J. Intoxicação experimental por enxofre em bovinos Nelore. p. 20-21. 2008, In: **21º ENCONTRO NACIONAL DE DIAGNÓSTICO VETERINÁRIO**, *Anais...* Campo Grande, MS, 2008,
- CUNHA, P.H.J. Surto de polioencefalomalacia por ingestão excessiva de enxofre na dieta em bezerros no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 8, p. 613 - 617, 2010.
- CUNHA, P.H.J. Polioencefalomalacia experimental em bovinos induzida por toxicose por enxofre. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 31, n. 1, p. 41-52, 2011.
- DALANHOL, M. Efeitos quantitativos da estocagem de sangue periférico nas determinações do hemograma automatizado. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, p.16-22, 2010.
- DAUGSCHIES, A.; AKIMARU, M.; BURGER, H.J. Experimentelle Eimeria bovis-Infektionen beim kalb: parasitologische und klinische befunde. **Dtsch Tierarztl Wochenschr**, v. 93, p. 393-399, 1986.
- DAUGSCHIES, A.; NAJDROWSKI, M. Eimeriosis in cattle: current understanding. **Journal of Veterinary Medicine Series**, v. 52, n. 1, p. 417-427, 2005.
- DAVES, M. Sample stability for complete blood cell count using the Sysmex XN haematological analyser. **Blood Transfusions**, v. 13, n. 4, p. 576-582, 2015.
- DE ANGELIS, R.C.; CTENAS, M.L.B. Biodisponibilidade de ferro na alimentação infantil. São Paulo. **Temas de Pediatria**, v.52, p. 53, 1993.
- DE VOS, A.J.; POTGIETER, F.T. Bovine babesioses In: COETZER, J.A.W.; THOMSON, G.R.; TUSTIN, R.C. **Infectious disease of livestock with special reference to southern Africa**. Cape Town: Oxford University Press, 1994. p. 278-294.
- DIAZ, M.A. Frequency of cattle farms with ivermectin resistant gastrointestinal nematodes in Veracruz, Mexico. **Veterinary Parasitology**, v. 212, n. 2/4, p. 439-443, 2015.
- DÖBEREINER, J. Ocorrência de hematuria enzoótica e de carcinomas epidermóides no trato digestivo superior em bovinos no Brasil. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v.2, p.489-504, 1967.

TRAVERSO, S.D.; COLODEL, E.M.; LORETTI, A.P.; SEITZ, A.L.; CORREA, A.M.; KRAUSPENHAR, C.; DRIEMEIER, D. Polioencefalomalacia em bovinos leiteiros no Rio Grande do Sul suplementados com enxofre. X ENCONTRO NACIONAL DE PATOLOGIA VETERINÁRIA, *Anais...* Pirassununga, SP, p.72, 2001.

DURÃO, J.F.C.; FERREIRA, M.L.; CABRAL, A. Aspectos anatomopatológicos e clínicos da hematúria enzoótica dos bovinos. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v. 5, p. 11-20, 1995.

ERICKSON, P.S.; KALSCHUR, K.F. Nutrition and feeding of dairy cattle. In: BAZER, F.W.; LAMB, G.C.; WU, G. (eds.) **Animal Agriculture: Sustainability, Challenges and Innovations**. London: Academic Press. 2019. p.157-180.

EVANS, J.; ABRAHAM, P. Anemia, Iron Storage and Ceruloplasmin in Copper Nutrition in the Growing Rat. **Journal of Nutrition**, v. 103, n. 2, p. 196-201, 1973.

FAILACE, R. **Hemograma: Manual de interpretação**. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed. 2015. 198p.

FELDMAN, B.F. **Laboratory Urinalysis and Hematology for the Small Animal Practitioner**. 2004. Disponível em: <>. Acessado em: 14 Fev. 2022.

FELDMAN, B.F.; ZINKL, J.G.; JAIN, N.C. **Schalm's Veterinary Hematology**. Lippincott Williams & Wilkins, 2000. v. 5, 1344 p.

FERREIRA, M. B; ANTONELLI, A. C.; ORTOLANI, E. L. **Intoxicação por cobre, selênio, zinco e cloreto de sódio**. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; PALERMO-NETO, J. **Toxicologia Aplicada à Medicina Veterinária**. Barueri: Editora Manole, 2008. v. 1. p. 547-558.

FERREIRA, T.A.A. **Diagnóstico molecular e taxas de infecção de *Anaplasma marginale* e *Babesia bovis* em rebanhos bovídeos e artrópodes parasitas na Amazônia**. 2019. 39 p. Dissertação (Biotecnologia Aplicada a Agropecuária) - Universidade Federal Rural da Amazônia. Belém, 2019.

FERREIRA, M.G.; FACURY FILHO, E.J.; HEINEMANN, M.B.; DE CARVALHO, A.Ú.; LAGE, A.P.; FERREIRA, P.M.; FREITAS, M.D. Prevalência de *Eimeria*, helmintos, *Escherichia coli*, *Salmonella*, Rotavirus, Coronavírus e *Cryptosporidium parvum* em propriedades leiteiras de Minas Gerais, Brasil. **Ciência Animal Brasileira**. supl. 1, p. 524-529, 2009.

FICHTNER, S.S. A. Interrelação do cobre hepático e sérico em bovinos. **Anais das Escolas de Agronomia e Veterinária**, v. 18, n. 1, p. 117-120, 1988.

FILAPPI, A.R.; PRESTES, D.S.; ANTES, F.G.; FLORES, E.L.M.; DRESSLER, V.L.; FLORES, E.M.M.; CECIM, M. Metabolismo e distribuição do flúor em ovinos jovens tratados cronicamente com fluoreto de sódio. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 28, n. 2, p.124-128, 2008.

FLORIÃO M.M.; LOPES B. doB.; BERTO B.P.; LOPES C.W.G. Acute coccidiosis in an organic dairy farm in tropical region, Brazil. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 37, supl. 1, p. 6-12, 2015.

FLORIÃO M.M.; LOPES B. doB.; BERTO B.P.; LOPES C.W.G. New approaches for morphological diagnosis of bovine *Eimeria* species: a study on a subtropical organic dairy farm in Brazil. **Tropical Animal Health and Production**, v. 48, n. 3, p. 577-584, 2016.

FORTES, E. **Parasitologia Veterinária**. 4. ed., São Paulo: Ícone, 2004. p. 363-366.

FORTES, F.S. Evaluation of resistance in a selected field strain of *Haemonchus contortus* to ivermectin and moxidectin using the Larval Migration on Agar Test. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n. 2, p. 183-187, 2013.

FRY, M.M.; MCGAVIN, M.D. Bone marrow, blood cells and lymphatic system. In: ZACHARY, J.F.; MCGAVIN, M.D. 6th ed. **Pathologic Basis of Veterinary Disease**. St. Louis: Elsevier Health Sciences. 2006. Cap. 13, p.716-732.

GABRIEL, A.L. Aspectos clínico-hematológicos e lesões vesicais na intoxicação crônica espontânea por *Pteridium aquilinum* em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 29, n. 7, p.515-525, 2009.

GARCIA, M.V. **Biologia e importância do carrapato *Rhipicephalus (Boophilus) microplus***. Cap.1, p.15-25, 2019. Disponível em: <<https://www.alice.cnptia.embrapa.br/handle/doc/1107093>>. Acessado em: 14 fev. 2022.

GARCIA-CASAL, M.N. ;PASRICHA, S.R.; MARTINEZ, R.X.; LOPEZ-PEREZ, L.; PEÑAROSAS, J.P. Serum or plasma ferritin concentration as an index of iron deficiency and overload. **Cochrane Database Systematic Review**, v. 24, n. 5, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34028001/>. Acessado em 14 fev. 2022.

GARCIA-NAVARRO, C.E.K. **Manual de Hematologia Veterinária**. 2^a. ed. São Paulo: Varela, 2003, 206 p.

GARTNER, L.P.; HIATT, J.L. **Tratado de histologia**. 3^aed. Rio de Janeiro: Guanabra Koogan, 2007, p. 228-233.

GAVA, A. Intoxicação espontânea e experimental por *Brachiaria radicans* (tanner-grass) em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 3, 2010.

GONÇALVES, M.R. **Causas de anemias em bovinos**. 2016. Disponível em: <<http://folhaagricola.com.br/artigo/causas-de-anemias-em-bovinos-1>>. Acesso em: 14 fev. 2022.

GONZALES, J.C. **O controle do carrapato do boi**. Porto Alegre: edição do autor, 1995, 79p.

GONZÁLEZ, F.H.D. O perfil metabólico no estudo de doenças da produção em vacas leiteiras. **Arquivos da Faculdade de Veterinária da UFRGS**, v. 25, p. 13-33, 1997.

GOTZE, O.M.; NIZOLI, L.Q.; SILVA, S.S. Efeitos da oxitetraciclina na recomposição do hematócrito de vacas leiteiras durante surto de anaplasmose bovina. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v.17, supl. 1, p. 92-95, 2008.

GOULD, D.H. Update on sulfur-related polioencephalomalacia. **Veterinary Clinician North American: Food Animal**, v. 16, n. 3, p. 481-496, 2000.

GRIS, A. Estudo Retrospectivo dos Diagnósticos de Tristeza Parasitária Bovina no Oeste Catarinense. **Boletim de Diagnóstico do Laboratório de Patologia Veterinária**, v. 1, n. 1, p.53-59, 2016.

GRISI, L.Reassessment of the potential economic impact of cattle parasites in Brazil. **Brazilian Journal of Veterinary Parasitology**, v. 23, n. 2, p. 150-156, 2014.

GRISI, L.L. Impacto econômico das principais ectoparasitoses em bovinos no Brasil. **Hora Veterinária**, v. 21, n.125, p. 8-10, 2002.

GUGLIELMONE, A.A.; BEATI, L.; BARROS-BATTESTI, D.M. Ticks (Ixodidae) on humans in South America. **Experimental and Applied Acarology**, v. 40, n. 2, p.83-100, 2006.

HALFDANARSON, T.R.; HALFDANARSON, T.R, KUMAR N., LI, C.Y.; PHYLIKY R.L.; HOGAN, W.J. Hematological manifestations of copper deficiency: a retrospective review. **European Journal of Haematology**, v. 80, p. 523-31, 2008.

HARVEY, J.W. **Veterinary Hematology: A Diagnostic Guide and Color Atlas**. 1st Ed. ed. St. Louis: Elsevier Health Sciences. 2012.

HERRERA, A.N. **Anaplasmosis bovina hiperaguda: reporte de caso *Anaplasma marginale***. 2019. 26p. TCC (Medicina Veterinária) - Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales. Bogotá, 2019.

HILLESHEIM, L.O.; FREITAS, F.L.C. Ocorrência de eimeriose em bezerros criados em propriedades de agricultura familiar. **Ciencia Animal Brasileira**, v. 17, n. 3, p. 472-481, 2016.

HIRONO, I. Reproduction of acute bracken poisoning in a calf with ptaquiloside, a bracken constituent. **Veterinary Record**, v. 115, p. 375-378. 1884.

HOLSBACK, L. Resistance of *Haemonchus*, *Cooperia*, *Trichostrongylus* and *Oesophagostomum* to ivermectin in dairy cattle in Paraná. **Semina: Ciências Agrárias**, v.36, n. 3, p. 2031-2036, 2015.

HOOFF, B.; BOERMANS, H. J.; BAIRD, J. D. Retrospective study of toxic metal analyses request at a veterinary diagnostic toxicology laboratory in Ontario (1990-1995). **Canadian Veterinary Journal**, v. 39, n. 1, p.39-43, 1998.

IHEDIOHA, J.I.; ONWUBUCHE, R.C. Artifactual changes in PCV, hemoglobin concentration, and cell counts in bovine, caprine, and porcine blood stored at room and refrigerator temperatures. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 36, n.1, p.60-63, 2007.

JAIN, N.C. **Essentials of Veterinary Hematology**. Philadelphia: Lea &Febiger, 1993.

JENSEN, R.; GRINER, L.A.; ADAMS, O.R. Polioencephalomalacia of cattle and sheep. **Journal American Veterinary Medicine Association**, v. 129, n. 7, p. 311-321, 1956.

JOERLING, J.; DOLL, K. Monitoring of iron deficiency in calves by determination of serum ferritin in comparison with serum iron: A preliminary study. **Open Veterinary Journal**, v. 9, n. 2, p. 177-184, 2019.

JOHNSTON, L.A.Y.; HAYDOCK, K.P. The effect of cattle tick (*Boophilus microplus*) on production of Brahmancross and British-breed cattle in northern Australia. **Australian Veterinary Journal**, v. 45, n. 4, p. 175-9, 1969.

JOLLEY, W.R.; BARDSLEY, K.D. Ruminant Coccidiosis. **Veterinary Clinics Food Animal Practice**, v. 22, p. 613-621, 2006.

JOMOVA, K.; VALKO, M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease **Toxicology**, v. 283, n. 2/3, p. 65-87, 2011.

JONSSON, N.N. The productive effects of cattle tick (*Boophilus microplus*) infection on cattle, with particular reference to *Bos indicus* cattle and their crosses. **Veterinary Parasitology**, v.137, p.1-10, 2006.

JONSSON, N.N.; BOCK, R.E.; JORGENSEN, W.K. Productive and health effects of anaplasmosis and babesiosis on *Bos indicus* cattle and their crosses, and effects of differing intensity of tick control in Australia. **Veterinary Parasitology**, v.155, n. 1/2, p.1-9, 2008.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 11^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 275-279,

KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 6th Ed. San Diego: Elsevier Inc, 2008.

KASSEBAUM, N.J. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. **Blood**, v.123, n.5, p.615-24, 2014.

KATSOGIANNOU, E.; ATHANASIOU, L.; CHRISTODOULOPOULOS, G.; POLIZOPOULOU, Z. Diagnostic approach of anemia in ruminants. **Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society**, v. 69, n. 3, p.1033-1046, 2018.

KENT, S.; WEINBERG, E.D.; STUART-MACADAM, P. The etiology of the anemia of chronic disease and infection. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 47, n. 1, p. 23-33, 1994.

KERR, M.G. **Veterinary Laboratory Medicine**. 2^a ed. Osney Mead, Oxford: Blackwell Science Ltd, 2002.

KESSLER, R.H.; Babesiose cerebral por *Babesia bovis* (Babés 1888 Starcovici 1893) em bezerros, no estado de Mato Grosso do Sul. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 18, n. 8, p.931-933, 1983.

KLEE, G.G. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B(12) and folate. **Clinical Chemistry**, v.46, n.8, p.1277-83, 2000.

KOCAN, K.M. The natural history of *Anaplasma marginale*. **Veterinary Parasitology**, v. 167, n. 2-4, p.95-107, 2010.

KOHAYAGAWA A. **Aspectos laboratoriais e testes de imunofluorescência indireta (IFI) para *Babesia bovis*, *Babesia bigemina* e *Anaplasma marginale* em bezerros da raça Holandesa (*Bos taurus*) Preta e Branca naturalmente infectados por babesiose e anaplasmose**. 1993. 140p. Tese (Livre Docência) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Unesp-Botucatu, SP. 1993.

KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F.F.A.C. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. 16^a Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Kogan, 2009, 686 p.

KRAWCZAK, F.S.; *Amblyomma yucumense* n. sp. (Acari: Ixodidae), a parasite of wild mammals in Southern Brazil. **Journal of Medical Entomology**, v. 52, n. 1, p.28-37, 2015.

LATNER, A.L.; SCHWARTZ, M.K. **Avanços em química clínica**. Londres: Imprensa Acadêmica. 1983. vol. 23. p. 345.

LEE, J. R. Deficiência de ferro e anemia ferropriva. In: LEE, G.R.; BITHELL, T.C.; FOERSTER, J.; ATHENS, J.W.; LUKENS JN. **Wintrobe-Hematologia Clínica**. São Paulo: Manole, p. 884-919, 1998.

LEMOS R.A.A. Lead poisoning in cattle grazing pasture contaminated by industrial waste. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 46, n. 6. p. 326-328, 2004.

LIMA, J.D. Coccidiose dos ruminantes domésticos. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v.13, supl. 1, p. 9-13, 2004.

LIMA, W.S. Os inimigos ocultos da pecuária. **DBO- Saúde animal**. 2005. p.8-16.

LINDLEY, W.H. Water deprivation in cattle. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 171; n.5; p. 439-440, 1977.

LLORENS, Y.G. Eficacia anti-helmíntica del Labiomec® (Ivermectina 1%) em rebaños bovinos de Camagüey. **Revista Salud Animal**, v.36, p.58-61, 2014.

LÖHR, K.F.; OTIENO, P.S.; GACANGA, W. Susceptibility of Boran cattle to experimental infections with *Anaplasma marginale* and *Babesia bigemina*. **Zentralblatt für Veterinärmedizin**, v. 22, p. 842-849, 1975.

LONERAGAN, G.H. Association of excess sulfur intake and an increase in hydrogen sulfide concentrations in the ruminal gas cap of recently weaned beef calves with polioencephalomalacia. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 213, p. 1599-1604, 1998

LÓPEZ-ALONSO, M. Assessment of some blood parameters as potential markers of hepatic copper accumulation in cattle. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 18, n. 1, p. 71-75, 2006.

LOTFOLLAHZADEH, S. A relação entre anemia normóctica, hipocrômica e concentração de ferro juntamente com atividades de enzima hepática em bovinos infectados com *Hepatica Fasciola*. **Journal of Helminthology**, v. 82, n.1, p.85-88, 2008.

MADRUGA, C.R. Níveis de anticorpos anti-*Babesia bigemina* e *Babesia bovis* em bezerros da raça Nelore, Ibagé e cruzamentos de Nelore. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 19, p.1163-1168, 1984.

MAFRA, C.L.; PATARROYO, J.H.; SILVA, S.S. *Babesia bovis*: infectivity of an attenuated strain of Brazilian origin for the tick vector, *Boophilus microplus*. **Veterinary Parasitology**, v. 52, n. 1/2, p. 139-143, 1994.

MANGOLD, A.J. Efectos clínicos de *Babesia bigemina* vacunal o patógena en novillos Holando Argentino. **Revista de Medicina Veterinária**, v.73, p.43-45, 1992.

MARÇAL WS. Intoxicação por chumbo em gado bovino em zona rural próxima a indústria metalífera. **Veterinária Notícias**, v. 11, n.1, p. 87- 93, 2005.

MARÇAL, W. S.; CAMPOS NETO, O.; NASCIMENTO, M. R. L. Valores sanguíneos de chumbo em bovinos Nelore suplementados com sal mineral naturalmente contaminado por chumbo. **Ciência Rural**, v. 28, n. 1, p. 53-57, 1998.

MARÇAL, W.S. A. Ocorrência de intoxicação aguda em bovinos pela samambaia (*Pteridium aquilinum*, L. Kuhn) no norte do Paraná-Brasil. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 22, n. 2, p.139-144, 2001.

MARQUES, A.P.L. Perfil mineral de bovinos na região do Médio Paraíba, Rio de Janeiro, Brasil. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**, v.35, n. 4, p.311-317, 2013.

MARQUES, A.P.L. Deficiência de cobre condicionada a altos teores de zinco, manganês e ferro na região do Médio Paraíba, RJ, Brasil. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 34, n.3, p.1293-1300, 2013

MARTINI-SANTOS, B.J.; PEIXOTO, T.C.; GALVÃO, A.; PRADO, J.S.; ARAGÃO, A.P.; BENEVIDES, M.L.C.S. Surto de intoxicação aguda por *Pteridium arachnoideum* (Kaulf.) em bovinos. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v.32, n.2, p.92-96, 2010.

MATHEW, J.; SANKAR, P.; VARACALLO, M. Physiology, blood plasma. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531504/>>. Acessado em: 14 fev. 2022

MATRONE, G. Um estudo das necessidades de ferro e cobre de bezerros leiteiros. **Journal of Dairy Science**, v. 40, p.1437-1447, 1957.

MAXIE M.G.; YOUSSEF S. **Nervous system**. In: PALMER, N. **Pathology of domestic animals**. 5^a ed. Edinburgh: Saunders Elsevier, 2007. vol.1. p. 281-457.

- McDOWELL, L.R. **Minerais para Ruminantes sob Pastejo em Regiões Tropicais Enfatizando o Brasil**. 3ª ed. Gainesville: University of Florida, 1999, 92 p.
- MCLEAN, R.R.; HANNAN, M.T. Vitamins, homocysteine, and bone disease: epidemiology and pathophysiology. **Current Osteoporosis Reports**, v.5, n.3, p.112-119, 2007.
- MEANS, R.T.; KRANTZ, S.B. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. **Blood**, v.80, p.1639-1647, 1992.
- MELCHIORETTO, E. **Deficiência de cobre em vacas leiteiras no estado de santa catarina avaliação dos níveis de cobre, ferro, zinco e molibdênio em fígado de vacas leiteiras no estado de Santa Catarina**. 2019. p.50. Dissertação (Ciência Animal) ~ Universidade do Estado de Santa Catarina, Lages, 2019.
- MELLA C.M., PEREZ-OLIVA O.; LOEW F.M. Induction of bovine polioencephalomalacia with a feeding system based on molasses and urea. **Canadian of Comparative Medicine**, v.40, p.104-110. 1976.
- MENDES, M.O. CONRAD, J.H.; AMMERMAN, C.B. Teores de minerais em bovinos de corte do Estado de Mato Grosso. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 4, n. 3, p. 25-30, 1981.
- MENDONÇA, C.L. Avaliação clínica e hematológica em bezerros Nelore infectados experimentalmente com isolados de Babesia bigemina das regiões Sudeste, Nordeste e Norte do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 23, n. 2, p. 52-60, 2003.
- MENÉNDEZ, A.M. Relación entre las cantidades de cobre y zinc administradas a pacientes graves con nutrición parenteral total y los niveles de cobre y zinc en plasma y eritrocitos. **Nutrición Hospitalaria**, v. 23, n. 4, p. 373-82, 2008.
- MERTZ, W.; ABERNATHY, C.O.; OLINS, S.S. Risk assessment of essential elements. Washington: ILSI Press, 1994. p.13-15
- METZLER, D. E.; IKAWA, M.; SNELL, E. E. A general mechanism for vitamin B6-catalyzed reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v.76, p. 648-652. 1954.
- MEYER, D.J.; COLES, E.H.; RICH, L.J. **Medicina de laboratório veterinário - interpretação e diagnóstico**. São Paulo: Roca, 1995. 308 p.
- MICHEL, T. *Ixodes* spp. (Acari: Ixodidae) ticks in Rio Grande do Sul state, Brazil. **Systematic and Applied Acarology**, v.22, p.2057-2063, 2017.
- MILTIMORE, J. E.; MASON, J.L. Copper to molybdenum ratio and molybdenum and copper concentrations in ruminants feeds. **Canadian Journal of Animal Science**, v.51, p.193-200, 1971.
- MOHRI M.; SHARIFI K.; EIDI S. Hematologia e bioquímica sérica de bezerros da raça Holandesa: mudanças relacionadas à idade e comparação com a composição do sangue em adultos. **Research in Veterinary Science**, v.83, p.30-39, 2004.
- MONTEIRO, S.G. **Parasitologia da Medicina Veterinária**. São Paulo: Roca, 2014. 346 p.,
- MORAES, S.S.; SILVA, G.N.; DÖBEREINER, J. Microelementos minerais e a “cara inchada” dos bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 14, n.1, p. 25-33, 1994.
- MORAES, S.S.; TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J. Deficiências e desequilíbrios de microelementos em bovinos e ovinos em algumas regiões do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 19, n. 1, p. 19-33, 1999.

- MORAES, SILVA, C. Importância da suplementação mineral para bovinos de corte; **Embrapa Gado de Corte**. Campo Grande-MS, 2001. Disponível em: <www.cnpqg.embrapa.br>. Acessado em: 14 fev. 2022
- MOTTA, D.R.P.; RABELO, MS. A influência da Acreditação ou Certificação na escolha do paciente pelo Laboratório de Análises Clínicas. **Revista Eletrônica Saúde e Ciência**, v. 3, n. 2, p. 62-75, 2013.
- MUNOZ, M.; GARCIA-ERCE, A.J.; REMACHA, F.A. Disorders of iron metabolism. Part 1: Molecular basis of iron homeostasis. **Journal of Clinical Pathology**, v. 64, p. 281–286, 2011.
- MURASE, T. Oxidative damage and enhanced erythrophagocytosis in canine erythrocytes infected with *Babesia gibsoni* **Journal of Veterinary Medical Science**, v.58, p.259-261, 1996.
- NAIRZ, M.; WEISS, G. Iron in infection and immunity. **Molecular Aspects of Medicine**, v.75, n. 100864, 2020.
- NAGANO, T. Clinical features of hematological disorders caused by copper deficiency during longterm enteral nutrition. **Internal Medicine**, v. 44, n. 6, p. 554-9, 2005.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL – NRC. **Nutrient requirements of small ruminants**. Washington: The National Academic Press. v. 325 p. 2007.
- O’KELLY, J.C.; KENNEDY, P.M. Metabolic changes in cattle due to the specific effect of the tick, *Boophilus microplus*. **British Journal of Nutrition**, v.45, p.557-566, 1981.
- OKUDA, K. Discovery of vitamin B12 in the liver and its absorption factor in the stomach: a historical review. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v.14, n.4, p.301-308, 1999.
- OMER, O.H. Biochemical profiles in Friesian cattle naturally infected with *Theileria annulata* in Saudi Arabia. **Veterinary Research Communications**, v.27, n.1, p.15-25, 2003.
- ORTOLANI, E.F. **Macroelementos e Microelementos**. In: SPINOSA, H.D.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada á Medicina Veterinária**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. 646p. cap.60.
- ORTOLANI, E.L. **Macro e microelementos**. In: SPINOSA, H.D.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada á Medicina Veterinária**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.750-761.
- ORUÇ, H.H.; CENGİZ, M.; BESKAYA, A. Chronic copper toxicosis in sheep following the use of copper sulfate as a fungicide on fruit trees. **Journal Veterinary Diagnosis Invest** v. 21, p.540-543, 2009.
- OSMAN, D. The requirement for cobalt in vitamin B12: A paradigm for protein metalation. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA): Molecular Cell Research**, v.1868, n.1, p.1188-1196, 2021.
- OSWEILER, G. D. **Cyanide and cyanogenic plants**. In: OSWEILER, G. D.; CARSON, T. L.; BUCK, W. B.; VAN GELDER, G.A. 3ª ed. **Clinical and Diagnostic Veterinary Toxicology**. Dubuque: Kendall/Hunt, 1985. p. 455- 459.
- PANDEY, N.N.; MISHRA, S.S. Studies on the haematological changes and blood glucose level in *Babesia bigemina* infection in indigenous cow calves. **Indian Veterinary Journal**, v.54, p.880-883, 1977.
- PANDOLFO, C.M.; VEIGA, M.; SPAGNOLLO, E. Macro e micronutrientes no solo em lavouras amostradas no estado de Santa Catarina. **Revista de Ciências Agroveterinárias**, v. 11, n. 1, p. 7-16, 2012.

PASCHOAL, C.L.; Anemia por Deficiência Nutricional. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, v.11, n.6, 2008.

PATARROYO, J.H. Immunization of cattle with synthetic peptides derived from the *Boophilus microplus* gut protein (Bm86). **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v.88, p.163-172, 2002.

PATTERSON, C. **Veterinary Medicine: A Textbook of the Diseases of Cattle, Horses, Sheep, Pigs, and Goats**, 11th ed. vols. 1 and 2.

PEARSON E.G.; KALLFELZ F.A. A case of presumptive salt poisoning (water deprivation) in veal calves. **Cornell Veterinay**, v.72, p.142-149. 1982.

PEREIRA, J.R. Eficácia *in vitro* de formulações comerciais de carrapaticidas em teleóginas de *Boophilus microplus* coletadas de bovinos leiteiro do Vale do Paraíba, Estado de São Paulo. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v.15, p.45-48, 2006.

PÉREZ-RUIXO, J.J.; CHOW, A.T. **Hematopoietic Growth Factors: Focus on Erythropoiesis-Stimulating Agents**. In: CROMMELIN, D.J.A.; SINDELAR, R.D.; MEIBOHM, B. (Eds.). **Pharmaceutical biotechnology**. Springer, New York, 2013.

PHANIENDRA, A.; JESTADI, D. B.; PERIYASAMY, L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. **Indian Journal of Clinical Biochemistry: IJCB**, v. 30, n. 1, p.11–26, 2015.

PIMENTEL NETO, M.; RIBEIRO, M.C.; FONSECA A.H. Distribuição sazonal e longevidade das larvas infestantes de nematódeos gastrintestinais de bovinos em pastagens na Baixada Fluminense, Rio de Janeiro. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v.7, p.37-41, 2000.

PIMENTEL-NETO, M.; FONSECA, A.H. Epidemiology of pulmonary and gastrointestinal helminthoses in calves in the lowland of the state of Rio de Janeiro. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 22, n. 4, p.148-152, 2002.

PIQUERAS, BM. Actualización en anemias hemolíticas. **Medicine. Programa de Formación Médica Continuada Acreditado**, v. 12, n. 20, p.1148-1158, 2016.

PLEBANI, M.; PIVA, E. Medical errors: pre- analytical issue in patient safety. **Journal of Medical Biochemistry**, Georgetown, v. 29, n. 4, p. 310- 314, 2010.

POTT, E.B. Nutrição mineral de Bovinos de corte do Pantanal Mato-Grossense: 2. Micronutrientes na Nhecolândia (parte central). **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 24, n. 1, p. 109-126, 1989.

POTT, E.B. Nutrição mineral de Bovinos de corte no Pantanal Mato-Grossense: IV. Levantamento de micronutrientes no Baixo Piquiri. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 24, n. 11, p. 1369-1380, 1989.

RAJABIAN F.; MOHRI M.; HEIDARPOUR M. Relationships between oxidative stress, haematology and iron profile in anaemic and non-anaemic calves. **Veterinary Record**, v.181, n.10, p.265, 2017.

RAMIN AG. **Avaliação de anemia em bezerros de até 4 meses de idade em rebanhos leiteiros**. 2014. Holstein. J. Fac. Veterinario. Med. Istanbul Univ. 2014, v.7, p.87–92.

RENAUD, D. Validation of methods for practically evaluating failed passive transfer of immunity in calves arriving at a veal facility. **Journal of Dairy Science**, v.101, n.10, p.9516–9520, 2018.

RIET-CORREA, F. **Doenças de Ruminantes e Equídeos**. 3ª. ed. Santa Maria: Pallotti, 2007. vol. 2. 692 p.

RIET-CORREA, F.; OLIVEIRA, J.A.; MÉNDEZ, M.C.; SCHILD A.L. **Poluição industrial como causa de intoxicação por flúor em bovinos no município de Rio Grande**. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 3, n.4, p. 107-114, 1983.

RIOND, B. Performance evaluation of the Sysmex pocH-100iV Diff hematology analyzer for canine, feline, equine and bovine blood analysis. **Veterinary Clinic Pathology**, v.40, p.484-495, 2011.

RISTIC, M.; CARSON, C.A. Methods of immunoprophylaxis against bovine anaplasmosis with emphasis on use of the attenuated *Anaplasma marginale* vaccine. **Advances in Experimental Medical Biology**, v. 93, p. 151-188, 1977.

RIZZOLI, F.W.; FAGLIARI, J.J.; SILVA, D.G. Teores séricos de cálcio, fósforo, magnésio e ferro de bezerros recém-nascidos que mamaram colostro diretamente na vaca ou em mamadeira. **Ars Veterinary**, v.22, n. 1, p.4-8, 2006.

ROBINSON, M.W.; DALTON, J.P. Zoonotic helminth infections with particular emphasis on fasciolosis and other trematodiasis. **Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences**, v. 364, p. 2763-2776, 2009.

RODRIGUES, H.C.; SOUZA, H.B. Prevalência e perdas econômicas por fasciolose em bovinos abatidos sob regime de inspeção municipal em Itaperuna, Rio de Janeiro. **PUBVET**, v.13, n.1, a254, p.1-4, 2019.

RODRÍGUEZ-VIVAS, R.I.; DOMINGUEZ-ALPIZAR, J.L.; TORRES-ACOSTA, J.F. Epidemiologic factors associated to bovine coccidiosis in calves (*Bos indicus*) in a subhumid tropical climate. **Revista Biomedica**, v.7, n.1, p.211-218, 1996.

SAGER, R. L.; HAMAR, D. W.; GOULD, D. H. Clinical and biochemical alterations in calves with nutritionally induced polioencephalomalacia. **American Journal of Veterinary Research**, v. 51, p. 1969-1974, 1990.

SÁNCHEZ, R.O.; ROMERO, J.R.; FOUNROGE, R.D. Dynamics of *Eimeria* oocyst excretion in dairy calves in the Province of Buenos Aires (Argentina), during their first 2 months of age. **Veterinary Parasitology**, v.151, p.133-138, 2008

SANTOS, C.S Registro de *Fasciola hepatica* em eqüinos (*Equus caballus*), caprinos (*Capra hircus*) e ovinos (*Ovis aries*) no município de Itaguaí, Rio de Janeiro, Brasil. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v.1, p.63-64, 2000.

SANTOS, G.B. **Estudo epidemiológico da tristeza parasitária bovina em rebanhos dos municípios de Petrolina e Ouricuri, estado de Pernambuco**. Dissertação (Ciência Animal) Universidade Federal Vale do São Francisco. Petrolina, 2013.

SANTOS, G.B. Cattle Tick Fever in semi-arid of Pernambuco. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.37, n.1, p.1-7, 2017.

SANTOS, L.R. **Tristeza Parasitária bovina: avanços no controle**. In: **CARRAPATOS NO BRASIL**. Brasília: Embrapa, 2013. Cap. 6, p.51-71.

SANTOS, W.I.M.; VEIGA, A.P.M.; GOETTEN, A.L.F. A concentração de hemoglobina bovina é viável em sangue armazenado por até 14 dias. **Revista de Ciências Agroveterinárias**, v.16, n.1, p.76-79, 2017.

SBPC/ML - Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Laboratório de Medicina. 2010. **Recomendações da Sociedade Brasileiro de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial para Coleta de sangue venoso.** Disponível em:

<http://www.sbpc.org.br/upload/conteudo/320090814145042.pdf>. Acesso em: 14 fev. 2022

SCHALM, O.W.; JAIN, N.C.; CARROLL, E.J. **Veterinary hematology.** 3.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1975. p.122-143.

SCHREIR, S.L. **Approach to the Adult Patient with Anemia Mentzer** WC, Ed. Waltham, MA: UpToDate Inc. 2018. Disponível em: <<https://somepomed.org/articulos/contents/mobipreview.htm?33/12/33985>>. Acessado em 14 fev. 2022.

SENV, L. Análise da temperatura, do tempo e da relação sangue/ anticoagulante no hemograma. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 49, n. 2, p.181-188, 2017.

SERRA-FREIRE, N.M. **Fasciolose no Brasil: aspectos epidemiológicos.** In: **TÓPICOS EM MALACOLOGIA – ECOS DO XIX EBRAM.** (Rio de Janeiro: Technical Books Editora). 2011. p.208–220.

SINDAN. **Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal - Mercado Veterinário.** São Paulo, 2018.

SHENKIN, A. Micronutrients in health and disease. **Postgraduated Medicine Journal**, v. 82, n. 971, p. 559-567, 2006.

SMITH, B. P. **Medicina Interna De Grandes Animais.** São Paulo: Manole, 5 ed. 2015.

SOLORIO-RIVERA, J.L.; RODRIGUEZ-VIVAS, R.I. Epidemiologia de la babesiosis bovina. II. Indicadores epidemiológicos y elementos para el diseño de estrategias de control. **Revista Biomédica**, v.8, n.2, p.95-105, 1997.

SOULSBY, E.J.L. **Parasitologia y enfermedades parasitárias em los animales domésticos.** 7ª Ed. México, DF: Interamericana. 1987. 823p.

SOUTELLO, R.V.G. Seleção de bovinos de corte resistentes à verminose. **Ciências Agrárias e da Saúde**, v.2, n.2, p.53-56, 2002.

SOUTO, M.A.M. Neoplasias do trato alimentar superior de bovinos associadas ao consumo espontâneo de samambaia (*Pteridium aquilinum*). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.26, p.112-122, 2006.

SOUTO, M.A.M. Neoplasmas da bexiga associados à hematuria enzoótica bovina. **Ciência Rural**, v.36, p.1647-1650, 2006b.

SOUZA, H.B.; JUNIOR, J.A.M.; HENRY, F.C. Prevalência de fígados condenados com fasciola hepática de bovinos abatidos em frigoríficos sob inspeção no município de Itaperuna, RJ. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 13, n. 2, p.52-52, 2015.

SOUZA, M.V.; GRAÇA, D.L. Intoxicação crônica por *Pteridium aquilinum* (L) Kuhn (Polypodiaceae) EM BOVINOS. **Ciência Rural**, v.23, n.2, p.203-207, 1993.

STOCKDALE, P.H.G.; BAINBOROUGH, A.R.; BAILEY, C.B.; NILO, L. Some Pathophysiological Changes Associated with Infection of *Eimeria zuernii* in Calves. **Canadian Journal of Comparative Medicine**, v.45, p.34-37, 1981.

SUTTLE, N. F.; ABRAHAMS, P.; THORNTON, I. The role of a soil× dietary sulphur interaction in the impairment of copper absorption by ingested soil in sheep. **The Journal of Agricultural Science**, v. 103, n. 1, p. 81-86, 1984.

TAYLOR, M.A.; COOP, R.L.; WALL, R.L. **Parasitologia Veterinária**. (4 ed.), São Paulo, Guanabara Koogan, 2017. 1052 p.

TEBALDI, F.L.H. Composição mineral das pastagens das regiões Norte e Noroeste do estado do Rio de Janeiro. 2. Manganês, Ferro, Zinco, Cobre, Cobalto, Molibdênio e Chumbo. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 29, n. 2, p. 616-629, 2000.

TENNANT, B.; HARROLD, D.; KANEKO, J.J. Hematology of the neonatal calf. III. Frequency of congenital iron deficiency anemia. **Cornell Veterinarian**, v.65, n.4, p.543-556, 1975.

THOMSON, J.A.; MICKEL, J.T.; MEHLTRETER, K. Taxonomic status and relationships of bracken ferns (Pteridium: Dennstaedtiaceae) of Laurasian affinity in Central and North America. **Botanical Journal of the Linnean Society**, v.157, n.1, p.1-17, 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1095-8339.2008.00791.x>. Acessado em 14 fev. 2022.

THRALL, M.A. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. São Paulo: Roca, 2007, 582 p.

THRALL, M.A. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2.ed. Roca, São Paulo, 2015. 678p.

TKACHUK, D.C.; HIRSCHMANN, J.V. **Approach to the microscopic evaluation of blood and bone marrow**. In: TKACHUK, D.C.; HIRSCHMANN, J.V.; WINTROBE, M.M. (Ed.). **Wintrobe atlas of clinical haematology**. Lippincott: Williams & Wilkins; 2007.

TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J. Diseases caused by mineral deficiencies in cattle raised under range conditions in Brazil, a review. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 8, p. 1-6, 1967.

TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P. V. Deficiências minerais em animais de fazenda, principalmente bovinos em regime de campo. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 20, n. 3, p. 127-138, 2000.

TOKARNIA, C. H.; MITIDIERI, E.; AFFONSO, O. R. Dados analíticos sobre valores de cobre e ferro encontrados em fígados de bovinos e ovinos do nordeste e norte do Brasil. **Arquivos do Instituto de Biologia Animal**. v. 2, p. 33-37, 1969.

TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J.; MORAES, S.S. Situação atual e perspectivas da investigação sobre nutrição mineral em bovinos no Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 8, n.1/2, p. 1-16, 1988.

TOKARNIA, C.H.; Deficiências de cobre e cobalto em bovinos e ovinos em algumas regiões do Brasil. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 6, p. 61-77, 1971.

TRUEMAN K.F.; CLAGUE D.C. Sodium chloride poisoning in cattle. **Australian Veterinary Journal**, v. 54, p. 89-91, 1978.

TONG, L. Structure and function of biotin-dependent carboxylases. **Cellular Molecular Life Science**, v. 70, p. 863– 891, 2013.

TURRUELLA, Y.F.; POMPA, G.Y.; RODRÍGUEZ, E.T. Anaplasmosis en bovinos de la raza Siboney de Cuba, infectados con (Boophilus) microplus (REVISIÓN). **Revista Granmense De Desarrollo Local**, v.4, p.469-477, 2020.

UNDERWOOD, E.J. **Los minerales em la nutrición de ganado**. Espanã: Acribia Zaragoza: 1981. 210 p.

UNDERWOOD, E.J. **Trace Elements in Human and Animals Nutrition**. 4^a. ed. New York: Academic Press, 1977.

UNDERWOOD, E.J.; SUTTLE, N. F. **The mineral nutrition of Livestock**. 3^a. ed. New York: CABI Publishing, 1999. 614 p.

URQUHART, G. M.; ARMOUR, J.; DUNCAN, J. L.; DUNN, A. M.; JENNINGS, F. W. **Parasitologia Veterinária**, 2^a ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p.77-79.

VAES, B.L.V. Vitamin B12 deficiency stimulates osteoclastogenesis via increased homocysteine and methylmalonic acid. **Calcified Tissue Internal**, v. 84, n. 5, p. 413-422, 2009.

VAN DEN TOP, A.M. Reviews on the mineral provision in ruminants (VIII): iron metabolism and requirements in ruminants. **CVB Documentation report nr. 40** November 2005. Disponível em: <<https://edepot.wur.nl/333132>>. Acessado em: 14 fev. 2022.

VÁSQUEZ, E.F.A.; HERRERA, A.P; SANTIAGO, G.S. Interação cobre, molibdênio e enxofre em ruminantes. **Ciência Rural**, v. 31, n. 6, p. 1101-1106, 2001.

VIDOTTO, O.; MARANA, E.R.M. Diagnóstico em anaplasrose bovina. **Ciência Rural**, v. 31, n. 2, p. 361-368, 2001.

VOET, D, VOET, J. G. Biochemistry. 4^a ed., **New York: John Wiley & Sons**, 1428p, 2011.

WALDVOGEL-ABRAMOWSKI, S.; WAEBER, G.; GASSNER, C.; BUSER, A.; FREY, B.M.; FAVRAT, B.; TISSOT, J.D. Physiology of iron metabolism. **Transfusion Medicine and Hemotherapy**, v. 41, n. 3, p. 213-221, 2014. WALLER, P. J. Sustainable nematode parasite control strategies for ruminant livestock by grazing management and biological control. **Animal Feed Science and Technology**, v. 126, n. 3/4, p. 277-289, 2005.

WOLDEHIWET, Z.; RISTIC, M. **Anaplasmosis**. In: **WOLDEHIWET Z.; RISTIC M. (eds.)**. Rickettsial and chlamydial diseases of domestic animals 1^a ed., **New York: Pergamon Press Inc., 1993, p. 65-87**.

WANG, J.; PANTOPOULOS, K. Regulation of cellular iron metabolism. **Biochemistry Journal**, v. 434, p. 365–381, 2011.

WEISS, D.J.; WARDROP, J.K. **Schalm's Veterinary Hematology**. 6th ed. Ames, Iowa: Wiley Blackwell, 2010.

WEISS, G.; GANZ, T.; GOODNOUGH, LT. Anemia of inflammation. **Blood**, v.133, n.1, p.40-50, 2019.

WICKRAMASINGHE, H.K.J.P.; KRAMER, A.J.; APPUHAMY, J.A.D.R. Drinking water intake of newborn dairy calves and its effects on feed intake, growth performance, health status, and nutrient digestibility. **Journal of Dairy Science**, v.102, p.377–387, 2019.

WILLIAMS, M.D.D.M. Racial differences of hemoglobin concentration: measurements of iron, copper, and zinc. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 34, p. 1694-700, 1981.

WU, J.; RICKER, M.; MUENCH, J. Copper deficiency as cause of unexplained hematologic and neurologic deficits in patient with prior gastrointestinal surgery. **Journal of the American Board of Family Medicine**, v. 19, p. 191-4, 2006.

WYSOCKA, DOMINIKA; SNARSKA, ANNA; SOBIECH, PRZEMYSŁAW. Iron in cattle health. **Journal of Elementology**. 2020, Edição 3, p1175-1185.

YENILMEZ, E.D.; TULI, E.D.; A. Laboratory Approach to Anemia, In: KHAN, J. **Current Topics in Anemia**,. Cap. 5, 2017.

CAPÍTULO 1

Estudo retrospectivo dos valores do eritrograma de bovinos adultos e jovens, assintomáticos e doentes de diferentes origens e caracterização das anemias

RESUMO

A anemia, definida como a presença de eritrócitos, concentração de hemoglobina e/ou hematócrito abaixo dos valores normais de referência estabelecidos para a espécie foi investigada a partir dos resultados de hemogramas de 1.405 bovinos jovens e adultos, assintomáticos e com enfermidades distintas, de diferentes procedências, por método manual e automatizado, realizados entre 2002 e 2020. Para a maioria das amostras identificou-se valores de hemácias (63,8%), hemoglobina (60,9%) e/ou hematócrito (78,0%) normais. Um ou mais parâmetros eritrocitários indicativos de anemia foram identificados em 694 (49,4%) amostras. A anemia mais frequente foi normocítica normocrômica (34,9% do total) seguida da macrocítica (15,4%). Anemia microcítica hipocrômica foi a de menor ocorrência (1%). A maioria dos casos diagnosticados foi de grau leve (229 – 76,6%) com volume globular variando entre 18 e 23%. O VG esteve reduzido em menor número de animais, comparativamente ao número de hemácias e a concentração de hemoglobina. Anemia normocítica normocrômica, a forma mais comum ocorreu tanto em bovinos adultos quanto nos jovens, doentes e sem sinais de enfermidades. Os bezerros, tanto os assintomáticos quanto os enfermos apresentaram, na média, contagens de hemácias mais elevadas que os adultos. A porcentagem de bezerros assintomáticos e doentes com anemia foi de 21,9% e 39,8%, respectivamente. Hipoproteïnemia foi identificada em 48 bezerros assintomáticos (22,3%) e 65 bezerros doentes (22,9%). A proteína plasmática total foi maior que 8,0 g/dL em 55 bezerros assintomáticos (19,4%) e 26 doentes (12,1%). Também nos bezerros a anemia normocítica foi mais frequente, sendo mais comum a hipocrômica nos assintomáticos (54%) e a normocrômica nos doentes (55,3%). Quanto à procedência, valores mais elevados para as contagens de hemácias, hemoglobina e VG foram identificados em animais da região Sul Fluminense e anemia foi mais frequente nos bovinos da Baixada Fluminense (67%), prevalecendo o tipo normocítica hipocrômica (31,4%). No Sul Fluminense, com menos animais acometidos (37,3%), foi mais comum a anemia normocítica normocrômica (15,8%). Os casos identificados estão provavelmente relacionados à perda crônica de sangue, sobretudo ocasionada por parasitos externos (carrapatos), gastrintestinais (helmintos e coccídeos) e hemoparasitoses (babesiose, anaplasmoses e tripanossomíase), assim como em alguns casos, especialmente nas amostras procedentes da região Sul Fluminense, à intoxicação crônica por samambaia (*Pteridium* sp.) e deficiência de cobre. A obtenção de amostras de sangue em um momento em que a anemia estava instalada, porém ainda sem redução significativa da hemoglobina ou ainda, antes que a resposta medular fosse evidente pode em parte, justificar o grande número de casos de anemia normocítica normocrômica identificados.

Palavras chave: Hematologia. Anemia. Ferro. Cobre. Cobalto.

ABSTRACT

Anemia is defined as the presence of erythrocytes, concentration of hemoglobin and/or hematocrit below the normal reference values established for the species was investigated from the results of blood counts of 1,405 young and adult cattle, healthy and with different diseases, from different origins, by manual and automated methods, carried out between 2002 and 2020. For most samples, normal red blood cells (63.8%), hemoglobin (60.9%) and hematocrit (78.0%) values were identified. Erythrocyte parameters indicative of anemia were identified in 694 (49.4%) samples. The most frequent anemia was normocytic normochromic (34.9% of the total samples) followed by macrocytic (15.4%). The hypochromic microcytic was the one with the lowest occurrence (1%). Most diagnosed cases were mild (229 – 76.6%) with VG ranging between 18 and 23%. The VG was reduced in a smaller number of animals, compared to the number of red blood cells and the concentration of hemoglobin. The most common form of anemia was normocytic normochromic in both adult and young cattle, sick and without signs of disease. Calves, both healthy and sick, had, on average, higher red blood cell counts than adults. The percentage of healthy and sick calves with anemia was 21.9% and 39.8%, respectively. Hypoproteinemia was identified in 48 healthy calves (22.3%) and 65 sick calves (22.9%). The measured PPT was greater than 8.0 g/dL in 55 healthy calves (19.4%) and 26 sick calves (12.1%). Normocytic anemia was also more frequent in calves, with hypochromic anemia being more common in healthy calves (54%) and normochromic in sick individuals (55.3%). Regarding origin, higher values for red blood cell counts, hemoglobin and VG were identified in animals from the South Fluminense region and anemia was more frequent in cattle from the Baixada Fluminense (67%), with the hypochromic normocytic type prevailing (31.4%). In Sul Fluminense, with fewer affected animals (37.3%), normocytic normochromic anemia was more common (15.8%). The cases identified are probably related to chronic blood loss, mainly caused by external parasites (ticks), gastrointestinal (helminths and coccidia) and hemoparasitosis (babesiosis, anaplasmosis and trypanosomiasis), as well as in some cases, especially in samples from the South Fluminense region., to chronic poisoning by fern (*Pteridium* sp.) and copper deficiency. Obtaining blood samples at a time when anemia was established, but still without a significant reduction in hemoglobin or even before the bone marrow response was evident, may in part explain the large number of cases of normocytic normochromic anemia identified.

Key Words: Hematology. Anemia. Iron. Copper. Cobalt.

1 INTRODUÇÃO

Anemia é definida como uma condição na qual o número de hemácias e a capacidade de transporte de oxigênio são insuficientes para atender às necessidades fisiológicas (BALARAJAN et al., 2011; SCHREIR, 2018). Do ponto de vista clínico anemia constitui uma síndrome de etiologia multifatorial, devendo ser encarada como secundária a múltipla e distintas causas (COLES, 1986) ou fatores predisponentes e determinantes. Compreender a etiologia da anemia é crucial para intervenções terapêuticas eficazes (CHAPARRO; PARMINDER, 2019).

A classificação pode ser estabelecida com base em vários critérios, sendo mais utilizados os morfológicos e etiopatológicos (COLE; ROUSSEL; WHITNEY, 1997). A classificação morfológica se suporta nos resultados dos índices hematimétricos onde são analisados a forma, o tamanho e as características tintoriais dos eritrócitos. Quanto aos mecanismos etiopatológicos as anemias estão relacionadas com as perdas de sangue (agudas e crônicas, internas ou externas), destruição aumentada e deficiências na produção de eritrócitos, caracterizadas como hemorrágicas, hemolíticas e eritropoese ineficaz (KATSOGIANNOU et al., 2018). A classificação fisiopatológica é mais adequada para relacionar a doença às respectivas causas e tratamento potencial (YENILMEZ; TULI, 2017).

Como causas mais comuns são relacionados helmintos e protozoários (BORGES et al., 2015), além de carrapatos que causam danos aos hospedeiros pela ação espoliadora e também pela transmissão de agentes patogênicos (GRISI et al., 2002).

Dentre os elementos essenciais, o ferro, os folatos e a vitamina B₁₂ (cianocobalamina) são os mais significativos para a manutenção da eritropoese normal. Contudo, em ruminantes em condições de pastagem as anemias nutricionais ocorrem principalmente por deficiência de cobre e cobalto (TOKARNIA et al., 2000). A anemia ferropriva que ocorre quando as reservas de ferro do organismo tornam-se insuficientes para manter a eritropoese tem pouca relevância em bovinos adultos, sendo provável somente em bezerros alimentados exclusivamente com leite (TOKARNIA et al., 2010).

Tennant; Harrold e Kaneko (1975) demonstraram que bezerros no primeiro mês de vida apresentam alta incidência de anemia (15 a 30%). Porém não há dados conclusivos sobre sua incidência e causas (JOERLING; DOLL, 2019).

O déficit de ferro está implicado na patogênese da anemia da doença crônica (ADC) resultante da limitação de ferro para a eritropoese (WEISS; GANZ T; GOODNOUGH, 2019).

Em ruminantes, anemia hemolítica pode ser causada pela infecção por *Babesia* spp. (DANILCHUK; LECLAIR, 2012), *Theileria* spp. (McFADDEN et al., 2011), *Anaplasma* spp. e *Trypanosoma* spp. (BATISTA et al., 2006).

Após identificar e classificar a anemia de acordo com os aspectos fisiológicos e morfológicos, na maioria das vezes, é necessário um mínimo de exames complementares para estabelecer a causa (KATSOGIANNO et al., 2018).

Diversos medicamentos para o tratamento das anemias carenciais foram registrados no Brasil, entretanto seu uso deve ser criterioso e somente após a caracterização da causa.

Pela escassez de estudos referentes à ocorrência de anemia em bovinos e correlação com possíveis causas, objetivou-se o presente estudo em que foram avaliados os resultados de hemogramas de 1405 bovinos adultos e jovens, assintomáticos e com diferentes enfermidades, obtidos por meio de banco de dados de laboratórios clínicos e acompanhamento de animais utilizados em pesquisas realizadas de maneira retrospectiva entre 2002 e 2020.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo longitudinal retrospectivo de hemogramas de bovinos adultos e jovens, assintomáticos e com diferentes enfermidades, procedentes de diversas localidades, obtidos por meio de banco de dados do Laboratório de Patologia Clínica da UFRRJ (LabVet), acompanhamento de animais na rotina de atendimentos do Hospital Veterinário da UFRRJ e dados de animais utilizados em pesquisas clínicas realizadas entre 2002 e 2020.

Foram inseridos os resultados de hemogramas realizados por método manual ou por meio de equipamentos automatizados, preferencialmente com origem e histórico clínico conhecido, sendo considerados os dados referentes aos animais em que se realizou o eritrograma (hematimetria, volume globular, concentração de hemoglobina), e adicionalmente a concentração das proteínas plasmáticas e do fibrinogênio. Amostras em que um desses parâmetros não foi avaliado foram excluídas.

Para a determinação do hemograma foi realizado o eritrograma (contagem de hemácias), dosagem do teor de hemoglobina, mensuração do volume globular, determinação dos índices hematimétricos absolutos (VCM e CHCM), e leucograma (contagem total e diferencial de leucócitos).

Para a execução do eritrograma, utilizou-se líquido de Gower, na proporção de 1:200. Com esta suspensão, após a homogeneização, preencheu-se a câmara de Neubauer de acordo com as recomendações de Meyer; Coles e Rich (1995).

A determinação do teor de hemoglobina no sangue foi feita pelo método da cianometahemoglobina, com leitura da coloração desenvolvida em espectrofotômetro, utilizando reagentes comerciais (Labtest®) e comprimento de onda igual a 520nm. A técnica utilizada para a determinação do volume globular foi a do microhematócrito, sendo o resultado expresso em porcentagem (MEYER; COLES; RICH, 1995).

Utilizando-se os valores obtidos para a contagem de hemácias (He), dosagem de hemoglobina (Hb) e do volume globular (Ht) calcularam-se os índices hematimétricos (COLE, 1986). Para a contagem dos leucócitos, utilizaram-se pipetas hematimétricas específicas e líquido de Turk, de acordo com as recomendações de Jain (1993).

Após elaboração de banco de dados, foram excluídas amostras com valores semelhantes, sugerindo repetição de amostras, possivelmente por estarem contidas concomitantemente em mais de um banco de dados e amostras com valores muito divergentes quanto aos valores de VG, Hb e hematimetria, considerando possíveis erros no processamento da amostra. Para análise dos dados foram considerados os resultados de amostras individuais contendo os valores de VG, hematimetria, hemoglobina, proteínas plasmáticas totais e fibrinogênio. Os resultados do leucograma não foram considerados por não estarem disponíveis os dados da leucometria específica em um significativo número de amostras.

Os dados foram agrupados em relação à faixa etária (bezerros e adultos), condição clínica (assintomáticos, enfermos e não identificada – quando a condição de saúde não pode ser comprovada pelos dados registrados), origem da amostra ou procedência dos animais (Baixada Fluminense - Seropédica, Itaguaí, Campo Grande, Nova Iguaçu e rebanhos da PESAGRO e UFRRJ; Sul Fluminense – Resende, Volta Redonda, Barra Mansa e Paracambi; e Diversos – procedência não incluída nos anteriores), método de análise (manual e automatizado), tendo-se utilizado para esta classificação o método utilizado pelo laboratório em que a amostra foi analisada.

Dos dados conferidos, determinou-se a média e o desvio padrão para cada parâmetro em análise única (geral), por categorias e analisados quanto aos valores de referência para a espécie, sendo identificados os percentuais de valores normais, abaixo e eventualmente acima dos limites estabelecidos para a espécie.

Os critérios para caracterização da anemia foram a identificação de pelo um dos parâmetros (volume globular, concentração de hemoglobina e/ou a contagem de hemácias) abaixo dos valores de referência. As anemias foram classificadas morfológicamente segundo Stockham e Scott (2011). A ocorrência, a intensidade, a evolução e as causas prováveis foram discutidas com base na literatura especializada.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Valores Médios – Índices Gerais

Conforme disposto na tabela 1, para a maioria das amostras identificou-se valores de hemácias (63,8%), hemoglobina (60,9%) e hematócrito (78,0%) no intervalo de referência estabelecido para a espécie (FELDMAN; ZINKL; JAIN, 2000).

Parâmetros eritrocitários abaixo dos valores de referência estabelecidos para a espécie foram identificados em 694 animais, os quais apresentaram um (281 - 20%), dois (202 - 14,4%) ou os três (211 - 15,02%) parâmetros diminuídos, representando 49,4% dos indivíduos amostrados. Destaca-se um pequeno número de amostras com valores mensurados de hemácias (31 - 2,2%), Hb (8 - 0,6%) e VG (10 - 0,7%) elevados (tabela 2), sendo oito com os três parâmetros elevados, cinco bezerros doentes e três adultos doentes.

Anemia foi identificada com maior frequência pela concentração de hemoglobina menor que 8 g/dL verificada em 38,5% das amostras e pela contagem de hemácias menor que $5,0 \times 10^6$ células/ μL de sangue (34%), sendo que o hematócrito foi inferior a 24% em 21,3% das amostras indicando portanto, a presença de anemia com menor frequência que o número de hemácias e a taxa de hemoglobina.

Embora os bezerros assintomáticos (21,9%) e doentes (39,8%) também tenham apresentado anemia, esta foi mais frequente nos adultos, 56,3% e 45,9% nos doentes e assintomáticos, respectivamente. Diferentemente dos adultos, nos quais a redução do VG foi mais frequente que a contagem de hemácias abaixo do limite fisiológico (quadro 2), nos bezerros (quadro 3) a Hb diminuída foi o parâmetro que indicou anemia com mais frequência, 36,3% nos doentes e 16,7% nos assintomáticos.

Tabela 1 - Números e porcentagens de bovinos adultos e jovens, assintomáticos e doentes, com contagens de hemácias, concentração de hemoglobina e volume globular, diminuído, normal e aumentado em relação aos limites de normalidade estabelecidos para a espécie

| Parâmetros | Normal | | Abaixo | | Acima | |
|-----------------|--------|------|--------|------|-------|-----|
| | Nº | % | Nº | % | Nº | % |
| Hemácias | 897 | 63,8 | 477 | 34,0 | 31 | 2,2 |
| Hemoglobina | 856 | 60,9 | 541 | 38,5 | 8 | 0,6 |
| Volume Globular | 1096 | 78,0 | 299 | 21,3 | 10 | 0,7 |

Tabela 2 - Números e porcentagens de bovinos adultos assintomáticos, doentes e com condição clínica não identificada (NI) com contagens de hemácias, concentração de hemoglobina e volume globular, diminuído, normal e aumentado em relação aos limites de normalidade estabelecidos para a espécie

| Parâmetros* | Adultos | | | | | | |
|---|----------|--------|----------------|-------|----------|-------|------|
| | NI | | Assintomáticos | | Doentes | | |
| Amostra/Total | 346/1405 | 24,6% | 290/1405 | 20,6% | 270/1405 | 12,8 | |
| Anemia/Amostra | 180/346 | 52,02% | 133/290 | 45,9% | 152/270 | 56,3% | |
| Hemácias ($\times 10^6/\mu\text{L}$) | <5,0 | 153 | 44,2 | 95 | 32,8 | 133 | 49,3 |
| | 5 a 10 | 174 | 50,3 | 182 | 62,8 | 136 | 50,4 |
| | >10 | 19 | 5,5 | 13 | 4,5 | 1 | 0,4 |
| | < 8,0 | 99 | 28,6 | 89 | 30,7 | 112 | 41,5 |

| | | | | | | | |
|---|----------|-----|------|-----|------|-----|------|
| Hemoglobina a g/dL | 8,0 a 15 | 243 | 70,2 | 196 | 67,6 | 158 | 58,5 |
| | >15 | 4 | | | | | |
| Volume Globular % | <24 | 75 | 21,7 | 68 | 23,4 | 71 | 26,3 |
| | 24 a 46 | 266 | 76,9 | 218 | 75,2 | 199 | 73,7 |
| | >46 | 5 | 1,4 | 4 | 1,4 | 0 | 0,0 |

* De acordo com Feldman; Zinkl e Jain (2000).

Na média os valores obtidos para todos os parâmetros avaliados foram normais, com variações individuais, acima e abaixo da média (tabela 1). Bezerros assintomáticos apresentaram contagens de hemácias, concentração de hemoglobina e hematócrito mais elevados que os bezerros doentes e os adultos. Os menores valores foram observados nos adultos doentes, nos quais o VCM e CHCM foram mais elevados. Nos bezerros assintomáticos, o VCM foi mais alto, porém com o CHCM menor e ligeiramente abaixo do valor de referência (tabela 3).

Os valores do eritrograma mais elevados em bezerros contrariam relatos de modificações fisiológicas que ocorrem em função da raça e idade (HOLMAN, 1991), mais significativas e melhor evidenciadas no período neonatal imediato (ATYABI et al., 2006; RIZZOLI et al., 2006; GREATOREX, 1997; HOLMAN, 1991) e nos primeiros dias (THRALL, 2015; RIZZOLI et al., 2006; JAIN, 1993) como resultado da diluição do plasma pelo consumo do colostro, destruição de eritrócitos fetais e suprimento inadequado de ferro para eritropoese.

É descrito que o hematócrito apresenta valores decrescentes após o nascimento, sendo esperados valores estáveis ao final do primeiro ano ou até os 2,5 anos de vida (NORRIS et al., 1985), sendo animais nestas faixas etárias incluídos como adultos no presente estudo.

Conforme Holman (1991) e Hibbard e Neal (1911), no primeiro ano de vida, os índices hematimétricos VCM e CHCM, em geral aumentam sendo esperados valores maiores em adultos, diferentemente do observado no presente estudo.

Tabela 3 - Média e desvio padrão dos valores obtidos no eritrograma, proteínas plasmáticas totais (PPT) e fibrinogênio (FB) de bovinos segundo a categoria e condição clínica

| Parâmetros (Referência*) | Geral | Adultos | | Bezerros | | Adultos |
|----------------------------------|-------------|-------------|----------------|--------------|----------------|--------------|
| | | Doentes | Assintomáticos | Doentes | Assintomáticos | NI |
| He (5,0-10 x10 ⁶ /μL) | 5,9 ± 1,9 | 5,4 ± 1,57 | 6,3 ± 1,9 | 6,29 ± 1,83 | 6,98 ± 1,13 | 5,51 ± 1,09 |
| Hb (8-15 g/dL) | 8,7 ± 3,2 | 8,5 ± 1,88 | 8,7 ± 2,2 | 8,75 ± 2,34 | 9,63 ± 2,31 | 8,23 ± 1,23 |
| VG (24-46%) | 28,2 ± 6,6 | 26,4 ± 5,14 | 28,4 ± 6,8 | 29,36 ± 6,85 | 30,93 ± 6,43 | 27,17 ± 4,55 |
| VCM (40-60 fL) | 50,3 ± 13,0 | 51,3 ± 9,5 | 47,1 ± 9,6 | 48,07 ± 9,43 | 45,15 ± 6,30 | 50,15 ± 8,25 |
| CHCM (30-36 g/dL) | 30,4 ± 8,9 | 32,1 ± 3,2 | 30,8 ± 4,1 | 29,80 ± 3,79 | 31,06 ± 2,81 | 30,72 ± 4,68 |
| PPT (6-8 g/dL) | 7,4 ± 1,3 | 8,0 ± 0,9 | 7,5 ± 1,5 | 6,96 ± 1,29 | 6,84 ± 1,87 | 8,11 ± 1,14 |
| Fb (0,3-0,7 g/dL) | 0,5 ± 0,4 | 0,5 ± 0,3 | 0,5 ± 0,3 | 0,54 ± 0,59 | 0,52 ± 0,24 | 0,51 ± 0,15 |
| Número animais | 1405 | 270 | 290 | 284 | 215 | 346 |

*FELDMAN; ZINKL; JAIN, 2000; NI – Condição clínica não informada/identificada.

Se não houver anemia, valores elevados de VG, He e Hb indicam hemoconcentração em que se observa conforme Jain (1993), um aumento relativo em todos os componentes do sangue. Bezerros, que apresentaram, em média, os valores mais elevados, são os mais predispostos à desidratação, devido ao maior percentual de água na constituição corporal (70-80%) (THORNTON; ENGLISH, 1978), sobretudo na ocorrência de diarreia em que as perdas de água nas fezes podem alcançar de 13 a 18% e, em casos extremos, até 21% do peso corpóreo em 24 horas (BERCHTOLD, 2009).

A PPT média dos bezerros assintomáticos ($6,84 \pm 1,87$ g/dL) e doentes ($6,96 \pm 1,29$ g/dL) foi inferior à dos adultos ($8,0 \pm 0,9$ doentes e $7,5 \pm 1,5$ assintomáticos), porém com PPT e Fb dentro do intervalo fisiológico para a espécie (tabela 4).

Em 48 bezerros assintomáticos (22,3%) e 65 doentes (22,9%) a mensuração das proteínas plasmáticas revelou hipoproteïnemia. O Fb, uma proteína de fase aguda, produzida em maior quantidade pelo fígado na presença de afecções inflamatórias e infecciosas (KANEKO et al., 2008), na média foi normal em bezerros assintomáticos e doentes, com hiperfibrinogenemia em 51 bezerros doentes (18%) e 36 assintomáticos (16,7%).

Tabela 4 - Números e porcentagens de bezerros assintomáticos e doentes com contagens de hemácias, concentração de hemoglobina e volume globular, diminuído, normal e aumentado em relação aos limites de normalidade estabelecidos para a espécie

| Parâmetros (Referência*) | Bezerros | | | | |
|--|-----------------|--------------|-----------------|--------------|------|
| | Assintomáticos | | Doentes | | |
| Amostra/Total | 215/1405 | 15,3 | 284/1405 | 20,2 | |
| Anemia/Amostra | 47/215 | 21,9% | 113/284 | 39,8% | |
| Hemácias ($\times 10^6/\mu\text{L}$) | <5,0 | 18 | 8,4 | 43 | 15,1 |
| | 5 a 10 | 187 | 87,0 | 233 | 82,0 |
| | >10 | 10 | 4,7 | 8 | 2,8 |
| Hemoglobina g/dL | < 8,0 | 36 | 16,7 | 103 | 36,3 |
| | 8,0 a 15 | 176 | 81,9 | 180 | 63,4 |
| | >15 | 3 | 1,4 | 1 | 0,4 |
| Volume Globular % | <24 | 27 | 12,6 | 48 | 16,9 |
| | 24 a 46 | 188 | 87,4 | 235 | 82,7 |
| | >46 | 4 | 1,9 | 1 | 0,4 |

*FELDMAN; ZINKL; JAIN, 2000

Segundo Schalm et al. (2010) a mensuração total das proteínas séricas, constituídas pela albumina, globulinas e fibrinogênio é influenciada por fatores como idade, nutrição, sazonalidade, hormônios, balanço de fluidos e enfermidades (JAIN, 1993), assim como em bezerros neonatos, pela ingestão de colostro (ELSOHABY et al., 2019). No presente estudo, não se tratando de bezerros especificamente neonatos, seriam esperados valores de PPT mais altos, ainda que um declínio fisiológico nas concentrações de anticorpos e consequentemente nas PPT seja evidenciado por volta dos 10 dias de idade conforme Wilm et al. (2018).

A ingestão de colostro, em quantidade, qualidade e momento adequados, além do aspecto da imunidade é importante do ponto de vista nutricional e conforme Hammon et al. (2020) e Huber (2018) pode influenciar significativamente o desenvolvimento e a saúde pós-natal dos bezerros. Nos bezerros doentes, as enfermidades mais comuns foram diarreia (de etiologias diversas), doenças respiratórias (brucelose, broncopneumonia) e tristeza parasitária (confirmada

ou suspeita em função dos sinais clínicos apresentados), esta última não relacionada com o desenvolvimento de hipoproteinemia.

O acesso à água é um fator importante para o equilíbrio metabólico dos bezerros (WICKRAMASINGHE et al., 2019) e erros de manejo podem levar à hemoconcentração resultando em valores mais altos dos constituintes do hemograma. Como destacado por Renaud et al. (2018) a alimentação restrita de leite, está associada à desidratação e ocasionalmente morte de bezerros neonatos apontando para a importância da observação de fatores relacionados ao manejo para uma correta avaliação dos valores hematológicos. Muller (2017) destacou que a baixa ingestão de leite está associada à mortalidade de bezerros.

Os valores de PPT observados nos bezerros (tabela 5) refletem diversas possibilidades, desde manejo inadequado levando a falhas na transferência e imunidade passiva, desidratação e ocorrência de doenças infecciosas e parasitárias. Neste contexto, avaliou-se o percentual de bezerros assintomáticos e doentes com VG e PPT elevados, os principais indicadores de desidratação. Foram identificados apenas dois bezerros assintomáticos (2/215 – 0,9%) e quatro doentes (4/284 – 1,4%) com ambos os parâmetros elevados, o que permite inferir que a desidratação, embora possível, foi pouco relevante nos bezerros amostrados.

Tabela 5 - Bezerros assintomáticos e doentes, com valores de proteínas plasmáticas e fibrinogênio normais, diminuídos e aumentados em relação aos limites de referência para a espécie.

| Parâmetros | | ASSINTOMÁTICOS | | DOENTES | |
|---------------------------------|-----------|----------------|------|---------|------|
| | | Nº | % | Nº | % |
| Proteínas Plasmáticas (g/dL) | < 6,0 | 48 | 22,3 | 65 | 22,9 |
| | > 8,0 | 26 | 12,1 | 55 | 19,4 |
| | 6,0 a 8,0 | 141 | 65,6 | 164 | 57,7 |
| Fibrinogênio (g/dL) | < 0,3 | 40 | 18,6 | 44 | 15,5 |
| | > 0,7 | 36 | 16,7 | 49 | 17,3 |
| | 0,3 a 0,7 | 118 | 54,9 | 156 | 54,9 |
| | ND | 21 | 9,8 | 34 | 12,0 |

Não foram localizados valores de PPT para bezerros neonatos que indiquem desidratação, não sendo possível descartar sua ocorrência. Destaca-se que nesta avaliação os animais não estão discriminados por faixa etária, não sendo adequado inferir sobre adequação da transferência de imunidade passiva ou hemoconcentração.

Poucos estudos abordam a desidratação em bezerros, e embora essencial, o fornecimento de água tem sido pouco abordado nos modelos de necessidade de nutrientes em bezerros (WICKRAMASINGHE et al., 2019).

O sistema de monitoramento de saúde animal dos Estados Unidos identificou que os produtores de leite aguardam, em média, 17 dias para oferecer água aos bezerros presumindo associação com ocorrência de diarreia como evidenciado por Kertz et al. (2017). É possível que também no Brasil esta situação seja frequente, o que sugere que os estudos realizados em condições reais de campo podem resultar em valores maiores no eritrograma, quando comparados com resultados de estudos em que água seja fornecida para consumo voluntário.

Para bovinos adultos, sobretudo vacas em lactação, a água é quantitativamente o principal nutriente requerido. Além de ser o componente em maior quantidade do leite, também é essencial para a fermentação no rúmen, fluxo adequado do alimento através do trato digestório e absorção de nutrientes (VAN SOEST; ROBERTSON; LEWIS, 1991), e em condições de doenças, o consumo restrito pode resultar em graus variáveis de desidratação.

No Brasil, são escassos os estudos sobre a ocorrência de anemia em bovinos adultos e bezerros, em diferentes condições de manejo, sendo mais frequentes os estudos referentes à causas, manifestações e evolução da anemia associada a condições clínico-patológicas específicas ou que foram conduzidos visando a determinação de parâmetros fisiológicos para algumas categorias de animais.

Anemia, de diferentes graus (leve, moderada ou intensa) ocorreu em grande número de animais (49,4%) caracterizando a anemia como uma condição relevante em bovinos de diferentes idades e condições clínicas. Pela escassez de estudos disponíveis para comparação, é impossível definir se o número de animais com anemia, nas condições do presente levantamento é relevante, sendo os índices relatados por Benesi et al. (2019) e Rengifo et al. (2010) inferiores (14,3% e 30,7%, respectivamente) aos do presente estudo.

3.2 Classificação morfológica

Quanto ao diâmetro ou tamanho das hemácias, no total de bovinos avaliados, foi mais frequente a anemia normocítica (478/1405 animais - 34% do total) com concentração média de hemoglobina diminuída (hipocrômica - 17,2% dos animais) ou normal (normocrômica - 16,8% dos animais), correspondendo a 34,9% e 34% dos tipos de anemia identificados, conforme demonstrado na tabela 6.

Tabela 6 - Classificação morfológica da anemia em 1405 bovinos (adultos e bezerros, assintomáticos e doentes), quanto ao volume corpuscular médio (macrocítica, microcítica e normocítica) e concentração de hemoglobina corpuscular média (normocrômica e hipocrômica)

| Parâmetros | Nº amostras | (% do total) | (% com anemia) |
|---------------------------------|-----------------|--------------|----------------|
| Macrocítica hipocrômica | 64 | 4,6 | 9,2 |
| Macrocítica normocrômica | 43 | 3,1 | 6,2 |
| Microcítica hipocrômica | 14 | 1,0 | 2,0 |
| Microcítica normocrômica | 42 | 3,0 | 6,1 |
| Normocítica hipocrômica | 236 | 16,8 | 34,0 |
| Normocítica normocrômica | 242 | 17,2 | 34,9 |
| Não classificada | 53 | 3,8 | 7,6 |
| Totais | 706/1405 | 49,4 | - |

A maioria dos animais apresentou anemia normocítica normocrômica, que segundo Couto (2010) está correlacionada com a supressão da medula óssea ou doença crônica. Conforme Latimer; Mahaffey e Prasse (2003), este tipo de anemia pode ser diagnosticada quando a anemia já está estabelecida, porém a resposta medular ainda não foi significativa, sendo esta uma possibilidade para os animais amostrados no presente estudo.

Anemia macrocítica caracterizada pelo aumento do VCM reflete indiretamente a presença de reticulócitos no sangue, revelando que a anemia é regenerativa (com resposta medular) e ocorreu em 107 amostras, 15,4% do total de casos. Anemia microcítica foi menos frequente, sendo a hipocrômica a de menor ocorrência (14/694 - 2%) e presente em apenas 1% do total de animais avaliados.

Dos 694 casos de anemia, 53 não foram classificados quanto à concentração média de hemoglobina, uma vez que apresentaram o CHCM superior ao limite de 36 g/dL. O CHCM aumentado não caracteriza anemia hiperocrômica, que não existe, sendo este resultado frequentemente relacionado a erros no processamento da amostra. Contudo, segundo Thrall (2015), o aumento de hemoglobina pode ocorrer quando há hemólise, lipemia ou quando o tamanho das hemácias é menor que o limiar de detecção do contador de células.

A fase pré-analítica é apontada como responsável pela maioria dos erros associados a exames laboratoriais. O preenchimento inadequado dos tubos e a presença de hemólise foram os fatores mais destacados por Plebani (2010) e Chawla et al. (2010). Recentemente, Seniv et al. (2017) avaliaram o impacto da fase pré-analítica sobre a variabilidade dos parâmetros quantitativos do hemograma. A maioria dos parâmetros não apresentou alteração significativa durante 24 horas em temperatura de refrigeração, com exceção do percentual de células.

O percentual de hemácias, por sua relação com a hematimetria e teor de hemoglobina da amostra pode influenciar os resultados de VCM e CHCM, e desta forma, resultar em falso resultado na classificação da anemia. No presente estudo, ainda que tenham sido incluídos exames realizados por métodos manuais e automatizados, as amostras, sempre que possível foram avaliadas imediatamente ou em até 24 horas após a coleta com armazenamento em temperatura de refrigeração, sendo este um fator provável na variação dos resultados, porém não muito significativo como demonstrado por Seniv et al. (2017).

A anemia normocítica foi a mais identificada nos adultos e também nos bezerros, sendo mais comum a hipocrômica nos bezerros assintomáticos (54%) e a normocrômica nos doentes (55,3%). Anemia microcítica tanto hipocrômica quanto normocrômica foi pouco comum (tabelas 7 e 8) em adultos e bezerros.

Nenhum adulto doente apresentou anemia microcítica hipocrômica e em nenhum bezerro doente foi identificada anemia macrocítica hipocrômica, que ocorreu em 13 bezerros assintomáticos (11,5%).

Tabela 7- Classificação morfológica da anemia em 906 bovinos adultos (assintomáticos, doentes e com condição clínica não identificada), quanto ao volume corpuscular médio (macrocítica, microcítica e normocítica) e concentração de hemoglobina corpuscular média (normocrômica e hipocrômica)

| Parâmetros | Adultos | | | | | |
|--------------------------|-----------------|-------------|------------------------|--------------|------------|-------------|
| | Doentes (N=270) | | Assintomáticos (N=290) | | NI (N=346) | |
| | Nº | % | Nº | % | Nº | % |
| Macrocítica hipocrômica | 14 | 9,2 | 11 | 8,3 | 13 | 7,2 |
| Macrocítica normocrômica | 16 | 10,5 | 9 | 6,8 | 19 | 10,6 |
| Microcítica hipocrômica | 0 | 0,0 | 11 | 8,3 | 5 | 2,8 |
| Microcítica normocrômica | 4 | 2,6 | 14 | 10,5 | 6 | 3,3 |
| Normocítica hipocrômica | 31 | 20,4 | 33 | 24,8 | 36 | 20,0 |
| Normocítica normocrômica | 87 | 57,2 | 56 | 42,1 | 101 | 56,1 |
| Anemia | 152 | 56,3 | 134 | 45,9% | 180 | 52,0 |

Tabela 8 - Classificação morfológica da anemia em 499 bezerros assintomáticos e doentes, quanto ao volume corpuscular médio (macrocítica, microcítica e normocítica) e concentração de hemoglobina corpuscular média (normocrômica e hipocrômica)

| Parâmetros | Bezerros | | | |
|--------------------------|----------|--------|----------------|--------|
| | Doentes | | Assintomáticos | |
| Amostra/Total | 284/1405 | 20,21% | 215/1405 | 15,30% |
| Anemia/Amostra | 113/284 | 39,8% | 47/215 | 21,9% |
| Macrocítica hipocrômica | 0 | 0 | 13 | 11,5 |
| Macrocítica normocrômica | 3 | 6,4 | 5 | 4,4 |
| Microcítica hipocrômica | 2 | 4,3 | 4 | 3,5 |

| | | | | |
|--------------------------|----|------|----|------|
| Microcítica normocrômica | 2 | 4,3 | 3 | 2,7 |
| Normocítica hipocrômica | 14 | 29,8 | 61 | 54,0 |
| Normocítica normocrômica | 26 | 55,3 | 27 | 23,9 |

3.3 Classificação segundo a gravidade

Dos 964 animais com anemia, 395 apresentaram o VG normal, sendo 106 com VG de 24% e hemoglobina próxima de 8 g/dL, portanto com valores no limite da normalidade. Para estes casos, sugere-se a presença de causas relacionadas ao balanço negativo do ferro que conforme Harvey (2012) resulta inicialmente em anemia leve a moderada, com índices hematimétricos normais, porém limítrofes, progressivamente evoluindo para anemia microcítica e hipocrômica (2% dos animais amostrados), de intensidade moderada a grave, pouco frequentes no presente estudo (tabela 9).

A maioria dos casos diagnosticados foi de intensidade leve (229 – 76,6% dos casos) com VG variando entre 18 e 23%. Nestes, o tipo normocítica normocrômica foi mais comum (103/229 – 45%) (quadro 9), seguida da normocítica hipocrômica (48/229 – 21%). Nos casos moderados (VG entre 14 e 18%) e graves (VG menor ou igual a 13%), anemia normocítica hipocrômica foi mais frequente (15/43 – 34,9% e 9/27 – 33%, respectivamente).

Anemia microcítica hipocrômica foi pouco frequente nos casos leves (3/229 – 1,3%), moderados (3/43 – 7%) e graves (2/27 – 7,4%), assim como as macrocíticas (tabela 10).

Tabela 9 - Classificação da gravidade da anemia em 299 bovinos com hematócrito menor que 24%.

| Grau (intensidade) | Hematócrito | Nº animais | % |
|--------------------|-------------|------------|------|
| Leve | 19 a 23% | 229 | 76,6 |
| Moderado | 18 a 13% | 43 | 14,4 |
| Intensa | ≤13% | 27 | 9,0 |

Classificação conforme Tvedten (2010) adaptada proporcionalmente para o VG bovino.

Tabela 10 - Classificação morfológica da anemia em 299 bovinos quanto à intensidade, considerando o valor do volume globular (TVEDTEN, 2010 - adaptada proporcionalmente para o VG bovino)

| Classificação morfológica | Leve (VG 19 a 23%) | | Moderada (VG 18 a 13%) | | Grave (VG ≤13%) | |
|---------------------------|-----------------------|------|---------------------------|------|--------------------|------|
| | Nº | % | Nº | % | Nº | % |
| Macrocítica hipocrômica | 11 | 4,8 | 3 | 7,0 | 0 | 0 |
| Macrocítica normocrômica | 3 | 1,3 | 2 | 4,7 | 2 | 7,4 |
| Microcítica hipocrômica | 3 | 1,3 | 3 | 7,0 | 2 | 7,4 |
| Microcítica normocrômica | 34 | 14,8 | 6 | 14,0 | 1 | 3,7 |
| Normocítica hipocrômica | 48 | 21,0 | 15 | 34,9 | 9 | 33,3 |
| Normocítica normocrômica | 103 | 45,0 | 14 | 32,6 | 6 | 22,2 |
| Não classificada | 27 | 11,8 | 0 | 0,0 | 7 | 25,9 |
| Total de amostras | 229 | - | 43 | - | 27 | - |

Os relatos de anemia normocítica hipocrômica são escassos e poucos autores sugerem causas para este tipo de anemia em bovinos. Conforme Stockham e Scott (2011) este tipo de anemia ocorre no início do balanço negativo de ferro quando as hemácias estão hipocrômicas e o VCM não se alterou o bastante para sair do intervalo de referência.

3.4 Procedência

Uma vez que os valores fisiológicos são definidos considerando indivíduos saudáveis da mesma espécie e fatores como raça, sexo, idade e condições ambientais podem influenciar os valores do eritrograma (NELSON; COUTO, 2003), avaliou-se a ocorrência de anemia segundo a procedência dos animais. Para esta finalidade os animais foram agrupados por proximidade das propriedades de origem e para aqueles em que a localidade não foi estabelecida ou os animais foram procedentes de regiões distantes, estabeleceu-se um grupo denominado “diversos”. Neste sentido, valores mais elevados para as contagens de hemácias, hemoglobina e VG foram identificados em animais da região Sul Fluminense (tabela 11) que, contudo apresentaram o VCM mais baixo (normal) que os das demais regiões.

Tabela 11- Média e desvio padrão dos valores obtidos no eritrograma, proteínas plasmáticas totais (PT) e fibrinogênio (FB) de bovinos segundo a procedência.

| Parâmetros | Baixada Fluminense | Diversos | Sul Fluminense |
|------------------------------|--------------------|--------------|----------------|
| Hemácias | 5,59 ± 1,61 | 5,33 ± 1,35 | 6,64 ± 1,83 |
| Hemoglobina | 8,16 ± 1,86 | 8,15 ± 1,52 | 9,32 ± 2,39 |
| Volume globular | 26,46 ± 5,54 | 26,23 ± 4,87 | 30,54 ± 6,64 |
| VCM | 49,01 ± 9,98 | 50,57 ± 9,08 | 47,31 ± 8,54 |
| CHCM | 29,29 ± 6,20 | 31,32 ± 3,90 | 30,35 ± 3,94 |
| Proteínas Totais | 7,12 ± 1,22 | 7,92 ± 1,13 | 6,97 ± 1,25 |
| Fibrinogênio | 5,59 ± 1,61 | 0,50 ± 0,34 | 0,53 ± 0,49 |
| Amostras 1405 (total) | 458 | 485 | 462 |

Diversos – Origem não incluída nas regiões próximas a Seropédica (Baixada Fluminense) e região Sul Fluminense.

Como demonstrado na tabela 11 anemia foi mais frequente nos bovinos da Baixada Fluminense (67%) e prevaleceu a normocítica hipocrômica (31,4%) enquanto que no Sul Fluminense, com menos animais acometidos (37,3%), foi mais comum a normocítica normocrômica (15,8%). Em todas as regiões foi menos frequente de anemia foi macrocítica.

Os animais da Baixada Fluminense foram, na maioria, provenientes do rebanho da UFRRJ, da PESAGRO/Rio (Seropédica, RJ), de atendimentos no Hospital Veterinário da UFRRJ ou em propriedades com problemas clínicos evidenciados enquanto que os da região Sul Fluminense foram inseridos em estudos clínicos diversos, a maioria sem sinais clínicos sugestivos de doença e com anemia não evidenciada clinicamente.

Tabela 12 - Classificação da anemia em 780 bovinos adultos de diferentes procedências quanto ao volume corpuscular médio (macrocítica, microcítica e normocítica) e concentração de hemoglobina corpuscular média (normocrômica e hipocrômica)

| Parâmetros | Baixada Fluminense | Diversos | Sul Fluminense |
|------------|--------------------|----------|----------------|
|------------|--------------------|----------|----------------|

| | Nº | % | Nº | % | Nº | % |
|--------------------------|----------------|-------------|----------------|-------------|----------------|-------------|
| Macrofítica hipocrômica | 29 | 6,0 | 20 | 4,4 | 21 | 4,6 |
| Macrofítica normocrômica | 15 | 3,1 | 22 | 4,8 | 7 | 1,5 |
| Microfítica hipocrômica | 6 | 1,2 | 9 | 2,0 | 11 | 2,4 |
| Microfítica normocrômica | 16 | 3,3 | 15 | 3,3 | 6 | 1,3 |
| Normofítica hipocrômica | 152 | 31,4 | 78 | 17,1 | 51 | 11,1 |
| Normofítica normocrômica | 80 | 16,5 | 128 | 28,0 | 73 | 15,8 |
| Não Classificada | 8 | 1,7 | 30 | 6,6 | 3 | 0,7 |
| Total 1405 | 306/457 | 67,0 | 302/484 | 62,4 | 172/461 | 37,3 |

3.5 Métodos de análise

Diferenças na definição dos valores de referência, assim como na metodologia adotada para análise, devem ser consideradas quando da comparação de resultados entre diversos estudos. Sobretudo as condições em que os indivíduos foram amostrados torna difícil ou mesmo impossível como destacado por Hay et al. (2004) a comparação de resultados.

Como o objetivo não foi comparar os métodos, uma vez que as mesmas amostras não foram processadas por métodos diferentes, optou-se apenas pela descrição dos valores obtidos para os diferentes métodos de análise, os quais estão descritos na tabela 13.

Tabela 13 - Média e desvio padrão dos valores obtidos no eritrograma, proteínas plasmáticas totais (PT) e fibrinogênio (FB) de bovinos adultos e bezerras, assintomáticos e enfermos quanto ao método de análise hematológica

| Parâmetros | Manual | Semiautomático | Automático |
|-----------------|--------------|----------------|--------------|
| Hemácias | 6,23 ± 1,91 | 5,12 ± 1,56 | 6,13 ± 1,82 |
| Hemoglobina | 8,47 ± 2,37 | 8,31 ± 1,93 | 8,89 ± 2,15 |
| Volume globular | 28,78 ± 6,94 | 26,41 ± 5,60 | 28,47 ± 6,36 |
| VCM | 47,63 ± 8,92 | 53,13 ± 8,69 | 48,13 ± 9,58 |
| CHCM | 29,52 ± 4,36 | 31,60 ± 3,94 | 31,30 ± 5,47 |
| Amostras | 396 | 259 | 750 |

Como neste estudo foram inseridos exames realizados entre 2002 e 2020, o método manual foi empregado para avaliação hematológica de um grande número de amostras (396 – 28,2%), a maioria (750 - 53,4%), porém, foi processada em equipamentos automatizados.

Os diferentes métodos e instrumentos usados em laboratórios de patologia clínica podem influenciar a precisão dos resultados do hemograma. Conforme Becker; Moritz e Giger (2009) não há um método de referência para exames automatizados.

Em medicina humana constata-se um grande número de estudos comparativos entre os diferentes equipamentos e métodos de análise. Porém em medicina veterinária, estes estudos são escassos e a maioria com amostras de cães (GREBERT et al., 2021; HODGES; CHRISTOPHER, 2011; BAUER et al., 2011; BECKER et al., 2009; FLAIBAN; BALARIN, 2004).

O bom desempenho de analisadores hematológicos automatizados na análise de amostras de sangue de bovinos e outras espécies foi comprovado por Riond et al. (2011), porém com limitações para alguns parâmetros em relação às espécies.

Observa-se que os menores valores para contagem global de hemácias e VG foram obtidos pelo método automatizado (tabela 14) com os quais se obteve concentração média de hemoglobina ligeiramente superior ao método manual. Para estes resultados sugere-se que os dados podem, na verdade, representar o total de animais avaliados no momento em que os métodos eram usuais, não indicando um valor mais preciso em relação ao método.

Tabela 14 - Média e desvio padrão dos valores obtidos no eritrograma, proteínas plasmáticas totais (PT) e fibrinogênio (FB) de bovinos adultos e bezerros, assintomáticos e enfermos quanto ao método de análise hematológica

| Parâmetros | Manual | Automatizado |
|-----------------|--------------|--------------|
| Hemácias | 6,23 ± 1,91 | 5,87 ± 1,80 |
| Hemoglobina | 8,47 ± 2,37 | 8,73 ± 2,11 |
| Volume globular | 28,78 ± 6,94 | 27,94 ± 6,22 |
| VCM | 47,63 ± 8,92 | 49,37 ± 9,39 |
| CHCM | 29,52 ± 4,36 | 31,33 ± 3,74 |
| Amostras | 396 | 750 |

Várias publicações científicas comparando as metodologias não automatizada e automatizada demonstram que os resultados obtidos não apresentam diferenças estatisticamente significantes sendo o método manual usado como o padrão-ouro (LEHNER; GREVE; CASSENS, 2007).

3.6 Causas prováveis

Em conformidade com observações de Gonçalves (2016), como causas patológicas possíveis para os casos de anemia identificados destacam-se as doenças inflamatórias ou infecciosas crônicas (ADC), hemorragias agudas, hemólise e fase inicial da deficiência de ferro, decorrente de perdas sanguíneas externas nas parasitoses intensas. Adicionalmente, as deficiências de cobre e cobalto devem ser consideradas nas condições do presente estudo.

No Brasil, com destaque ao estado do Rio de Janeiro, o predomínio da criação de bovinos em sistema extensivo possibilita e favorece as infecções parasitárias e conforme Bullen et al. (2016), Diaz (2015) e Llorens (2014), dentre outros, facilita o desenvolvimento de resistência aos produtos químicos disponíveis para controle.

Os efeitos dos parasitos gastrointestinais geralmente são mais graves e evidentes em bezerros nos quais uma variedade de gêneros de helmintos está associada com alta morbidade e mortalidade em animais jovens (WALLER, 2005; TONGSON; BALEDIATA, 1972).

Oesophagostomum spp. (TAYLOR; COOP; WALL, 2017; URQUHART et al., 1996), *Haemonchus* spp. (HOLSBACK et al., 2015) e *Bunostomum* spp. (URQUHARD et al., 1996), associados à anemia em bovinos são prevalentes no Rio de Janeiro (PIMENTEL NETO; FONSECA, 2002; PIMENTEL NETO; RIBEIRO; FONSECA, 2000) e podem estar envolvidos com os processos de anemia no presente estudo. Outra causa provável é a Eimeriose relacionada como causa de anemia, sobretudo em bezerros com até seis meses de idade criados no pasto (HILLESHEIM; FREITAS, 2016), condição comum à maioria dos animais amostrados.

Ainda como causas parasitárias, são relacionadas as ectoparasitoses, com destaque para o “carrapato do boi” (*Rhipicephalus (Boophilus) microplus*), amplamente distribuído no território brasileiro (GRISI et al., 2014; BIANCHIN et al., 2006; GRISI et al., 2002).

O carrapato causa espoliação e importante perda de sangue, associada por Agnolin et al. (2010) ao desenvolvimento de anemia macrocítica normocrômica, o que sugere conforme

Meyer; Coles e Rich (1995) a compensação da produção de hemácias macrocíticas sem diminuição relevante da hemoglobina. Este tipo de anemia foi pouco frequente no presente estudo, representando 3,1% e 6,2% do total de amostras e dos casos de anemia, respectivamente.

A redução do VG como observado por O'Kelly e Kennedy (1981) na anemia associada ao carrapato, no presente estudo, foi menos comum que a redução do teor de hemoglobina e número total de hemácias, indicando que, embora provável nas condições do presente estudo, a anemia não foi destacadamente causada por carrapatos.

Quanto ao papel dos ectoparasitos na transmissão dos agentes da tristeza parasitária, bastante destacado na literatura especializada (TURRUELLA et al., 2020; FERREIRA, 2019; GRIS et al., 2016; SANTOS, 2013; MAFRA et al., 1994; JOHNSTON; HAYDOCK, 1969), conforme Goff et al. (2003) a anemia associada ao hemoparasitismo resulta de destruição precoce de hemácias (hemólise), com patogenia diferente da perda externa de sangue.

Foi descrito por Kohayagawa (1993) que, em geral, a anemia na babesiose é macrocítica hipocrômica, sendo algumas vezes observada resposta regenerativa da medula, o que difere de resultados de Pandey e Mishra (1977), onde os animais naturalmente infectados por *B. bigemina* apresentaram anemia normocítica normocrômica, o tipo observado em 34,9% dos animais com anemia no presente estudo.

Outros estudos indicaram que os parâmetros hematológicos nos animais com babesiose variam segundo o nível da parasitemia (MENDONÇA et al., 2003), a genética do animal (MANGOLD et al., 1992) e a patogenicidade dos agentes (KOCAN et al., 2010; MENDONÇA et al., 2003), não sendo esperada uma resposta semelhante em todos os animais parasitados. Destaca-se que o Rio de Janeiro é uma área de estabilidade enzoótica (BRITO et al., 2010, 2019; JULIANO et al., 2007; SOUZA et al., 2000) para *Babesia* sp. e *Anaplasma* sp., sendo estes provavelmente relevantes na patogenia da anemia nas condições deste estudo.

A infecção por *Anaplasma* sp. evolui com um aumento brusco da parasitemia e desenvolvimento de anemia hemolítica, caracterizada por Bernardo et al. (2016) como macrocítica normocrômica, semelhante ao descrito por Agnolin et al. (2010) no parasitismo pelo carrapato e como já mencionado, pouco comum no presente estudo.

De acordo com Zabel et al. (2018), a anaplasmose é mais comum em bovinos com mais de um ano de idade, incluídos como adultos no presente estudo. A forma superaguda caracterizada por uma alta taxa de mortalidade é mais frequente nas raças leiteiras (ABBA et al., 2016) no final da gestação ou em lactação (AKTAS; ÖZÜBEK, 2017), sendo vacas de aptidão leiteira a maioria dos animais amostrados no presente estudo.

A tripanossomíase causa anemia hemolítica severa (LOPES et al., 2018; CADIOLI et al., 2012; BATISTA et al., 2008; BATISTA et al., 2006) e foi identificada por Costa et al. (2020), em municípios do Rio de Janeiro, a maioria na região Sul Fluminense, onde muitos animais do presente estudo foram amostrados.

A intoxicação por cobre (AQUINO NETO; FREITAS; SANCHES, 2014) é improvável uma vez que este elemento é predominantemente deficiente nas pastagens naturais e não foram evidenciadas condições favoráveis à intoxicação, sendo descrita sua deficiência na área de abrangência do estudo (MARQUES, 2013a,b).

A anemia mais frequente no presente estudo foi a normocítica normocrômica que ocorre na intoxicação aguda (ANJOS et al., 2008; 2009) e crônica (PESSOA et al., 2019) por *Pteridium* sp. em bovinos. A intoxicação crônica caracterizada pela hematúria enzoótica ou desenvolvimento de carcinomas epidermóides no trato digestivo (NOGUEIRA; ANDRADE, 2011; GABRIEL et al. 2009; SOUZA; GRAÇA, 1993) ocorre na região Sul Fluminense onde a altitude, a temperatura, a ocorrência de chuvas e as características dos solos favorece o desenvolvimento da samambaia como relatado por Tokarnia et al. (2000).

A intoxicação aguda, que cursa com hemorragias foi relatada por Martini-Santos et al. (2010) em um dos municípios amostrados no presente estudo. Contudo, nenhum animal apresentava sintomatologia compatível no momento da obtenção do sangue.

Conforme Gava et al. (2010), a *Brachiaria radicans* que compõe a pastagem de muitas propriedades amostradas, demonstrou toxicidade para bovinos quando representava a única fonte de volumoso da dieta, condição não observada no presente estudo. Outras plantas tóxicas ocorrem na região, contudo não estão associadas ao desenvolvimento de anemia.

A anemia ferropriva, geralmente do tipo microcítica hipocrômica, pouco comum neste estudo (2,8% do total de amostras, 5,5% dos casos de anemia), é mais frequente em recém-nascidos devido ao crescimento rápido, baixo teor no leite e reserva orgânica limitada (MOOSAVIAN et al., 2010; RIZZOLI et al., 2006; KUME; TANABE, 1993), porém tem pouca relevância clínica, exceto em bezerros mantidos com alimentação restrita em leite, sem acesso à forragem nas primeiras semanas de vida (RAMIN et al., 2012), condição essa que é incomum nas condições do presente estudo.

Em bovinos adultos a anemia por deficiência de ferro é improvável devido ao alto teor desse elemento em amostras de solos e forragens como evidenciado em estudo de McDowell (1999) com 2615 amostras de forrageiras na América Latina e corroborado por Marques et al. (2013) na região Sul Fluminense. Desta forma, o balanço negativo do ferro resultando em anemia, nas condições do presente estudo tem como causas mais prováveis as perdas de sangue e a deficiência de cobre demonstrada em amostras de pastagens e solos no Rio de Janeiro (MARQUES et al., 2013a,b; TEBALDI et al., 2000; MORAES; TOKARNIA; DÖBEREINER, 1999; TOKARNIA; DÖBEREINER; MORAES, 1988; TOKARNIA et al., 1971).

Diversos estudos relataram a anemia associada à hipocuprose em bovinos, porém o tipo não foi devidamente caracterizado. A anemia por balanço negativo de ferro é geralmente do tipo microcítica hipocrômica (SCHALM, 2010), semelhante ao demonstrado por Menéndez et al. (2008) em pacientes humanos com deficiência de cobre. Em bovinos com deficiência de cobre condicionada ao excesso de molibdênio (molibdose experimental) a anemia foi caracterizada por Brem e Roux (1991) como macrocítica normocrômica. Contudo, ambas as formas, microcítica hipocrômica e macrocítica normocrômica representaram juntas 8,2% dos casos no presente estudo, enquanto que as formas normocítica normocrômica e normocítica hipocrômica representaram 34% e 34,9% dos casos, respectivamente sugerindo que a deficiência de cobre, embora descrita na área do estudo, provavelmente não foi significativa.

Anemia normocítica normocrômica, a mais frequente no presente estudo, geralmente é associada com anemias não regenerativas (SCHALM, 2010) e conforme Stockham e Scott (2011) é identificada na fase inicial das anemias regenerativas.

Anemia macrocítica hipocrômica identificada em 13 bezerros doentes reflete indiretamente a presença de reticulócitos no sangue, o que caracteriza nos ruminantes uma resposta regenerativa da medula óssea frente o processo anêmico e pode ser observada na babesiose (KOHAYAGAWA 1993), ainda que outros autores como Pandey e Mishra (1977) tenham evidenciado anemia normocítica normocrômica na babesiose.

Valores baixos de PPT indicam a presença de condições clínicas que resultam em perda de sangue e proteínas pelo trato digestivo, como nas diarreias de causas infecciosas e parasitárias, além de altas infestações por carrapatos que devido à espoliação de sangue provoca anemia e hipoproteinemia como descrito por O'Kelly e Kennedy (1981). Hemoncose e coccidiose, muito comuns em bezerros, resultam em anemia e hipoproteinemia, sendo causas prováveis nos animais do presente estudo.

4 CONCLUSÕES

Anemia é uma condição clínica de ocorrência elevada em bovinos adultos e jovens, tanto sem sinais de enfermidades como nos que se apresentavam clinicamente doentes.

A classificação morfológica das anemias é útil para a suspeita da causa, porém insuficiente para caracterização definitiva do agente causador da anemia.

Estudos regionais sobre a ocorrência de doenças associadas ao desenvolvimento de anemia são importantes para o clínico na elaboração do protocolo de investigação e tratamento das anemias identificadas.

Anemia é um achado comum em bovinos, mesmo quando não se suspeita de sua ocorrência durante o exame físico e obtenção de amostras de sangue para finalidades diversas.

- ABBA, Y. Clinical management and gross pathological findings of a severe anaplasmosis in a dairy cow. **Journal of Advanced Veterinary and Animal Research**, v. 3, n. 2, p.195-199, 2016.
- AGNOLIN, C.A. Eficácia do óleo de citronela [*Cymbopogon nardus* (L.) Rendle] no controle de ectoparasitas de bovinos. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 12, n. 4, p. 482-487, 2010.
- AKTAS, M.; ÖZÜBEK, S. Outbreak of anaplasmosis associated with novel genetic variants of *Anaplasma marginale* in a dairycattle. **Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases**, v.54, p.20-26, 2017.
- ANJOS, B.L. Intoxicação aguda por samambaia (*Pteridium aquilinum*) em bovinos na Região Central do Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.28, n.10, p.501-507, 2008.
- ANJOS, B.L. Intoxicação experimental aguda por samambaia (*Pteridium aquilinum*) em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.29, n.9, p.753-766, 2009.
- AQUINO NETO, H.M.; FREITAS, M.D.; SANCHES, I.X.B. Considerações sobre intoxicação crônica por cobre em ovinos. **Revista Colombiana de Ciência Animal**, v.7, n.1, p.98-107, 2014.
- ATYABI, N.; GHARAGOZLOO, F.; NASSIRI, S.M. A necessidade de suplementação de ferro para o desenvolvimento normal de bezerros lactentes criados comercialmente. **Comparative Clinical Pathology**, v.15, p.165–168, 2006.
- BALARAJAN, Y. Anaemia in low-income and middle-income countries. **Lancet**, v.17, p.398. 2011.
- BATISTA, J.S. Aspectos clínicos, epidemiológicos e patológicos da infecção natural em bovinos por *Trypanosoma vivax* na Paraíba, Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.28, n.1, p.63-69, 2008.
- BATISTA, J.S. Infecção experimental por *Trypanosoma vivax* em ovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.26, n.1, p.31-37, 2006.
- BAUER, N. Evaluation of the automated hematology analyzer Sysmex XT-2000iV™ compared to the ADVIA® 2120 for its use in dogs, cats, and horses: Part I - Precision, linearity, and accuracy of complete blood cell count. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v.23, n.6, p.1168-1180, 2011.
- BECKER, M.; MORITZ, A.; GIGER, U. Comparative clinical study of canine and feline total blood cell count results with seven in-clinic and two commercial laboratory hematology analyzers. **Veterinary Clinical Pathology**, v.37, n.4, p.373-384, 2009.
- BENESI, F.J.. Occurrence of anemia in Holstein calves in the first month after birth. **Sêmia: Ciências Agrárias**, v.40, n.3, p.1139-1144, 2019.
- BERCHTOLD, J. Treatment of calf diarrhea: intravenous fluid therapy. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v.25, n.1, p.73-99, 2009.
- BERNARDO, F.D. Alterações hematológicas e bioquímicas causadas por *Anaplasma marginale* em bovinos com aptidão leiteira da região Sudoeste do Paraná. **Revista Brasileira de Ciências Veterinárias**, v.23, n.3-4, p.152-156, 2016.

BIANCHIN, I.; KOLLER, W.W.; DETMANN, E. Sazonalidade de *Haematobia irritans* no Brasil Central. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.26, n.2, p.79-86, 2006.

BORGES, F.A. Multispecies resistance of cattle gastrointestinal nematodes to long-acting avermectin formulations in Mato Grosso do Sul. **Veterinary Parasitology**, v.15;212, n.3-4, p.299-302, 2015.

BREM, J.J.; ROUX, J.P. Aspectos clinico-hematologicos de la molibdenosis experimental en bovinos, con y sin tratamiento parenteral de cobre. **Veterinaria Argentina**, v.8, n.71, p.38-48, 1991.

BRITO, L.G. **Transmissão congênita de Babesia bovis e Anaplasma marginale na epidemiologia da tristeza parasitária bovina**. Embrapa Amazônia Oriental, Circular Técnica 48. Belém: Embrapa. 2019.

BRITO, L.G. *Anaplasma marginale* infection in cattle from south-western Amazonia. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 3, p. 249-254, 2010.

BULLEN, S. L. Anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of dairy cattle in the Macalister Irrigation District of Victoria. **Australian Veterinary Journal**, v.94, p.35– 41, 2016.

CADIOLI, F.A. First report of Trypanosoma vivax outbreak in dairy cattle in São Paulo state, Brazil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v.21, n.2, p.118-124, 2012.

CHAPARRO, C.M.; PARMINDER, S.S. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.1450, n.1, p.15-31, 2019.

CHAWLA, R.; GOSWAMI, B.; TAYAL, D.; MALLIKA, V. Identification of the Types of Preanalytical Errors in the Clinical Chemistry Laboratory: 1-Year Study at G.B. Pant Hospital. **Science**. v. 41, n. 2, p. 89- 92, 2010.

COLE, D.J.; ROUSSEL, A.J.; WHITNEY, M.S. Interpreting a bovine CBC: Collecting a sample and evaluating the erythron. **Veterinary Medicine**, v.92, p.460-468, 1997.

COLES, E.H. **Veterinary clinical pathology**. 3ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1986. 566p.

COSTA, V.C. Parasitological and clinical-pathological findings in twelve outbreaks of acute trypanosomiasis in dairy cattle in Rio de Janeiro state, Brazil **Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports**, v.22, p.1004-1066, 2020.

COUTO, C.G. **Hematologia**. In: NELSON e COUTO. Medicina Interna de Pequenos Animais. 4ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010, p.1470

DANILCHUK, B.; LECLAIR, S.J. Hemolytic Anemia Accelerated by Babesia spp. Infection in Splenectomized Patient. **Clinical Laboratory Science**, v.25, n.4, p.294-298, 2012.

DE U.K.; DEY, S.; BANERJEE, P.S.; SAHOO, M. Correlations among Anaplasma marginale parasitemia and markers of oxidative stress in crossbred calves. **Tropical Animal Health**, v. 44, n. 3, p. 385-388, 2012.

DIAZ, M.A. Frequency of cattle farms with ivermectin resistant gastrointestinal nematodes in Veracruz, Mexico. **Veterinary Parasitology**, v.212, p.439– 444, 2015.

ELSOHABY, I. Using serum and plasma samples to assess failure of transfer of passive immunity in dairy calves. **Journal of Dairy Science**, v.102, n.1, p.567-577, 2019.

- FAILACE R. **Hemograma: Manual de interpretação**. 6ª ed. Artmed. 2015.
- FELDMAN, B.F.; ZINKL, J.G.; JAIN, N.C. **Veterinary hematology**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p.1344, 2000
- FERREIRA, T.A.A. **Diagnóstico molecular e taxas de infecção de *Anaplasma marginale* e *Babesia bovis* em rebanhos bovídeos e artrópodes parasitas na Amazônia**. Dissertação de Mestrado em Biotecnologia Aplicada a Agropecuária. Belém: Universidade Federal Rural da Amazônia. 2019. 45f. Disponível em: [http://repositorio.ufra.edu.br/jspui/handle/123456789/883#:~:text=espec%C3%ADfco%20de%20A.-,marginale%20e%20B.,%25%20\(13%2F16\)](http://repositorio.ufra.edu.br/jspui/handle/123456789/883#:~:text=espec%C3%ADfco%20de%20A.-,marginale%20e%20B.,%25%20(13%2F16).). Acesso em jan. 2022.
- FLAIBAN, K.K.M.C.; BALARIN, M.R.S. Estudo comparativo entre a amplitude de variação dos eritrócitos (RDW - Red Blood Cell Distribution Width) e o Volume Globular (VG), Volume Globular Médio (VGM) e a presença de anisocitose em extensão sanguínea em cães. **Sêmia, Ciências Agrárias**, v.25, p.125-130, 2004.
- GABRIEL, A.L. Aspectos clínico-hematológicos e lesões vesicais na intoxicação crônica espontânea por *Pteridium aquilinum* em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.29, n.7, p.515-525, 2009.
- GARTNER, L.P.; HIATT, J.L. **Tratado de histologia**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabra Koogan, 2007. p.228-233.
- GAVA, A. Intoxicação espontânea e experimental por *Brachiaria radicans* (tanner-grass) em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.30, n.3, p.255-259, 2010.
- GOFF, W.L. The innate immune response in calves to *R. (B.) microplus* tick transmitted *B. bovis* involves type-1 cytokine induction and NK-like cells in the spleen. **Parasite Immunology**, v.25, p.185-188, 2003.
- GONÇALVES, M.R. **Causas de anemias em bovinos**. 2016. Disponível em: <http://folhaagricola.com.br/artigo/causas-de-anemias-em-bovinos-1>. Acesso em: jan. 2022.
- GONZÁLEZ, F.H.D. O perfil metabólico no estudo de doenças da produção em vacas leiteiras. **Arquivos da Faculdade de Veterinária da UFRGS**, v.25, p.13-33, 1997.
- GREATOREX J. C. Observations on the Haematology of Calves and Various Breeds of Adult. Cairy Cattle. **British Veterinary Association**, v.113, n.29, p.65, 1997.
- GREBERT, M. Validation of the Sysmex XN-V hematology analyzer for canine specimens. **Veterinary Clinical Pathology**, v.50, n.2, p.184-197, 2021.
- GRIS, A. Estudo Retrospectivo dos Diagnósticos de Tristeza Parasitária Bovina no Oeste Catarinense. **Boletim de Diagnóstico do Laboratório de Patologia Veterinária**, v.1, n.1, p.53-59, 2016.
- GRISI, L. Reassessment of the potential economic impact of cattle parasites in Brazil. **Brazilian Journal of Veterinary Parasitology**, v. 23, n. 2, p. 150-156, 2014.
- GRISI, L.L. Impacto econômico das principais ectoparasitoses em bovinos no Brasil. **A Hora Veterinária**, v.21, n.125, p.8-10, 2002.
- HAMMON, H.M. Review: Importance of colostrum supply and milk feeding intensity on gastrointestinal and systemic development in calves. **Animal**, v.14, S1, p. S133-S143, 2020.
- HARVEY, J.W. **Veterinary Hematology: A Diagnostic Guide and Color Atlas**. 1st Editio ed. St. Louis Missouri, USA.: [s.n.], 2012.

- HAY, G. Iron status in a group of Norwegian children aged 6-24 months. **Acta Paediatric** v.93, p.592-598, 2004.
- HIBBARD, R.P.; NEAL, D.C. Some observations on the blood of dairy cows in tick-infested regions. **Journal of the Infectious Diseases**, v.9, p.324-342, 1911.
- HILLESHEIM, L.O.; FREITAS, F.L.C. Ocorrência de eimeriose em bezerros criados em propriedades de agricultura familiar. **Ciência Animal Brasileira**, v.17, n.3, p.472-481, 2016.
- HODGES, J.; CHRISTOPHER, M. Diagnostic accuracy of using erythrocyte indices and polychromasia to identify regenerative anemia in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.238, p.1352-1458. 2011.
- HOLMAN, H. H. Changes Associated with Age in the blood Picture of Calves and Heifers. **British Veterinary Journal**, v.112, n.3, p.91-104, 1991.
- HOLSBACK, L. Resistance of *Haemonchus*, *Cooperia*, *Trichostrongylus*, and *Oesophagostomum* to ivermectin in dairy cattle in Paraná. **Sêmima: Ciências Agrárias**, v.36, n.3, p.2031-2036, 2015.
- HUBER, K. Invited review: resource allocation mismatch as pathway to disproportionate growth in farm animals—prerequisite for a disturbed health. **Animal**, v.12, p.528–536, 2018.
- JAIN, N.C. **Essentials of Veterinary Hematology**. Philadelphia, Lea &Febiger, 1993.
- JOERLING, J.; DOLL, K. Monitoring of iron deficiency in calves by determination of serum ferritin in comparison with serum iron: A preliminary study. **Open Veterinary Journal**, v.9, n.2, p.177–184, 2019.
- JOHNSTON, L.A.Y.; HAYDOCK, K.P. The effect of cattle tick (*Boophilus microplus*) on production of Brahman-cross and British-breed cattle in northern Australia. **Australian Veterinary Journal**, v.45, n.4, p.175-9, 1969.
- JULIANO, R.S. Soroepidemiologia da babesiose em rebanho de bovinos da raça Curraleiro. **Ciência Rural**, v.37, n.5, p.1387-1392, 2007.
- JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 11.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p.275-279.
- KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 6th Editio ed. San Diego, California: Elsevier Inc, 2008.
- KATSOGIANNOU, E. Diagnostic approach of anemia in ruminants. **Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society**, v.69, n.3, p.1033-1046, 2018.
- KERTZ, A.F. A 100-year review: calf nutrition and management. **Journal of Dairy Science**, v.100, p.10151-10172, 2017.
- KOCAN, K.M. The natural history of *Anaplasma marginale*. **Veterinary Parasitology**, v.167, n.2-4, p.95-107, 2010.
- KOHAYAGAWA A. **Aspectos laboratoriais e testes de imunofluorescência indireta (IFI) para *Babesia bovis*, *Babesia bigemina* e *Anaplasma marginale* em bezerros da raça Holandesa (*Bos taurus*) Preta e Branca naturalmente infectados por babesiose e anaplasmose**. Tese de Livre Docência, FMVZ, Unesp-Botucatu, SP. 1993. 140p.
- KUME, S.; TANABE, S. Effect of parity on colostrum mineral concentrations of Holstein cows and value of colostrums as a mineral source for newborn calves. **Journal of Dairy Science**, v.76, n.6, p.1654-1660, 1993.

- LATIMER, K. S.; MAHAFFEY E. A.; PRASSE K. W. **Duncan and Prasse's Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Pathology**. 4ª ed.; Wiley. p.28-29/37-43, 2003.
- LEHNER, J.; GREVE, B.; CASSENS, U. Automation in hematology. **Transfusion Medicine and Hemotherapy**, v.34, p.328-339, 2007.
- LLORENS, Y.G. Eficacia anti-helmíntica del Labiomec® (Ivermectina 1%) em rebaños bovinos de Camagüey. **Revista Salud Animal**, v.36, p.58-61, 2014.
- LOPES, S.T.P. *Trypanosoma vivax* in Dairy Cattle. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.46, n.1, p.287, 2017.
- MAFRA, C.L.; PATARROYO, J.H.; SILVA, S.S. *Babesia bovis*: infectivity of an attenuated strain of Brazilian origin for the tick vector, *Boophilus microplus*. **Veterinary Parasitology**, v. 52, n. 1-2, p. 139-143, 1994.
- MANGOLD, A.J. Efectos clínicos de *Babesia bigemina* vacunal o patógena en novillos Holando Argentino. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v.73, n.1, p.43-45, 1992.
- MARQUES, A.P.L. Perfil mineral de bovinos na região do Médio Paraíba, Rio de Janeiro, Brasil. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**, v.35, n. 4, p.311-317, 2013.
- MARQUES, A.P.L. Deficiência de cobre condicionada a altos teores de zinco, manganês e ferro na região do Médio Paraíba, RJ, Brasil. **Semina: Ciências Agrárias**, v.34, n.3, p.1293-1300, 2013.
- MARTINI-SANTOS, B.J. Surto de intoxicação aguda por *Pteridium arachnoideum* (Kaulf.) em bovinos. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v.32, n.2, p.92-96, 2010.
- McDOWELL, L.R. **Minerais para ruminantes sob pastejo em regiões tropicais, enfatizando o Brasil**. 3 ed.; University of Florida, 1999. 92p.
- MCFADDEN, A.M. An outbreak of haemolytic anaemia associated with infection of *Theileria orientalis* in naive cattle. **New Zealand Veterinary Journal**, v.59, n.2, p.79-85, 2011.
- MENDONÇA, C.L. Avaliação clínica e hematológica em bezerros Nelore infectados experimentalmente com isolados de *Babesia bigemina* das regiões Sudeste, Nordeste e Norte do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.23, n.2, p.52-60, 2003.
- MENÉNDEZ, A.M. Relación entre las cantidades de cobre y zinc administradas a pacientes graves con nutrición parenteral total y los niveles de cobre y zinc en plasma y eritrocitos. **Nutrición Hospitalaria**, v. 23, n. 4, p. 373-82, 2008.
- MEYER, D.J.; COLES, E.H.; RICH, L.J. **Medicina de laboratório veterinário - interpretação e diagnóstico**. São Paulo: Roca, 1995. 308p.
- MOOSAVIAN, H.R.; MOHRI, M.; SEIFI, H.A. Effects of parenteral over-supplementation of vitamin A and iron on hematology, iron biochemistry, weight gain, and health of neonatal dairy calves. **Food and Chemical Toxicology**, v.48, p.1316-1320, 2010.
- MORAES, S.S.; TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J. Deficiências e desequilíbrios de microelementos em bovinos e ovinos em algumas regiões do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.19, n.1, p.19-33, 1999.
- MOTTA, D.R.P.; RABELO, M.S. A influência da Acreditação ou Certificação na escolha do paciente pelo Laboratório de Análises Clínicas. **Revista Eletrônica Saúde e Ciência**, v.3, n.2, p.62-73, 2013.
- MULLER, J. **Dehydration as a risk factor for calf mortality in northern Australia**. Masters thesis, University of Queensland. 2017.

NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina Interna de Pequenos Animales**. 2 ed. Ed. Interamericana, Buenos Aires, 2003.

NOGUEIRA, R.M.B; ANDRADE, S.F. **Manual de Toxicologia Veterinária**. São Paulo - SP: Roca, 2011.

NORRIS, J.H.; CHAMBERLIN, W.E. A Chemical and Histological Investigation in Victoria (Austrália) of the blood of cattle and sheep. **Australia: Experimental Biology and Medicine Science**, v.285, n.6, 1985.

O'KELLY, J.C.; KENNEDY, P.M. Metabolic changes in cattle due to the specific effect of the tick, *Boophilus microplus*. **British Journal of Nutrition**, v.45, p.557-566, 1981.

PANDEY, N.N.; MISHRA, S.S. Studies on the haematological changes and blood glucose level in *Babesia bigemina* infection in indigenous cow calves. **Indian Veterinary Journal**, v.54, p.880-883, 1977.

PESSOA, G.A. Intoxicação crônica por *Pteridium arachnoideum* em bovinos no nordeste do estado do Rio Grande do Sul, Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Veterinárias**, v.26, n.1, p.12-16, 2019.

PIMENTEL NETO, M.; RIBEIRO, M.C.; FONSECA, A.H. Distribuição sazonal e longevidade das larvas infestantes de nematódeos gastrintestinais de bovinos em pastagens na Baixada Fluminense, Rio de Janeiro. **Revista Brasileira de Ciências Veterinárias**, v.7, p.37-41, 2000.

PIMENTEL-NETO, M.; FONSECA, A.H. Epidemiology of pulmonary and gastrointestinal helminthoses in calves in the lowland of the state of Rio de Janeiro. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.22, n.4, p.148-152, 2002.

PLEBANI, M.; PIVA, E. Medical errors: pre- analytical issue in patient safety. **Journal of Medical Biochemistry**, v.29, n.4, p.310- 314, 2010. RALEISH, R.J.; WALLACE, J.P.

RAMIN, A.G. Avaliação de anemia em bezerros de até 4 meses de idade em rebanhos leiteiros Holstein. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 7, n. 1, p. 87-92, 2012

.RENAUD, D. Validation of methods for practically evaluating failed passive transfer of immunity in calves arriving at a veal facility. **Journal of Dairy Science**, v.101, n.10, p.9516-9520, 2018.

RENGIFO, S.A.. Hemograma e bioquímica sérica auxiliar em bezerros mestiços neonatos e ocorrência de enfermidades. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.62, n.4, p.993-997, 2010.

RIOND, B. Performance evaluation of the Sysmex pocH-100iV Diff hematology analyzer for analysis of canine, feline, equine, and bovine blood. **Veterinary Clinical Pathology**, v.40, n.4, p.484-495, 2011.

RIZZOLI, F.W.; FAGLIARI, J.J.; SILVA, D.G. Teores séricos de cálcio, fósforo, magnésio e ferro de bezerros recém-nascidos que mamaram colostro diretamente na vaca ou em mamadeira. **Ars Veterinary**, v.22, p.4-8, 2006.

SANTOS, G. B. **Estudo epidemiológico da tristeza parasitária bovina em rebanhos dos municípios de Petrolina e Ouricuri, estado de Pernambuco**. Dissertação de Mestrado em Ciência Animal. Petrolina: Universidade Federal Vale do São Francisco. 2013.

SCHALM, O.W.; JAIN, N.C.; CARROLL, E.J. **Veterinary hematology**. 6.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 2010. 1232 p.

SCHALM, O.W.; JAIN, N.C.; CARROLL, E.J. **Veterinary hematology**. 3.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1975. p. 122-143.

SCHREIR, S.L. **Approach to the Adult Patient with Anemia Mentzer WC**, Ed. Waltham, MA: UpToDate Inc. 2018. Disponível em: <[https://somepomed.org/articulos/ contents/mobipreview.htm?33/12/33985](https://somepomed.org/articulos/contents/mobipreview.htm?33/12/33985)> . Acessado em 14 fev. 2022.

SEIV, L. Análise da temperatura, do tempo e da relação sangue/ anticoagulante no hemograma. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v.49, n.2, p.181-188, 2017.

SOUZA, J.C.P. Soroprevalência de *Anaplasma marginale* em bovinos na mesorregião Norte Fluminense. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.20, n.3, p.97-101, 2000.

SOUZA, M.V.; GRAÇA, D.L. Intoxicação crônica por *Pteridium aquilinum* (L) Kuhn (Polypodiaceae) em bovinos. **Ciência Rural**, v. 23, n. 2, p.203-207, 1993.

STOCKHAM, S.L.; SCOTT, M.A. **Fundamentos de patologia clínica veterinária**, 2ª edição, 2011.

TAYLOR, M.A.; COOP, R.L.; WALL, R.L. **Parasitologia Veterinária**. 4 ed, São Paulo, Guanabara Koogan, 2017, p.1052.

TEBALDI, F.L.H. Composição mineral das pastagens das regiões Norte e Noroeste do estado do Rio de Janeiro. 2. Manganês, Ferro, Zinco, Cobre, Cobalto, Molibdênio e Chumbo. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 29, n. 2, p. 616-629, 2000.

TENNANT, B.; HARROLD, D.; KANEKO, J.J. Hematology of the neonatal calf.III.Frequency of congenital iron deficiency anemia. **Cornell Veterinarian**, v.65, n.4, p.543-556, 1975.

THORNTON, J.R.; ENGLISH, P.B. Body water of calves: changes in distribution with diarrhoea. **British Veterinary Journal**, v.134, n.5, p.445-453, 1978.

THRALL, M.A. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2.ed. Roca, São Paulo, 2015.678p.

TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J. Diseases caused by mineral deficiencies in cattle raised under range conditions in Brazil, a review. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 8, p. 1-6, 1971.

TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J.; MORAES, S.S. Situação atual e perspectivas da investigação sobre nutrição mineral em bovinos no Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 8, n.1/2, p. 1-16, 1988.

TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P.V. Deficiências minerais em animais de fazenda, principalmente bovinos em regime de campo. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.20, n.3, p.127-138, 2000.

TOKARNIA, C.H.; *et al.* **Deficiências minerais em animais de produção**. Helianthus, Rio de Janeiro, 191 p, 2010.

TONGSON, M.S.; BALEDIATA, E. Epidemiology of bovine parasitic gastroenteritis. **Veterinary Medicine**, v.11, p.63-72, 1972.

TURRUELLA, Y.F.; POMPA, G.Y.; RODRÍGUEZ, E.T. Anaplasmosis en bovinos de la raza Siboney de Cuba, infectados con (*Boophilus*) *microplus* (Revisión). **Revista Granmense De Desarrollo Local**, v.4, p.469-477, 2020.

TVEDTEN, H. **Laboratory and clinical diagnosis of anemia**. In: **SCHALM'S VETERINARY HEMATOLOGY**. 6.ed. Iowa: Wiley-Blackwell, 2010. p.152-161

- URQUHART, G.M.; ARMOUR, J.; DUNCAN, J.L.; DUNN, A.M.; JENNINGS, F.W. **Parasitologia Veterinária**, 2ª ed.; Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p.77-79.
- VAN SOEST, P.J.; ROBERTSON, J.D.; LEWIS, B.A. Methods for dietary fiber, neutral detergent fiber, nonstarch polysaccharides in relation to animal nutrition. **Journal of Dairy Science**, v.74, p.3583- 3597, 1991.
- WALLER, P.J. Sustainable nematode parasite control strategies for ruminant livestock by grazing management and biological control. **Animal Feed Science and Technology**, v.126, n.3-4, p.277-289, 2005.
- WEISS, G.; GANZ, T.; GOODNOUGH, LT. Anemia of inflammation. **Blood**, v.133, n.1, p.40-50, 2019.
- WICKRAMASINGHE, H.K.J.P.; KRAMER, A.J.; APPUHAMY, J.A.D.R.N. Drinking water intake of newborn dairy calves and its effects on feed intake, growth performance, health status, and nutrient digestibility. **Journal of Dairy Science**, v.102, p.377-387, 2019.
- WILM, J. Technical note: Serum total protein and immunoglobulin G concentrations in neonatal dairy calves over the first 10 days of age. **Journal of Dairy Science**, v.101, n.7, p.6430-6436, 2018.
- YENILMEZ, E.D.; TULI, A. Laboratory Approach to Anemia. Current Topics in Anemia. **Intech Open**, 2017. Disponível em: <https://www.intechopen.com/books/current-topics-in-anemia/laboratory-approach-to-anemia>. Acesso em jan. 2022.
- ZABEL, T.A.; AGUSTO, F.B. Transmission dynamics of bovine anaplasmosis in a Cattle Herd. **Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases**, v.2018, p.1-16. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ipid/2018/4373981/>. Acesso em: jan. 2022.

6 CAPÍTULO 2

Produtos veterinários contendo ferro, cobre, cobalto e/ou vitamina B12 indicados para tratamento das deficiências ou processos anemiantes de bovinos

RESUMO

O levantamento de produtos indicados para tratamento e/ou prevenção de anemia em bovinos foi realizado através de pesquisa no VetSmart, Guia Terapêutico Veterinário e catálogos de empresas veterinárias, além de consulta na internet, mediante busca através do Google. Foram identificados 82 produtos contendo vitamina B₁₂, ferro, cobre e cobalto como componentes únicos ou em associações, com indicação para aplicação oral (22/82 – 26,8%) ou parenteral (60/82 - 70,2%) em bovinos adultos e/ou bezerras. Destes, 17 produtos para aplicação parenteral continham unicamente ferro e 19 somente a vitamina B₁₂. O ferro foi identificado em 49 produtos (49/82 – 59,75%), sendo 13 para fornecimento oral e 37 para aplicação parenteral, 19 contendo ferro como componente único. A B₁₂ esteve presente em 47 formulações (57,3%), com indicação para uso oral (11/22) ou parenteral (36/60). A associação entre ferro e vitamina B₁₂ foi mais comum nos produtos para aplicação parenteral (12/60 – 20%) e nos produtos para uso oral, prevaleceu a associação entre ferro, cobre e cobalto (7/22 – 31,8%). O complexo de ferro dextrano prevaleceu entre as formulações contendo ferro (48%), também presente como hidróxido de ferro, citrato de ferro amoniacal, ferro quelatado (um na forma de ferrocianato) e ferro, sem especificação da forma química contida nos produtos. De acordo com a bula, as doses indicadas para aplicação parenteral de ferro variam de 0,01g a 3g por aplicação. Contudo, a dose total do tratamento é muito variável em função do número de aplicações e intervalos sugeridos, destacando-se que em sete produtos não foi identificado o intervalo e o tempo de duração do tratamento. Nas formulações mistas os elementos mais frequentes foram ferro (50/82), B₁₂ (47/82), cobalto (19/82) e cobre (17/82) em associações com outras vitaminas do complexo B, minerais como cálcio, fósforo, magnésio, sódio, potássio, cloreto e enxofre (macrominerais ou elementos maiores), além de zinco, manganês e selênio (microelementos, oligoelemento ou elementos traço), vitaminas D, C, E e K, aminoácidos, glicose, dextrose e outros. Quanto à indicação, destaca-se a recomendação do uso para prevenção e tratamento da anemia. A facilidade de acesso e a falta de informações claras nas bulas desses produtos dificulta a indicação correta e pode levar o produtor a ampliar a dose e o tempo de utilização dos produtos, aumentando o risco de intoxicações.

Palavras chave: Suplementos. Vitaminas. Minerais. Deficiências. Anemia.

ABSTRACT

The survey of products indicated for the treatment and/or prevention of anemia in cattle was carried out through a search in VetSmart, Veterinary Therapeutic Guide, veterinary company catalogs, available on each company's websites, in addition to internet consultation, by searching through Google . We identified 82 products containing vitamin B12, iron, copper and cobalt as single components or in associations, with indication for oral (22/82 - 26.8%) or parenteral (60/82 - 70.2%) application in adult cattle. and/or calves. Of these, 17 products for parenteral application contained only iron and 19 only vitamin B12. Iron was identified in 49 products (49/82 – 59.75%), 13 for oral supply and 37 for parenteral application, 19 containing iron as a single component. B12 was present in 47 formulations (57.3%), with indication for oral (11/22) or parenteral (36/60) use. The association between iron and vitamin B12 was more common in products for parenteral application (12/60 – 20%) and in products for oral use, the association between iron, copper and cobalt prevailed (7/22 – 31.8%). The iron dextran complex prevailed among the formulations containing iron (48%), also present as iron hydroxide, ammoniacal iron citrate, chelated iron (one in the form of ferrocholate) and iron, without specification of the chemical form contained in the products. According to the package insert, the doses indicated for parenteral application of iron vary from 0.01g to 3g per application. However, the total dose of treatment is very variable depending on the number of applications and suggested intervals, highlighting that in seven products the interval and duration of treatment were not identified. In mixed formulations, the most frequent elements were iron (50/82), B12 (47/82), cobalt (19/82) and copper (17/82) in association with other B vitamins, minerals such as calcium, phosphorus, magnesium, sodium, potassium, chloride and sulfur (macrominerals or major elements), as well as zinc, manganese and selenium (microelements, trace elements or trace elements), vitamins D, C, E and K, amino acids, glucose, dextrose and others. As for the indication, the recommendation of use for the prevention and treatment of anemia stands out. The ease of access and the lack of clear information in the package inserts of these products makes it difficult to correctly indicate and can lead the producer to increase the dose and time of use of the products, increasing the risk of intoxication.

Key Words: Supplements. Vitamins. Minerals. Deficiencies. Anemia.

6.1 INTRODUÇÃO

Minerais e vitaminas são nutrientes essenciais e componentes importantes para a manutenção da saúde e produtividade do gado bovino (VAN EMON; SANFORD; MCCOSKI, 2020). Como as deficiências minerais são mais prováveis do que as toxicidades (CEACERO et al., 2015), as rações e suplementos para bovinos são frequentemente formulados para exceder os requisitos mínimos (CRAWFORD, 2007; GUPTA, 2019).

Suplementos minerais formulados incorretamente podem resultar em excesso de oferta com efeitos diretos sobre a saúde, ou indiretos como o acúmulo na carne ou leite e contaminação ambiental devido aos níveis elevados na urina e nas fezes (REIS et al., 2010; LÓPEZ-ALONSO et al., 2006; SWARUP et al., 2005).

Os minerais-traço normalmente suplementados ou medidos em dietas de vacas leiteiras incluem cobalto, cobre, ferro, manganês, zinco, selênio, iodo e molibdênio (ERICKSONA; KALSCHURB, 2020).

O consumo prolongado de dietas ou suplementos contendo teores excessivos de cobre, molibdênio, selênio, sal (cloreto de sódio) e enxofre pode causar problemas de saúde em bovinos, e o *National Research Council* (2005) recomenda que as dietas de bovinos devem conter níveis inferiores ao limite máximo tolerável para esses minerais. Conforme Ericksona e Kalscheurb (2020) os níveis tóxicos dos microminerais são variáveis, e para estes minerais considerados de atenção alta para toxicidade são de 4 a 17 vezes o requerimento dietético máximo recomendado.

Van Emon; Sanford e Mccoski (2020) ao revisarem a literatura especializada sobre o impacto dos microminerais na saúde e desempenho dos animais, evidenciaram que selênio, cobre, zinco e manganês foram bastante pesquisados enquanto outros como cobalto e ferro carecem de mais pesquisas específicas na área da saúde.

Cobre, cobalto e ferro cujas deficiências estão associadas ao desenvolvimento de anemia em ruminantes, apresentam relevâncias distintas no contexto das prováveis carências e intoxicações. Enquanto cobre e cobalto estão relacionados com deficiências em amplas áreas, a deficiência de ferro raramente ocorre no gado bovino, exceto em animais jovens com dieta exclusiva de leite e na forma secundária à perda de sangue (MORAES, 2001). Por outro lado, a intoxicação por cobre é frequente e mais frequente em ovinos (BLAKLEY, 2013). Quando da aplicação parenteral, quantidades de duas a cinco vezes superiores ao requerimento nutricional de cobre, podem levar a lesões oxidativas nos tecidos (FERREIRA et al., 2008) e morte (BRADLEY, 1993).

A suplementação oral de cobalto, mesmo que na ausência de deficiência, não está associada à intoxicação. Por sua relação com a B₁₂ e metabolização do ácido propiônico, importante substrato para a produção de glicose em ruminantes (TONG, 2013; VOET; VOET, 2011), a suplementação oral em geral é benéfica e os produtos comerciais disponíveis contêm quantidades possivelmente insuficientes para causar riscos à saúde dos animais. Contudo, para evitar toxicidade o consumo do cobalto, como o de outros metais de transição, é necessário no limite superior da faixa tolerável (LEYSSSENS et al., 2017; JOMOVA; VALKO, 2011) e casos graves de intoxicação são descritos em humanos (OSMAN et al., 2021).

Embora essencial em diversos sistemas biológicos, o ferro é um potente agente oxidante ou pró-oxidante que pode levar à morte celular (PHANIENDRA; JESTADI; PERIYASAMY, 2015), além de atuar como elemento essencial prontamente disponível para invasão e multiplicação microbiana e crescimento de células neoplásicas (SHENKIN, 2006). Devido à reciclagem muito eficaz, os requisitos de manutenção são baixos (WALDVOGEL-ABRAMOWSKI et al., 2014), 50 ppm para bovinos adultos (VAN DEN TOP, 2005).

Para evitar a toxicidade, o organismo utiliza vários mecanismos como a ligação às proteínas séricas, o armazenamento intracelular e a regulação da absorção do ferro

(ERICKSONA; KALSCHEURB, 2020). Neste contexto, o sequestro de ferro pelo organismo é uma estratégia eficiente de defesa do hospedeiro (NAIRZ; WEISS, 2020; GANZ; NEMETH, 2015).

Para ruminantes recém-nascidos, a principal fonte de ferro é o leite que contém quantidade insuficiente para atender aos requerimentos dietéticos. Portanto, bezerros alimentados apenas com leite podem desenvolver anemia por carência de ferro (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 2001) e a suplementação pode ter efeito benéfico sobre a taxa de crescimento e os níveis de hemoglobina (ALLAN; PLATE; VAN WINDEN 2020; MOHRI et al., 2004). Porém, conforme Wysocka et al. (2020), nos últimos anos, os cientistas revelaram questões relacionadas ao ferro em ruminantes que precisam de reavaliação ou investigação adicional, por exemplo, a concentração tolerável e sua relação com inflamação.

“Produtos de uso veterinário são toda substância química, biológica, biotecnológica ou preparação manufaturada cuja administração seja aplicada de forma individual ou coletiva, direta ou misturada com os alimentos, destinada à prevenção, ao diagnóstico, à cura ou ao tratamento das doenças dos animais e todos os produtos que, utilizados nos animais ou no seu habitat, protejam, restaurem ou modifiquem suas funções orgânicas e fisiológicas, bem como os produtos destinados ao embelezamento dos animais” (MAPA, 2019).

Pelo exposto, realizou-se um levantamento de produtos comerciais contendo ferro, cobre, cobalto e vitamina B₁₂, disponíveis para suplementação oral ou parenteral, indicados em bula para o tratamento e prevenção de anemia em bovinos.

6.2 MATERIAL E MÉTODOS

Para o levantamento de produtos veterinários indicados para tratamento e/ou prevenção das deficiências de ferro, cobre, cobalto e vitamina B₁₂ ou anemia em bovinos, realizou-se busca na plataforma VetSmart (<https://www.vetsmart.com.br>), a maior plataforma tecnológica do mercado veterinário do Brasil, e no bulário Guia Terapêutico Veterinário, de Bretas, 4^a edição de 2019, a mais recente disponibilizada. Adicionalmente realizou-se consulta na internet, mediante busca através do Google utilizando as palavras-chave anemia, tratamento, ferro, cobre, cobalto e B₁₂. Os produtos que não estão mais disponíveis no mercado foram excluídos. Utilizou-se ainda a pesquisa em catálogos de empresas e laboratórios veterinários (Agener, Biofarm, Boehringer Ingelheim, Bravet, Ceva, Chemitec, Coveli, Elanco, Fabiani saúde animal, Indubras, JA saúde animal, Labovet, MSD, Ouro fino, Syntec, Vansil, Vetnil, Virbac e Zoetis) utilizando-se as mesmas palavras-chave.

Foram considerados todos os produtos que continham indicação em bula para tratamento das deficiências minerais e de B₁₂, bem como para o tratamento e/ou prevenção de anemia, especificamente para bovinos, tanto de uso oral, quanto parenteral.

As bulas de todos os produtos foram consultadas individualmente e os dados de posologia, formulações e intervalo de aplicações e indicações registrados em planilha do software Microsoft Excel® segundo os componentes presentes na formulação, a recomendação de utilização oral ou parenteral, a dose e a frequência de aplicação recomendada pelo fabricante.

Os dados foram analisados quanto aos critérios definidos em relação aos dados científicos referentes aos princípios ativos, doses e recomendações do fabricante.

6.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A vitamina B₁₂ e os minerais ferro, cobre e cobalto, que segundo Abou-Zeina et al. (2008) são as principais deficiências nutricionais relacionadas com o desenvolvimento de anemia em bovinos, estão presentes na composição de 82 produtos veterinários como componentes únicos ou em associações, com indicação para tratamento e/ou prevenção de anemias em bovinos adultos e/ou bezerras. Destes, 17 produtos para aplicação parenteral continham unicamente ferro e 19 somente a vitamina B₁₂ (tabela 15).

A associação entre ferro e a vitamina B₁₂ foi mais comum nos produtos para aplicação parenteral (12/60 – 20%) enquanto nos produtos para uso oral, prevaleceu a associação entre ferro, cobre e cobalto (7/22 – 31,8%).

Tabela 15 - Ferro, cobre, cobalto e vitamina B12 como componentes únicos e associações indicados para tratamento e prevenção de anemia em bovinos conforme a via de aplicação (parenteral ou oral).

| Componentes | PARENTERAL (60) | | ORAL (22) | |
|--|-----------------|------------|-----------|-------------|
| | Nº | % | Nº | % |
| ELEMENTOS ÚNICOS | 39 | 65 | 9 | 40,9 |
| Vitamina B12 | 19 | 31,7 | 5 | 22,7 |
| Ferro | 17 | 28,3 | 2 | 9,1 |
| Cobre | 1 | 1,7 | 1 | 4,5 |
| Cobalto | 2 | 3,3 | 1 | 4,5 |
| ASSOCIAÇÕES | 21 | 35 | 13 | 59,1 |
| Ferro + Cobre + Cobalto | 1 | 1,7 | 7 | 31,8 |
| Ferro + Vitamina B12 | 12 | 20 | 3 | 13,6 |
| Ferro + Cobre | 2 | 3,3 | 0 | 0,0 |
| Ferro + Cobalto | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Ferro + Cobre + Cobalto + Vitamina B12 | 2 | 3,3 | 1 | 4,5 |
| Ferro + Cobalto + Vitamina B12 | 2 | 3,3 | 0 | 0,0 |
| Cobalto + Cobre | 0 | 0,0 | 1 | 4,5 |
| Cobalto + Vitamina B12 | 0 | 0,0 | 1 | 4,5 |
| Cobre + Cobalto + vitamina B12 | 2 | 3,3 | 0 | 0,0 |
| TOTAL | 60 | 100 | 22 | 100 |

O mineral mais frequente foi o ferro, identificado em 49 produtos (49/82 – 59,75%), sendo 13 para fornecimento oral e 37 para aplicação parenteral, 19 dos quais contendo o ferro como único componente, dois na forma de sulfato ferroso para administração oral e 17 para aplicação parenteral (quadro 13). A vitamina B₁₂ esteve presente em 47 das 82 formulações (57,3%), com indicação para uso oral (11/22) ou parenteral (36/60) (tabela 16).

Tabela 16 - Ferro, cobre, cobalto e vitamina B12 como componentes de 82 produtos para tratamento e prevenção de anemia em bovinos indicados para aplicação oral ou parenteral.

| ORAL (22 produtos) | | | | PARENTERAL (60 produtos) | | | |
|--------------------|----|----|-----|--------------------------|----|----|-----|
| Fe | Cu | Co | B12 | Fe | Cu | Co | B12 |
| 13 | 10 | 11 | 11 | 37 | 7 | 8 | 36 |

Conforme tabela 17, a maioria dos produtos está disponível para aplicação intramuscular profunda (36/82 – 43,9%) ou oral (22/82 – 26,8%). Para o mesmo produto também são recomendadas as vias intramuscular ou subcutânea (7/82), intramuscular ou intravenosa (6/82), intravenosa (3/82), intravenosa ou subcutânea (3/82), subcutânea (3/82) e ainda, intramuscular ou oral ou subcutânea (1/82 – 1,2%).

Tabela 17 - Vias de administração recomendadas por 82 produtos contendo ferro, cobre, cobalto, vitamina B12 e outros nutrientes para bovinos

| Via de administração | Nº de produtos | % |
|--|----------------|------|
| Intramuscular | 36 | 43,9 |
| Intramuscular / Intravenosa | 6 | 7,3 |
| Intramuscular / Subcutânea | 7 | 8,5 |
| Intramuscular / Oral | 1 | 1,2 |
| Intravenosa | 3 | 3,7 |
| Intravenosa / Subcutânea | 1 | 1,2 |
| Intravenosa / Subcutânea / Intraperitoneal | 2 | 2,4 |
| Oral | 22 | 26,8 |
| Subcutânea | 3 | 3,7 |
| Intramuscular / Intravenosa / Subcutânea | 1 | 1,2 |
| Total | 82 | 100 |

Observam-se vários produtos similares e com formulações semelhantes com nomes comerciais diferentes ou com o mesmo nome, porém de fabricantes diferentes, muitos dos quais remetendo ao uso específico de um elemento, como cobalto e ferro, o que na maioria não é confirmado pela bula. Também estão disponíveis produtos com a mesma composição e apresentação para uso oral ou parenteral e outros similares não indicados para bovinos, os quais não foram incluídos.

As apresentações, indicações e outros aspectos dos medicamentos são discutidos a seguir, porém o nome comercial e os fabricantes foram omitidos, ainda que os dados estejam disponíveis para consulta na internet, mediante busca através do Google, muitos dos quais com a bula ou informações genéricas disponibilizadas por revendedores.

O complexo de ferro dextrano prevaleceu entre as 50 formulações contendo ferro (24/50 – 48%). O ferro também esteve presente na forma de hidróxido de ferro, citrato de ferro amoniacal, ferro quelatado (um na forma de ferrocolinato) e ferro, sem especificação da forma química contida nos produtos (tabela 18).

Tabela 18 - Substância ativa (forma química) referente ao ferro contido em 50 produtos comerciais disponíveis para aplicação em bovinos, de acordo com a especificação da bula.

| Componente | Produtos |
|---|----------|
| Ferro (Fe) | 5 |
| Ferrodextrano (FeH ₂ O ₄ S) | 22 |
| Glicerofosfato de ferro/Gliceptato ferroso de ferro dextrano (C ₉ H ₂₁ Fe ₂ O ₁₈ P ₃) | 2 |
| Hidróxido de ferro Fe(OH) ₂ | 9 |
| Citrato de ferro amoniacal (C ₆ H ₅ +4yFexNyO ₇) | 5 |

| | |
|---|---|
| Ferro quelatado* | 2 |
| Ferrocobalato (C ₁₁ H ₂₄ FeNO ₁₁) | 1 |
| Sulfato Ferroso/Sulfato de ferro (FeSO ₄) | 3 |

Fórmulas conforme o Chemical Book. Disponível em: <https://www.chemicalbook.com/>

Os compostos contendo ferro quelado estão disponíveis, sobretudo nas formulações para suplementação oral, exceto ferrocobalato (quelato preparado pela reação de quantidades iguais de cloreto férrico com citrato de di-hidrogênio de colina) e glucoheptonato de ferro (composto de ferro dextrano e ácido glicoheptônico) que estão presentes na composição de dois produtos recomendados para aplicação intramuscular. Em outros produtos encontram-se informações da presença de ferro quelado sem especificação do ligante orgânico utilizado, sendo mais provável um aminoácido.

Quanto à indicação, o uso para prevenção e/ou tratamento da anemia em bovinos adultos ou jovens, é a mais frequente, sendo que apenas um produto não faz referência à anemia, sugerindo a aplicação “Em todos os casos de deficiências, em que seja necessária a suplementação de Ferro e Vitaminas do Complexo B”, condição que somente o médico veterinário é capaz de avaliar e fazer a prescrição correta.

Os fabricantes, na maioria, indicam a aplicação dos produtos para prevenção ou tratamento de anemia, alguns em situações em que o suplemento de ferro não é recomendado (22/50), como nas doenças infecciosas e parasitárias.

Por outro lado, foram encontrados produtos com informações específicas de aplicação em bezerros com dieta láctea exclusiva (6/50 produtos) ou bezerros nos primeiros dias de (5/50 produtos), situações em que se justifica a aplicação parenteral de ferro como medida preventiva de anemia uma vez que nos ruminantes recém-nascidos, a principal fonte de ferro é o leite que contém níveis de ferro insuficientes para atender às necessidades decorrentes do crescimento e síntese de hemoglobina (MOHRI; POORSINA; SEDAGHAT, 2010).

Destaca-se a recomendação que consta na bula de três produtos “dose e duração da terapia, suficientes para normalizar os valores de hemoglobina” (2) e “recuperação do quadro de anemia” (1). Entende-se que nestes casos, a venda dos produtos deve ser mediante receita e o uso acompanhado por um médico veterinário, considerando o risco de aplicação de doses sucessivas por tempo prolongado e risco de intoxicação.

Alguns registros de indicações mais relevantes que constam nas bulas dos produtos estão destacados abaixo.

1. Tratamento e controle das anemias ferroprivas de origem parasitária, toxinfeciosa, desequilíbrio nutricional e metabólico, anemias macrocíticas causadas por deficiência de Vitamina B₁₂ e anemias normocíticas provenientes de hemorragias.
2. Restaura os níveis de hemoglobina nos casos de Anaplasmose e Babesiose ou durante a pré-imunização contra estes dois hemoparasitas.
3. Auxilia no tratamento da “tristeza parasitária” e previne as anemias ferroprivas.
4. Anaplasmose, piroplasmose (tristeza), infestações por vermes sugadores de sangue e carrapatos.
5. Prevenção e tratamento da anemia ferropriva causada por distúrbios nutricionais, doenças infecciosas ou parasitárias e hemorragias.
6. Indicado na prevenção e tratamento da anemia ferropriva causada por distúrbios nutricionais, doenças infecciosas ou parasitárias e hemorragias.
7. Tratamento das anemias causadas por deficiências de ferro e infestações parasitárias.
8. Adjuvante no tratamento das moléstias anemiantes (piroplasmose, anaplasmose).
9. Pode ser usado em animais mesmo quando não for identificada a causa primária específica. Fraqueza, fadiga, estresse, abatimento, anemia, desnutrição, convalescença de enfermidades infecciosas e parasitárias.

10. Indicado no tratamento e prevenção das anemias de etiologias diversas.
11. Tratamento e prevenção das anemias por deficiência de ferro e como coadjuvante no tratamento de doenças parasitárias.
12. Anemia de ferro e vitamina B1.

Foram identificados três produtos que registraram na bula os níveis de garantia (teor mínimo por kg), porém recomendam administrar em mililitros, diretamente na boca, sem que esteja clara a forma de diluição, o que não permite calcular o fornecimento sugerido por dia ou no tratamento completo.

De acordo com a bula, as doses indicadas para aplicação parenteral de ferro variam de 0,01g a 3g por aplicação. Contudo, a dose total do tratamento é muito variável em função do número de aplicações e intervalos sugeridos (tabela 19): dose única ou até dez aplicações em intervalos que variam entre diariamente, em dias alternados, a cada seis, 10 ou 30 dias, destacando-se que em sete produtos não foi identificado o intervalo e o tempo de duração do tratamento (quadro 16), um risco para a toxicidade.

A quantidade de ferro em ambos os produtos disponíveis para fornecimento oral na forma de sulfato ferroso (1000 a 12000 mg/dia) é alta, uma vez que, conforme Erickson e Kalscheurb (2020) a toxicidade ocorre quando a ingestão diária de ferro ultrapassa 400 ppm (mg/kg) na matéria seca (4.000 mg/dia para um bovino adulto).

Considerando que os teores de ferro disponíveis nas forrageiras em regiões de clima tropical, incluindo o Brasil, muitas vezes ultrapassam o limite de 400 ppm, as doses recomendadas para uso oral, em animais adultos consumindo forragens, são desnecessárias e muito elevadas, sobretudo se forem contínuas.

Conforme Cook (2005) e Beutler (2006) os compostos ferrosos apresentam algumas características que limitam sua biodisponibilidade, sobretudo a formação de complexos insolúveis pela interação com componentes da dieta na luz intestinal impedindo ou limitando sua absorção o que, em parte, minimiza o efeito de doses elevadas por via oral.

Nas formulações mistas contendo ferro, B12, cobalto e cobre foram frequentes as associações com outras vitaminas do complexo B, minerais como cálcio, fósforo, magnésio, sódio, potássio, cloreto e enxofre (macrominerais ou maiores), além de zinco, manganês e selênio (oligoelemento ou elementos traço), vitaminas D, C, E e K, além de aminoácidos, glicose, dextrose e outros produtos em casos específicos (tabela 20).

O ferro quelado ou quelatado resulta da união covalente do ferro na forma ferrosa (Fe^{2+}) ou férrica (Fe^{3+}) a um ligante orgânico, mais comumente aminoácidos, resultando em uma nova molécula capaz de resistir à ação de enzimas e proteínas digestivas e substâncias presentes nos alimentos, como fitato, folato e ácido tânico (COPLIN et al., 1991). A biodisponibilidade dos sais quelados é bastante variável e, em geral, inferior à de outros compostos (COOK, 2005).

Tabela 19 - Frequência de aplicação e idade sugerida pelos fabricantes de 50 produtos comerciais disponíveis para aplicação em bovinos

| Frequência de aplicação e idade | Produtos |
|--|----------|
| Dose única - 1ª semana de vida | 7 |
| 1 vez/dia por 2 a 4 dias | 1 |
| 1 vez/dia - Idade e tempo não determinados (identificados) | 10 |
| 1 vez/dia por 7 dias | 1 |
| 2 vez/dia por 15 dias | 1 |
| 2 vezes na 1ª semana de vida | 2 |
| 2 vezes por semana – Tempo não determinado | 1 |

| | |
|---|---|
| Intervalos de 3 dias por 5 a 10 dias | 2 |
| 3 vezes por semana – Tempo não determinado | 1 |
| 1 vez por dia por 8 a 10 dias ou até 15 dias | 2 |
| Em intervalos de 30 dias | 2 |
| Dias alternados por até 10 aplicações | 2 |
| Dias alternados ou a critério do Médico Veterinário | 2 |
| Dose única - Bezerros | 5 |
| Dose única ou a critério do Médico Veterinário | 2 |
| Em intervalo de 6 dias por 3 vezes | 2 |
| Tempo e intervalo não determinados | 7 |

Sendo o acesso aos produtos facilitado nas lojas agropecuárias, o produtor ou criador pode prolongar a utilização dos medicamentos ou aumentar as doses, aumentando o risco de intoxicação ou agravamento do quadro clínico, como demonstrado por Santos et al. (2014) mediante aplicação de hidróxido férrico em complexo dextrânico (0,5g), por via intramuscular, em cabras adultas, com parâmetros eritrocitários indicativos de anemia e doença respiratória em que foi observado o agravamento da condição clínica e toxicidade refletida pelo estresse oxidativo.

Dos onze produtos que indicam a aplicação específica em bezerros neonatos ou com dieta exclusiva de leite, a dose recomendada, de 0,2 a 3,0g (média 0,74g) ou 200 a 3000 mg, ultrapassa o requerimento diário, porém são recomendados em dose única (6/11) ou em duas aplicações (5/11), na primeira ou até a sexta semana de vida, o que auxilia na recomposição dos estoques de ferro. Porém, não resolve o déficit em casos de dieta restrita de leite após o período em que deveriam ter acesso à forragem e concentrado, a primeira semana conforme o Wattiaux (2011) e Oliveira (2015).

Estudos demonstram que os requerimentos de ferro são maiores em bezerros, 140 a 150 mg/kg de ferro na matéria seca para um bezerro de seis semanas (VAN DEN TOP, 2005) e a suplementação tem efeito significativo no aumento da hemoglobina e ganho de peso (ALLAN; PLATE; VAN WINDEN, 2020; RAMIN et al., 2014; MOHRI; POORSINA; SEDAGHAT, 2010).

Tabela 20 - Componentes em formulações para uso oral e parenteral indicadas para tratamento e prevenção de anemia em bovinos

| Parâmetros | Parenteral | Oral | Total (elemento) | % (N=82) |
|-------------------------------|------------|------|------------------|----------|
| Ferro | 37 | 13 | 50 | 61,0 |
| Cobre | 7 | 10 | 17 | 20,7 |
| Cobalto | 8 | 11 | 19 | 23,2 |
| Vitamina B12 | 36 | 11 | 47 | 57,3 |
| Aminoácidos (diversos) | 10 | 5 | 15 | 18,3 |
| Vitamina B1 | 9 | 7 | 16 | 19,5 |
| Vitamina B2 | 9 | 6 | 15 | 18,3 |
| Vitamina B3 | 5 | 7 | 12 | 14,6 |
| Vitamina B5 | 5 | 3 | 8 | 9,8 |
| Vitamina B6 | 12 | 9 | 21 | 25,6 |
| Vitamina B8 | 4 | 2 | 6 | 7,3 |

| | | | | |
|--------------------------------|----|----|----|------|
| Cálcio | 8 | 7 | 15 | 18,3 |
| Iodo (iodeto) | 2 | 1 | 3 | 3,7 |
| Potássio | 8 | 7 | 15 | 18,3 |
| Cloreto | 12 | 11 | 23 | 28,0 |
| Magnésio | 8 | 3 | 11 | 13,4 |
| Manganês | 5 | 2 | 7 | 8,5 |
| Sódio | 14 | 8 | 22 | 26,8 |
| Fósforo | 10 | 5 | 15 | 18,3 |
| Enxofre | 2 | 2 | 4 | 4,9 |
| Selênio | 4 | 2 | 6 | 7,3 |
| Zinco | 3 | 4 | 7 | 8,5 |
| Vitamina D2 | 3 | 0 | 3 | 3,7 |
| Vitamina C | 2 | 2 | 4 | 4,9 |
| Vitamina E | 0 | 3 | 3 | 3,7 |
| Vitamina K3 | 5 | 3 | 8 | 9,8 |
| Dextrose | 3 | 0 | 3 | 3,7 |
| Frutose | 1 | 0 | 1 | 1,2 |
| Mefentermina | 3 | 2 | 5 | 6,1 |
| Ácido fênico | 1 | 0 | 1 | 1,2 |
| Adrenalina (centesimal) | 1 | 0 | 1 | 1,2 |
| Fenol | 2 | 0 | 2 | 2,4 |
| Cafeína | 2 | 1 | 3 | 3,7 |
| Probióticos/Prebióticos | 0 | 3 | 3 | 3,7 |

Doses elevadas de ferro apresentam como principais efeitos deletérios o risco aumentado de infecção e as interações antagonista com outros minerais, como fósforo, cobre, cobalto, manganês, selênio e zinco, cujas deficiências secundárias podem ser induzidas pelo excesso de ferro (SUTTLE et al., 1984), sobretudo cobre e fósforo já deficientes em amplas áreas no Brasil (TOKARNIA et al., 2010).

Conforme Osweiler et al. (1985), a intoxicação por ferro ocorre como resultado do excesso administrado por via parenteral ou pelo consumo oral de suplementos, sendo a intoxicação por via oral menos comum.

O primeiro relato de intoxicação crônica por ferro em bovinos foi feito por Oruç et al. (2009) onde os animais recebiam teores altos de ferro (1992 mg/kg) em aditivos comerciais para rações de vacas em lactação, compatível com observações de Koong et al. (1970) sobre redução no ganho diário de peso e consumo de ração com altos níveis de ferro. Efeitos similares de redução de ganho de peso, ingestão e conversão alimentar foram observados por Hansen et al. (2010) em bezerros recebendo 500 e 750mg de Fe suplementar/kg de matéria seca, respectivamente.

Em condições fisiológicas, cerca de 30% da transferrina está saturada com ferro o que segundo Pantopoulos et al. (2012) é importante para evitar o acúmulo súbito de ferro. Quando dose excessiva é administrada por via parenteral, a capacidade de ligação da transferrina é excedida e a concentração sérica de ferro aumenta rapidamente podendo levar ao estresse oxidativo (YIANNIKOURIDES; LATUNDE-DADA, 2019).

A toxicidade por ferro em bovinos no Brasil é considerada muito baixa e os efeitos tóxicos da sobrecarga de ferro ainda são desconhecidos, porém em virtude dos altos teores registrados em amostras de solos e pastagens a toxicidade é provável, o que torna a suplementação, sobretudo parenteral, não recomendada e mesmo arriscada.

Em fórmulas complexas, a presença de minerais, sobretudo microelementos como o ferro associado a vitaminas, aminoácidos ou ácidos orgânicos pode resultar em interações, benéficas ou perigosas (OLIVEIRA, 1986). Fatores fisiológicos e nutricionais podem interferir na absorção, transporte e armazenamento dos minerais, com subsequente aumento da suscetibilidade à deficiência ou toxicidade de um ou mais minerais (COUZI et al., 1993).

Atentando para a instabilidade das vitaminas que podem ser degradados por fatores como temperatura, presença de oxigênio, luz, umidade e pH, dentre outros (PRIORI et al., 2016; CORREIA; FARAONI; PINHEIRO SANT'ANA, 2008), seis produtos para aplicação parenteral apresentam composições cuja vitamina B₁₂ é disponibilizada em frascos individuais, para mistura no momento do uso.

Schnellbaecher et al. (2019) destacaram diversas interações e condições específicas de degradação da tiamina (B1), riboflavina (B2), nicotinamida (B3), pantotenato – ácido patotênico (B5), piridoxina (B6), biotina (B7), ácido fólico (B9) e cianocobalamina (B12), todas presentes em pelo menos uma formulação para bovinos. Os dados estão resumidos no quadro 2.

Quadro 2 - Condições e compostos que degradam as vitaminas do complexo B.

| Vitaminas | Condições | Compostos |
|-----------------------|---|--|
| B1 (Tiamina) | Ácido forte ou alcalino, luz, oxigênio, oxidantes | Sulfitos, cistina, cetoácidos, aldeídos, cátions metálicos, nicotinamida |
| B2 (Riboflavina) | Luz, oxigênio, álcali forte, ânions bivalentes | Cátions metálicos, tiamina HCl |
| B3 (Nicotinamida) | - | - |
| B5 (Pantotenato) | Ácido forte ou alcalino | Tampão de fosfato, nicotinamida |
| B6 (Piridoxina) | Luz, altas temperaturas | Todos AA, especialmente lisina |
| B7 (Biotina) | Luz UV, ácido forte ou alcalino | - |
| B9 (Ácido fólico) | Luz + oxigênio, ácidos | Riboflavina, ácido ascórbico, tiamina, açúcares redutores |
| B12 (Cianocobalamina) | Luz, oxigênio, ácido forte ou alcalino | - |

Fonte: Schnellbaecher et al. (2019).

A cianocobalamina, a forma ativa da vitamina B12 mais comum nas formulações para bovinos, está sujeita à hidrólise com formação de produtos biologicamente inativos em condições ácidas ou alcalinas (MONAJEMZADEH et al., 2014; BONNETT, 1963; BONNETT et al., 1957) e na presença de nicotinamida e riboflavina (AHMAD, 2012; AHMAD; ANSARI; ISMAIL, 2003), composição comum a sete produtos identificados no presente estudo.

A vitamina B12 foi comumente associada a minerais, aminoácidos e vitaminas (complexo B, C, D e K), além de fenol, dextrose, frutose, mefenotermina e cafeína. As necessidades de B12 para a maioria dos animais estão entre 2 e 15 µg/kg e as deficiências são incomuns (BAYNES; DOMINICZAK, 2010).

Em ruminantes a deficiência de cobalto resulta em hipovitaminose de B12 e nestas condições, a aplicação dessa vitamina pode ser benéfica, sobretudo em animais mais debilitados. Contudo, inúmeras substâncias desnecessárias ou com efeito controverso como mefenotermina e cafeína podem ser perigosas, em condições de doenças e doses elevadas.

O sulfato de mefenotermina é uma fenetilamina derivada da anfetamina usada como estimulante no tratamento da insuficiência cardíaca, pós-anestésico e tratamento da pressão arterial baixa (KANSAL et al., 2005). Seu uso foi proibido em humanos (DOCHERTY, 2008)

devido a associação com psicoses e efeitos psiquiátricos, cardiovasculares, como hipertensão, arritmias e risco de morte súbita (OLIVEIRA et al., 2011).

No Brasil, o uso da mefentermina é restrito aos produtos veterinários, indicado para a fadiga, anemia e recuperação de infecções e doenças parasitárias, estando presente em três complexos vitamínicos para bovinos, um dos quais, bastante utilizado de forma irregular em humanos para aumentar o desempenho e desenvolvimento da massa muscular.

Considerando os mecanismos de degradação a cianocobalamina é a mais estável dos derivados de cobalamina. Na presença de oxigênio, o centro de cobalto é reoxidado produzindo hidroxocobalamina (HOGENKAMP; BARKER; MASON, 1963) degradada com maior intensidade na presença de luz (JUZENIENE; NIZAUSKAITE, 2013).

Os sais férricos nas formas de cloreto e óxido, não indicados em nenhum produto no presente estudo, são apontados como estabilizadores da cianocobalamina (MACEK, 1960). Em relação à B12, destaca-se a oxidação resultante em modificação da coloração (de avermelhada para marrom) na presença de luz e outros compostos, sendo a formulação em frascos separados, como em alguns produtos identificados no presente levantamento, uma medida para minimizar esse efeito, portanto recomendável.

A presença de ácido pantotênico (vitamina B5) em complexos vitamínicos para bovinos é desnecessária, uma vez que segundo Baynes e Dominiczak (2010) não são registradas deficiências dessa vitamina, exceto em dietas experimentais.

A deficiência de vitamina B6 é rara, pois além de estar presente nos alimentos, é sintetizada por microrganismos do trato digestivo (WILLIAM et al., 2014). Em humanos, doses farmacológicas de piridoxina podem ser úteis em certas condições hereditárias raras. Contudo, a vitamina B6 na forma de piridoxina é comumente usada em suplementos devido à sua deficiência ter sido relacionada ao desenvolvimento de neuropatia periférica. Por outro lado, os casos relatados de efeitos adversos devido ao uso de B6 vêm aumentando e os mecanismos patogênicos associados à toxicidade da B6 permanecem indefinidos. É descrito que doses elevadas, acima de 200 mg por dia pode causar neuropatia sensorial periférica grave (HADTSTEIN; VROLIJK, 2021) com manifestação clínica similar à deficiência (VROLIJK et al., 2017).

A reatividade da piridoxina com aminas primárias, como aminoácidos na presença de calor (HEYL; HARRIS; FOLKERS, 1948; METZLER et al., 1954) e alguns íons metálicos como ferro e cobre é reconhecida há muitos anos (METZLER et al., 1954). Neste estudo nove produtos apresentaram B6 e ferro (4/9), B6 e aminoácidos (4/9) e B6 e cobre (1/9). A fotólise da riboflavina pode ser promovida pela formação de complexos com cátions metálicos como Cu^{2+} e Zn^{2+} enquanto o Fe^{2+} reduz diretamente a riboflavina (AHMAD et al., 2017). Os processos de foto-oxidação são particularmente prejudiciais na presença de alguns aminoácidos, especialmente metionina, cisteína, triptofano e tirosina (CHOE et al., 2005).

Ácido fólico (B9) pode ser inativado por calor, ácidos, luz e agentes redutores (AKHTAR; KHAN; AHMAD, 1999, 2000; KOFT; SEVAG, 1949; DE BROUWER et al., 2007). A degradação é acelerada pela riboflavina (B2) na presença de luz ultravioleta (AKHTAR et al., 2000; SCHEINDLIN; LEE; GRIFFITH, 1952) e ácido ascórbico mesmo na ausência de luz (SCHEINDLIN; GRIFFITH, 1951). No presente estudo, nenhum produto continha B9 e B2 ou ácido fólico.

O cobre foi identificado como único componente em apenas um produto para fornecimento oral, sendo mais frequentemente disponível em associações com cobalto, ferro, vitamina B12 e outras vitaminas (complexo B, K3, D2 e E), além de minerais (zinco e enxofre). Também estão disponíveis produtos contendo cobre, glicose e aminoácidos.

O cobalto foi identificado como componente de 19 produtos, sendo três como componente exclusivo, um para uso oral e dois para aplicação parenteral. As associações

incluíram o ferro, o cobre, vitaminas C, D, E, K e do complexo B, aminoácidos, minerais (especialmente zinco) e glicose.

Em ruminantes, o cobalto tem como função primordial a síntese de vitamina B12 pelos microrganismos do rúmen (KANEKO, 2008) e sua aplicação parenteral é ineficaz nesse sentido. Logo, sua presença é pouco efetiva.

Um dos efeitos do estresse de cobalto é a redução do teor de ferro intracelular em 50% (RANQUET et al., 2007). A formação de espécies reativas de oxigênio induzida por cobalto tem sido bem documentada em células eucarióticas e procarióticas devido à sua capacidade de formar diferentes estados oxidativos. Foi demonstrado *in vitro* que o cobalto em estados reduzidos pode reagir com O₂ e H₂O₂ para gerar superóxidos e radicais hidroxila que podem danificar o DNA e inibir os mecanismos de reparo do DNA (JOMOVA; VALKO, 2011). Em ruminantes a toxicidade do cobalto é desconhecida e não foram localizados estudos referentes.

O metabolismo do cobre é regulado pela demanda fisiológica, mas os aspectos dessa regulação ainda não são compreendidos (COLLINS; PROHASKA; KNUTSON, 2010). A maioria (93%) do cobre plasmático está ligado à ceruloplasmina (CARTWRIGHT; WINTROBE, 1964) albumina e aminoácidos (NEWMAN; SASS-KORTSAK, 1963).

O cobre pode ser sequestrado dentro das células pela metalotioneína uma proteína de ligação ao cobre e ao zinco. Os níveis gerais de cobre são regulados pela excreção na bile; o cobre incorporado nos sais biliares não é reabsorvido, contudo, o cobre ingerido ou administrado em excesso pode se acumular no fígado (GULEC; COLLINS, 2014).

O teor de cobre para bovinos em gramíneas é considerado deficiente na concentração de até 4 ppm, de 10 a 12 ppm adequado e acima de 16 ppm (160 mg/animal/dia) é considerado alto. Em média, o teor de cobre dos produtos formulados para administração oral apresentaram de 0,01 a 1,3g (média de 0,9g ou 900 mg). Por outro lado, os produtos para aplicação parenteral apresentaram teores de cobre bem menores (0,0015 a 0,1g ou 1,5 a 100 mg), com prescrições em doses limitadas e não diárias como as formulações orais, representando assim, menor risco para a intoxicação.

A presença de minerais como zinco, manganês e selênio, nas quantidades indicadas nos produtos parenterais aparentemente não representa nenhum efeito deletério, ao contrário, foi demonstrado que esses elementos administrados por períodos restritos a vacas leiteiras diminuíram a incidência de mastite e endometrite (MACHADO et al., 2013). Além disso, Teixeira et al. (2014) demonstraram que a administração de elementos traço injetáveis permite um *status* consistente de minerais enquanto auxilia a resposta antioxidante em condições de estresse.

Nas misturas parenterais muitos tipos de interações e complexos podem coexistir, e nessas condições podem ocorrer interações o que sugere cuidado na administração parenteral de medicações contendo múltiplos constituintes.

6.4 CONCLUSÕES

No mercado brasileiro há uma grande quantidade de produtos veterinários contendo ferro indicados para tratamento de anemias em bovinos, sem especificação das causas em que são indicados.

As doses recomendadas são ineficazes ou excessivas e, em geral, as especificações da bula não permitem identificar a quantidade de princípio-ativo que está disponível na dose recomendada.

A dose total do tratamento é variável em função do número de aplicações e intervalos sugeridos e a falta de informações claras e precisas pode indizar ao erro de doses e intervalos de aplicação.

Muitos produtos são indicados em situações em que não são recomendados, a exemplo do uso do ferro para o tratamento de animais com anemias parasitárias, especialmente hemoparasitoses.

Muitos medicamentos remetem ao uso de um produto específico como cobalto e ferro, o que nem sempre está de acordo com a composição indicada na bula.

Em função dos elevados níveis de ferro registrados em amostras de solos e pastagens no Brasil, a toxicidade do ferro com o uso de produtos indicados para aplicação parenteral é provável e a suplementação é arriscada.

As informações contidas nas bulas dos produtos veterinários destinados ao tratamento de anemias devem ser revisadas, sendo necessário que as autoridades em saúde dispensem mais atenção aos produtos comercializados.

6.5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBA, Y. Clinical management and gross pathological findings of a severe anaplasmosis in a dairy cow. **Journal of Advanced Veterinary and Animal Research**, v.3, n.2, p.195-199, 2016.
- AGNOLIN, C.A. Eficácia do óleo de citronela [*Cymbopogon nardus* (L.) Rendle] no controle de ectoparasitas de bovinos. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.12, n.4, p.482-487, 2010.
- AKTAS, M.; ÖZÜBEK, S. Outbreak of anaplasmosis associated with novel genetic variants of *Anaplasma marginale* in a dairycattle. **Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases**, v.54, p.20-26, 2017.
- ANJOS, B.L. Intoxicação aguda por samambaia (*Pteridium aquilinum*) em bovinos na Região Central do Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.28, n.10, p.501-507, 2008.
- ANJOS, B.L. Intoxicação experimental aguda por samambaia (*Pteridium aquilinum*) em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.29, n.9, p.753-766, 2009.
- AQUINO NETO, H.M.; FREITAS, M.D.; SANCHES, I.X.B. Considerações sobre intoxicação crônica por cobre em ovinos. **Revista Colombiana de Ciência Animal**, v.7, n.1, p.98-107, 2014.
- ATYABI, N.; GHARAGOZLOO, F.; NASSIRI, S.M. A necessidade de suplementação de ferro para o desenvolvimento normal de bezerros lactentes criados comercialmente. **Comparative Clinical Pathology**, v.15, p.165–168, 2006.
- BALARAJAN, Y. Anaemia in low-income and middle-income countries. **Lancet**, v.17, p.398. 2011.
- BATISTA, J.S. Aspectos clínicos, epidemiológicos e patológicos da infecção natural em bovinos por *Trypanosoma vivax* na Paraíba, Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.28, n.1, p.63-69, 2008.
- BATISTA, J.S. Infecção experimental por *Trypanosoma vivax* em ovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.26, n.1, p.31-37, 2006.
- BAUER, N. Evaluation of the automated hematology analyzer Sysmex XT-2000iV™ compared to the ADVIA® 2120 for its use in dogs, cats, and horses: Part I - Precision, linearity, and accuracy of complete blood cell count. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v.23, n.6, p.1168-1180, 2011.
- BECKER, M.; MORITZ, A.; GIGER, U. Comparative clinical study of canine and feline total blood cell count results with seven in-clinic and two commercial laboratory hematology analyzers. **Veterinary Clinical Pathology**, v.37, n.4, p.373-384, 2009.
- BENESI, F.J.. Occurrence of anemia in Holstein calves in the first month after birth. **Sêmima: Ciências Agrárias**, v.40, n.3, p.1139-1144, 2019.
- BERCHTOLD, J. Treatment of calf diarrhea: intravenous fluid therapy. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v.25, n.1, p.73-99, 2009.
- BERNARDO, F.D. Alterações hematológicas e bioquímicas causadas por *Anaplasma marginale* em bovinos com aptidão leiteira da região Sudoeste do Paraná. **Revista Brasileira de Ciências Veterinárias**, v.23, n.3-4, p.152-156, 2016.

- BIANCHIN, I.; KOLLER, W.W.; DETMANN, E. Sazonalidade de *Haematobia irritans* no Brasil Central. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.26, n.2, p.79-86, 2006.
- BORGES, F.A. Multispecies resistance of cattle gastrointestinal nematodes to long-acting avermectin formulations in Mato Grosso do Sul. **Veterinary Parasitology**, v.15;212, n.3-4, p.299-302, 2015.
- BREM, J.J.; ROUX, J.P. Aspectos clinico-hematologicos de la molibdenosis experimental en bovinos, con y sin tratamiento parenteral de cobre. **Veterinaria Argentina**, v.8, n.71, p.38-48, 1991.
- BRITO, L.G. **Transmissão congênita de Babesia bovis e Anaplasma marginale na epidemiologia da tristeza parasitária bovina**. Embrapa Amazônia Oriental, Circular Técnica 48. Belém: Embrapa. 2019.
- BRITO, L.G. Anaplasma marginale infection in cattle from south-western Amazonia. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.30, n.3, p.249-254, 2010.
- BULLEN, S. L.Anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of dairy cattle in the Macalister Irrigation District of Victoria. **Australian Veterinary Journal**, v.94, p.35– 41, 2016.
- CADIOLI, F.A. First report of Trypanosoma vivax outbreak in dairy cattle in São Paulo state, Brazil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v.21, n.2, p.118-124, 2012.
- CHAPARRO, C.M.; PARMINDER, S.S. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.1450, n.1, p.15-31, 2019.
- CHAWLA, R.; GOSWAMI, B.; TAYAL, D.; MALLIKA, V. Identification of the Types of Preanalytical Errors in the Clinical Chemistry Laboratory: 1-Year Study at G.B. Pant Hospital. **Science**. v. 41, n. 2, p. 89- 92, 2010.
- COLE, D.J.; ROUSSEL, A.J.; WHITNEY, M.S. Interpreting a bovine CBC: Collecting a sample and evaluating the erythron. **Veterinary Medicine**, v.92, p.460-468, 1997.
- COLES, E.H. **Veterinary clinical pathology**. 3ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1986. 566p.
- COSTA, V.C. Parasitological and clinical-pathological findings in twelve outbreaks of acute trypanosomiasis in dairy cattle in Rio de Janeiro state, Brazil **Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports**, v.22, p.1004-1066, 2020.
- COUTO, C.G. **Hematologia**. In: NELSON e COUTO. Medicina Interna de Pequenos Animais. 4ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010, p.1470
- DANILCHUK, B.; LECLAIR, S.J. Hemolytic Anemia Accelerated by Babesia spp. Infection in Splenectomized Patient. **Clinical Laboratory Science**, v.25, n.4, p.294-298, 2012.
- DE U.K.; DEY, S.; BANERJEE, P.S.; SAHOO, M. Correlations among Anaplasma marginale parasitemia and markers of oxidative stress in crossbred calves. **Tropical Animal Health**, v. 44, n. 3, p. 385-388, 2012.
- DIAZ, M.A. Frequency of cattle farms with ivermectin resistant gastrointestinal nematodes in Veracruz, Mexico. **Veterinary Parasitology**, v.212, p.439– 444, 2015.
- ELSOHABY, I. Using serum and plasma samples to assess failure of transfer of passive immunity in dairy calves. **Journal of Dairy Science**, v.102, n.1, p.567-577, 2019.

FAILACE R. **Hemograma: Manual de interpretação**. 6ª ed. Artmed. 2015.

FELDMAN, B.F.; ZINKL, J.G.; JAIN, N.C. **Veterinary hematology**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p.1344, 2000

FERREIRA, T.A.A. **Diagnóstico molecular e taxas de infecção de *Anaplasma marginale* e *Babesia bovis* em rebanhos bovídeos e artrópodes parasitas na Amazônia**. Dissertação de Mestrado em Biotecnologia Aplicada a Agropecuária. Belém: Universidade Federal Rural da Amazônia. 2019. 45f. Disponível em: [http://repositorio.ufra.edu.br/jspui/handle/123456789/883#:~:text=espec%C3%ADfco%20de%20A.-,marginale%20e%20B.,%25%20\(13%2F16\)](http://repositorio.ufra.edu.br/jspui/handle/123456789/883#:~:text=espec%C3%ADfco%20de%20A.-,marginale%20e%20B.,%25%20(13%2F16).). Acesso em jan. 2022.

FLAIBAN, K.K.M.C.; BALARIN, M.R.S. Estudo comparativo entre a amplitude de variação dos eritrócitos (RDW - Red Blood Cell Distribution Width) e o Volume Globular (VG), Volume Globular Médio (VGM) e a presença de anisocitose em extensão sanguínea em cães. **Sêmia, Ciências Agrárias**, v.25, p.125-130, 2004.

GABRIEL, A.L. Aspectos clínico-hematológicos e lesões vesicais na intoxicação crônica espontânea por *Pteridium aquilinum* em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.29, n.7, p.515-525, 2009.

GARTNER, L.P.; HIATT, J.L. **Tratado de histologia**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabra Koogan, 2007. p.228-233.

GAVA, A. Intoxicação espontânea e experimental por *Brachiaria radicans* (tanner-grass) em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.30, n.3, p.255-259, 2010.

GOFF, W.L. The innate immune response in calves to *R. (B.) microplus* tick transmitted *B. bovis* involves type-1 cytokine induction and NK-like cells in the spleen. **Parasite Immunology**, v.25, p.185-188, 2003.

GONÇALVES, M.R. **Causas de anemias em bovinos**. 2016. Disponível em: <http://folhaagricola.com.br/artigo/causas-de-anemias-em-bovinos-1>. Acesso em: jan. 2022.

GONZÁLEZ, F.H.D. O perfil metabólico no estudo de doenças da produção em vacas leiteiras. **Arquivos da Faculdade de Veterinária da UFRGS**, v.25, p.13-33, 1997.

GREATOREX J. C. Observations on the Haematology of Calves and Various Breeds of Adult. Cairy Cattle. **British Veterinary Association**, v.113, n.29, p.65, 1997.

GREBERT, M. Validation of the Sysmex XN-V hematology analyzer for canine specimens. **Veterinary Clinical Pathology**, v.50, n.2, p.184-197, 2021.

GRIS, A. Estudo Retrospectivo dos Diagnósticos de Tristeza Parasitária Bovina no Oeste Catarinense. **Boletim de Diagnóstico do Laboratório de Patologia Veterinária**, v.1, n.1, p.53-59, 2016.

GRISI, L. Reassessment of the potential economic impact of cattle parasites in Brazil. **Brazilian Journal of Veterinary Parasitology**, v. 23, n. 2, p. 150-156, 2014.

GRISI, L.L. Impacto econômico das principais ectoparasitoses em bovinos no Brasil. **A Hora Veterinária**, v.21, n.125, p.8-10, 2002.

HAMMON, H.M. Review: Importance of colostrum supply and milk feeding intensity on gastrointestinal and systemic development in calves. **Animal**, v.14, S1, p. S133-S143, 2020.

HARVEY, J.W. **Veterinary Hematology: A Diagnostic Guide and Color Atlas**. 1st Editio ed. St. Louis Missouri, USA.: [s.n.], 2012.

- HAY, G. Iron status in a group of Norwegian children aged 6-24 months. **Acta Paediatric** v.93, p.592-598, 2004.
- HIBBARD, R.P.; NEAL, D.C. Some observations on the blood of dairy cows in tick-infested regions. **Journal of the Infectious Diseases**, v.9, p.324-342, 1911.
- HILLESHEIM, L.O.; FREITAS, F.L.C. Ocorrência de eimeriose em bezerros criados em propriedades de agricultura familiar. **Ciência Animal Brasileira**, v.17, n.3, p.472-481, 2016.
- HODGES, J.; CHRISTOPHER, M. Diagnostic accuracy of using erythrocyte indices and polychromasia to identify regenerative anemia in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.238, p.1352-1458. 2011.
- HOLMAN, H. H. Changes Associated with Age in the blood Picture of Calves and Heifers. **British Veterinary Journal**, v.112, n.3, p.91-104, 1991.
- HOLSBACK, L. Resistance of *Haemonchus*, *Cooperia*, *Trichostrongylus*, and *Oesophagostomum* to ivermectin in dairy cattle in Paraná. **Sêmima: Ciências Agrárias**, v.36, n.3, p.2031-2036, 2015.
- HUBER, K. Invited review: resource allocation mismatch as pathway to disproportionate growth in farm animals—prerequisite for a disturbed health. **Animal**, v.12, p.528–536, 2018.
- JAIN, N.C. **Essentials of Veterinary Hematology**. Philadelphia, Lea &Febiger, 1993.
- JOERLING, J.; DOLL, K. Monitoring of iron deficiency in calves by determination of serum ferritin in comparison with serum iron: A preliminary study. **Open Veterinary Journal**, v.9, n.2, p.177–184, 2019.
- JOHNSTON, L.A.Y.; HAYDOCK, K.P. The effect of cattle tick (*Boophilus microplus*) on production of Brahman-cross and British-breed cattle in northern Australia. **Australian Veterinary Journal**, v.45, n.4, p.175-9, 1969.
- JULIANO, R.S. Soroepidemiologia da babesiose em rebanho de bovinos da raça Curraleiro. **Ciência Rural**, v.37, n.5, p.1387-1392, 2007.
- JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 11.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p.275-279.
- KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 6th Editio ed. San Diego, California: Elsevier Inc, 2008.
- KATSOGIANNOU, E. Diagnostic approach of anemia in ruminants. **Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society**, v.69, n.3, p.1033-1046, 2018.
- KERTZ, A.F. A 100-year review: calf nutrition and management. **Journal of Dairy Science**, v.100, p.10151-10172, 2017.
- KOCAN, K.M. The natural history of *Anaplasma marginale*. **Veterinary Parasitology**, v.167, n.2-4, p.95-107, 2010.
- KOHAYAGAWA A. **Aspectos laboratoriais e testes de imunofluorescência indireta (IFI) para *Babesia bovis*, *Babesia bigemina* e *Anaplasma marginale* em bezerros da raça Holandesa (*Bos taurus*) Preta e Branca naturalmente infectados por babesiose e anaplasmose**. Tese de Livre Docência, FMVZ, Unesp-Botucatu, SP. 1993. 140p.
- KUME, S.; TANABE, S. Effect of parity on colostrum mineral concentrations of Holstein cows and value of colostrums as a mineral source for newborn calves. **Journal of Dairy Science**, v.76, n.6, p.1654-1660, 1993.

- LATIMER, K. S.; MAHAFFEY E. A.; PRASSE K. W. **Duncan and Prasse's Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Pathology**. 4ª ed.; Wiley. p.28-29/37-43, 2003.
- LEHNER, J.; GREVE, B.; CASSENS, U. Automation in hematology. **Transfusion Medicine and Hemotherapy**, v.34, p.328-339, 2007.
- LLORENS, Y.G. Eficacia anti-helmíntica del Labiomec® (Ivermectina 1%) em rebanhos bovinos de Camagüey. **Revista Salud Animal**, v.36, p.58-61, 2014.
- LOPES, S.T.P. *Trypanosoma vivax* in Dairy Cattle. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.46, n.1, p.287, 2017.
- MAFRA, C.L.; PATARROYO, J.H.; SILVA, S.S. *Babesia bovis*: infectivity of an attenuated strain of Brazilian origin for the tick vector, *Boophilus microplus*. **Veterinary Parasitology**, v. 52, n. 1-2, p. 139-143, 1994.
- MANGOLD, A.J. Efectos clínicos de *Babesia bigemina* vacunal o patógena en novillos Holando Argentino. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v.73, n.1, p.43-45, 1992.
- MARQUES, A.P.L. Perfil mineral de bovinos na região do Médio Paraíba, Rio de Janeiro, Brasil. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**, v.35, n. 4, p.311-317, 2013.
- MARQUES, A.P.L. Deficiência de cobre condicionada a altos teores de zinco, manganês e ferro na região do Médio Paraíba, RJ, Brasil. **Semina: Ciências Agrárias**, v.34, n.3, p.1293-1300, 2013.
- MARTINI-SANTOS, B.J. Surto de intoxicação aguda por *Pteridium arachnoideum* (Kaulf.) em bovinos. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v.32, n.2, p.92-96, 2010.
- McDOWELL, L.R. **Minerais para ruminantes sob pastejo em regiões tropicais, enfatizando o Brasil**. 3 ed.; University of Florida, 1999. 92p.
- MCFADDEN, A.M. An outbreak of haemolytic anaemia associated with infection of *Theileria orientalis* in naive cattle. **New Zealand Veterinary Journal**, v.59, n.2, p.79-85, 2011.
- MENDONÇA, C.L. Avaliação clínica e hematológica em bezerros Nelore infectados experimentalmente com isolados de *Babesia bigemina* das regiões Sudeste, Nordeste e Norte do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.23, n.2, p.52-60, 2003.
- MENÉNDEZ, A.M. Relación entre las cantidades de cobre y zinc administradas a pacientes graves con nutrición parenteral total y los niveles de cobre y zinc en plasma y eritrocitos. **Nutrición Hospitalaria**, v. 23, n. 4, p. 373-82, 2008.
- MEYER, D.J.; COLES, E.H.; RICH, L.J. **Medicina de laboratório veterinário - interpretação e diagnóstico**. São Paulo: Roca, 1995. 308p.
- MOOSAVIAN, H.R.; MOHRI, M.; SEIFI, H.A. Effects of parenteral over-supplementation of vitamin A and iron on hematology, iron biochemistry, weight gain, and health of neonatal dairy calves. **Food and Chemical Toxicology**, v.48, p.1316-1320, 2010.
- MORAES, S.S.; TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J. Deficiências e desequilíbrios de microelementos em bovinos e ovinos em algumas regiões do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.19, n.1, p.19-33, 1999.
- MOTTA, D.R.P.; RABELO, M.S. A influência da Acreditação ou Certificação na escolha do paciente pelo Laboratório de Análises Clínicas. **Revista Eletrônica Saúde e Ciência**, v.3, n.2, p.62-73, 2013.
- MULLER, J. **Dehydration as a risk factor for calf mortality in northern Australia**. Masters thesis, University of Queensland. 2017.

- NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina Interna de Pequenos Animales**. 2 ed. Ed. Interamericana, Buenos Aires, 2003.
- NOGUEIRA, R.M.B; ANDRADE, S.F. **Manual de Toxicologia Veterinária**. São Paulo - SP: Roca, 2011.
- NORRIS, J.H.; CHAMBERLIN, W.E. A Chemical and Histological Investigation in Victoria (Austrália) of the blood of cattle and sheep. **Australia: Experimental Biology and Medicine Science**, v.285, n.6, 1985.
- O'KELLY, J.C.; KENNEDY, P.M. Metabolic changes in cattle due to the specific effect of the tick, *Boophilus microplus*. **British Journal of Nutrition**, v.45, p.557-566, 1981.
- PANDEY, N.N.; MISHRA, S.S. Studies on the haematological changes and blood glucose level in *Babesia bigemina* infection in indigenous cow calves. **Indian Veterinary Journal**, v.54, p.880-883, 1977.
- PESSOA, G.A. Intoxicação crônica por *Pteridium arachnoideum* em bovinos no nordeste do estado do Rio Grande do Sul, Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Veterinárias**, v.26, n.1, p.12-16, 2019.
- PIMENTEL NETO, M.; RIBEIRO, M.C.; FONSECA, A.H. Distribuição sazonal e longevidade das larvas infestantes de nematódeos gastrintestinais de bovinos em pastagens na Baixada Fluminense, Rio de Janeiro. **Revista Brasileira de Ciências Veterinárias**, v.7, p.37-41, 2000.
- PIMENTEL-NETO, M.; FONSECA, A.H. Epidemiology of pulmonary and gastrointestinal helminthoses in calves in the lowland of the state of Rio de Janeiro. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.22, n.4, p.148-152, 2002.
- PLEBANI, M.; PIVA, E. Medical errors: pre- analytical issue in patient safety. **Journal of Medical Biochemistry**, v.29, n.4, p.310- 314, 2010. RALEISH, R.J.; WALLACE, J.P.
- RAMIN, A.G. Avaliação de anemia em bezerros de até 4 meses de idade em rebanhos leiteiros Holstein. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 7, n. 1, p. 87-92, 2012
- .RENAUD, D. Validation of methods for practically evaluating failed passive transfer of immunity in calves arriving at a veal facility. **Journal of Dairy Science**, v.101, n.10, p.9516-9520, 2018.
- RENGIFO, S.A.. Hemograma e bioquímica sérica auxiliar em bezerros mestiços neonatos e ocorrência de enfermidades. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.62, n.4, p.993-997, 2010.
- RIOND, B. Performance evaluation of the Sysmex pocH-100iV Diff hematology analyzer for analysis of canine, feline, equine, and bovine blood. **Veterinary Clinical Pathology**, v.40, n.4, p.484-495, 2011.
- RIZZOLI, F.W.; FAGLIARI, J.J.; SILVA, D.G. Teores séricos de cálcio, fósforo, magnésio e ferro de bezerros recém-nascidos que mamam colostro diretamente na vaca ou em mamadeira. **Ars Veterinary**, v.22, p.4-8, 2006.
- SANTOS, G. B. **Estudo epidemiológico da tristeza parasitária bovina em rebanhos dos municípios de Petrolina e Ouricuri, estado de Pernambuco**. Dissertação de Mestrado em Ciência Animal. Petrolina: Universidade Federal Vale do São Francisco. 2013.
- SCHALM, O.W.; JAIN, N.C.; CARROLL, E.J. **Veterinary hematology**. 6.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 2010. 1232 p.

- SCHALM, O.W.; JAIN, N.C.; CARROLL, E.J. **Veterinary hematology**. 3.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1975. p. 122-143.
- SCHREIR, S.L. **Approach to the Adult Patient with Anemia Mentzer WC**, Ed. Waltham, MA: UpToDate Inc. 2018. Disponível em: <https://somepomed.org/articulos/contents/mobipreview.htm?33/12/33985> . Acessado em 14 fev. 2022.
- SENIV, L. Análise da temperatura, do tempo e da relação sangue/ anticoagulante no hemograma. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v.49, n.2, p.181-188, 2017.
- SOUZA, J.C.P. Soroprevalência de *Anaplasma marginale* em bovinos na mesorregião Norte Fluminense. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.20, n.3, p.97-101, 2000.
- SOUZA, M.V.; GRAÇA, D.L. Intoxicação crônica por *Pteridium aquilinum* (L) Kuhn (Polypodiaceae) em bovinos. **Ciência Rural**, v. 23, n. 2, p.203-207, 1993.
- STOCKHAM, S.L.; SCOTT, M.A. **Fundamentos de patologia clínica veterinária**, 2ª edição, 2011.
- TAYLOR, M.A.; COOP, R.L.; WALL, R.L. **Parasitologia Veterinária**. 4 ed, São Paulo, Guanabara Koogan, 2017, p.1052.
- TEBALDI, F.L.H. Composição mineral das pastagens das regiões Norte e Noroeste do estado do Rio de Janeiro. 2. Manganês, Ferro, Zinco, Cobre, Cobalto, Molibdênio e Chumbo. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 29, n. 2, p. 616-629, 2000.
- TENNANT, B.; HARROLD, D.; KANEKO, J.J. Hematology of the neonatal calf.III.Frequency of congenital iron deficiency anemia. **Cornell Veterinarian**, v.65, n.4, p.543-556, 1975.
- THORNTON, J.R.; ENGLISH, P.B. Body water of calves: changes in distribution with diarrhoea. **British Veterinary Journal**, v.134, n.5, p.445-453, 1978.
- THRALL, M.A. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2.ed. Roca, São Paulo, 2015.678p.
- TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J. Diseases caused by mineral deficiencies in cattle raised under range conditions in Brazil, a review. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 8, p. 1-6, 1971.
- TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J.; MORAES, S.S. Situação atual e perspectivas da investigação sobre nutrição mineral em bovinos no Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 8, n.1/2, p. 1-16, 1988.
- TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P.V. Deficiências minerais em animais de fazenda, principalmente bovinos em regime de campo. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.20, n.3, p.127-138, 2000.
- TOKARNIA, C.H.; *et al.* **Deficiências minerais em animais de produção**. Helianthus, Rio de Janeiro, 191 p, 2010.
- TONGSON, M.S.; BALEDIATA, E. Epidemiology of bovine parasitic gastroenteritis. **Veterinary Medicine**, v.11, p.63-72, 1972.
- TURRUELLA, Y.F.; POMPA, G.Y.; RODRÍGUEZ, E.T. Anaplasmosis en bovinos de la raza Siboney de Cuba, infectados con (*Boophilus*) *microplus* (Revisión). **Revista Granmense De Desarrollo Local**, v.4, p.469-477, 2020.
- TVEDTEN, H. **Laboratory and clinical diagnosis of anemia**. In: SCHALM'S **VETERINARY HEMATOLOGY**. 6.ed. Iowa: Wiley-Blackwell, 2010. p.152-161

- URQUHART, G.M.; ARMOUR, J.; DUNCAN, J.L.; DUNN, A.M.; JENNINGS, F.W. **Parasitologia Veterinária**, 2ª ed.; Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p.77-79.
- VAN SOEST, P.J.; ROBERTSON, J.D.; LEWIS, B.A. Methods for dietary fiber, neutral detergent fiber, nonstarch polysaccharides in relation to animal nutrition. **Journal of Dairy Science**, v.74, p.3583- 3597, 1991.
- WALLER, P.J. Sustainable nematode parasite control strategies for ruminant livestock by grazing management and biological control. **Animal Feed Science and Technology**, v.126, n.3-4, p.277-289, 2005.
- WEISS, G.; GANZ, T.; GOODNOUGH, LT. Anemia of inflammation. **Blood**, v.133, n.1, p.40-50, 2019.
- WICKRAMASINGHE, H.K.J.P.; KRAMER, A.J.; APPUHAMY, J.A.D.R.N. Drinking water intake of newborn dairy calves and its effects on feed intake, growth performance, health status, and nutrient digestibility. **Journal of Dairy Science**, v.102, p.377-387, 2019.
- WILM, J. Technical note: Serum total protein and immunoglobulin G concentrations in neonatal dairy calves over the first 10 days of age. **Journal of Dairy Science**, v.101, n.7, p.6430-6436, 2018.
- YENILMEZ, E.D.; TULI, A. Laboratory Approach to Anemia. Current Topics in Anemia. **Intech Open**, 2017. Disponível em: <https://www.intechopen.com/books/current-topics-in-anemia/laboratory-approach-to-anemia>. Acesso em jan. 2022.
- ZABEL, T.A.; AGUSTO, F.B. Transmission dynamics of bovine anaplasmosis in a Cattle Herd. **Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases**, v.2018, p.1-16. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ipid/2018/4373981/>. Acesso em: jan. 2022.