

## **EFEITO DOS MICROMINERAIS NA ALIMENTAÇÃO DE RUMINANTES**

*(Effect of microminerals on feeding of ruminants)*

Nhayandra Christina Dias Silva<sup>1\*</sup>; Tássia Ludmila Teles Martins<sup>1</sup>;  
Iran Borges<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Campus da Pampulha, Belo Horizonte, MG, CEP: 31.270-901.

### **RESUMO**

Os minerais são divididos em macro e microminerais, em função da quantidade exigida pelo organismo. Os microminerais são minerais requeridos em menores quantidades pelo organismo animal e podem ser citados: o cobalto, cobre, iodo, ferro, manganês, selênio e zinco; embora esse mesmo comitê destacou que outros minerais têm sido indicados como possíveis elementos essenciais. Para que os programas de suplementação mineral dos animais sejam eficientes, deve-se considerar não somente a composição mineral dos alimentos a serem fornecidos, mas as necessidades diárias dos animais, ao longo de todas as fases de sua vida. Entretanto, o foco da maioria dos estudos de nutrição animal é voltado aos assuntos relacionados à energia e proteína. Pouca importância é dada aos minerais, principalmente quando se trata de microminerais. Suprir essa carência é fundamental, para que a pecuária nacional produza dados mais consistentes e voltados para suas reais necessidades. Diante disso, o objetivo deste estudo conhecer o efeito dos microminerais na nutrição de ruminantes, suas funções e deficiências no organismo animal.

**Palavras-chave:** Microminerais, cobalto, cobre, ferro, manganês, zinco

### **ABSTRACT**

The minerals are divided into macro and microminerals depending on the amount required by the organism. Microminerals are minerals required in smaller quantities by the animal body and according NRC (2006) are considered microminerals the cobalt, copper, iodine, iron, manganese, selenium and zinc, although these same committees emphasize that other minerals have been indicated as possible essential elements. For mineral supplementation programs to be efficient, we should be consider not only the mineral composition of the food to be supplied but also to the daily needs of the animals throughout all stages of life. However, the focus of most animal nutrition studies are subjects related to energy and protein and little importance is given to minerals, especially when it comes to microminerals. To supply this lack is fundamental for national livestock production to produce more consistent data that addresses their real needs. Therefore, the objective of this study is to know the effect of microminerals on

\*Endereço para correspondência:  
nhayandra\_dias@yahoo.com.br

ruminant nutrition, their functions and deficiencies in the animal organism.

**Keywords:** cobalt, copper, iron, manganese, zinc

## INTRODUÇÃO

Os minerais são constituintes inorgânicos do corpo animal e encontram-se em quantidades geralmente variadas, em razão do tecido ou órgão analisado, sendo que estão sempre em pequenas proporções nos tecidos corporais, exceto no tecido ósseo, quando comparados às gorduras e proteínas. Podem corresponder a até 4% do peso vivo do animal e têm especificidade de funções muito distintas.

São definidos como essenciais, quando alguma função vital exercida pelo mineral no organismo é comprovada, sendo então divididos em macro e microminerais em função das quantidades exigidas pelo organismo. Segundo o NRC (2006), são considerados microminerais: o cobalto, cobre, iodo, ferro, manganês, selênio e zinco. Esse mesmo comitê, destacou que outros microminerais têm sido indicados como possíveis elementos essenciais, como é o caso do molibdênio, cádmio, flúor, silício, cromo, vanádio, níquel, arsênio e estanho.

Para que os programas de suplementação mineral dos animais sejam eficientes, deve-se considerar não

somente a composição mineral dos alimentos a serem fornecidas, mas principalmente as necessidades diárias dos animais, ao longo de todas as fases de sua vida. Dessa forma, atender as exigências nutricionais de minerais nas dietas minimiza uma série de problemas, resultando em melhorias nos aspectos produtivos, reprodutivos e imunológicos.

Estudos que abordam o efeito e a importância dos minerais na nutrição de ruminantes são escassos e quando se trata de microminerais, são praticamente inexistentes. Assim, os trabalhos que existem na literatura, até então, são em sua maior parte trabalhos antigos, mas que exercem uma grande importância no meio científico e são referências no estudo de minerais. Diante desse contexto, objetivou-se, com este estudo, suprir a carência de informações sobre os microminerais, bem como conhecer o efeito dos microminerais na nutrição de ruminantes, suas funções, deficiências no organismo animal.

## DESENVOLVIMENTO

### Cobalto

Foram os trabalhos pioneiros de Marston (1935), Lines (1935) e Underwood e Filmer (1935), que estabeleceram a função essencial do cobalto (Co) na nutrição dos ruminantes. A maior concentração de Co no corpo animal está presente no fígado e rins e sob a forma da vitamina B<sub>12</sub>, uma vez que este micromineral é um componente essencial na composição da vitamina B<sub>12</sub>, conhecida como cianocobalamina.

Ray *et al.* (1948) postularam sobre a possibilidade de uma ação benéfica do Co, para a síntese das vitaminas do complexo B no rúmen, destacando que os micro-organismos ruminais são capazes de sintetizar esta vitamina; mas, para isso, os ruminantes necessitam de Co na dieta. Diferentemente dos outros complexos de vitaminas B, a vitamina B<sub>12</sub> é sintetizada quase exclusivamente por bactérias 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). Porém, os micro-organismos ruminais utilizavam o Co da dieta, também, para a síntese de outras moléculas, os análogos, correlacionados com a cianocobalamina,

mas sem atividade para o animal (DRYDEN e HARTMAN, 1971). O aumento do Co dietético levou a crescentes produções destes análogos no rúmen (KAWASHIMA *et al.*, 1997).

Girard *et al.* (2009) calcularam a síntese da vitamina B<sub>12</sub> em vacas canuladas e relataram que uma suplementação de 500mg da vitamina B<sub>12</sub> aumentou a síntese de cianocobalamina; no entanto, a vitamina B<sub>12</sub> representou somente 38% do total de corrinóides (análogos da vitamina B<sub>12</sub>) produzidos no rúmen. Além disso, o consumo médio diário de Co foi de 50mg, mas apenas 11% deste foi utilizado para a síntese total de corrinóides, dos quais apenas 4% foram incorporados na cianocobalamina. Smith e Marston (1970) relataram, em ovelhas, que a eficiência de produção de cianocobalamina, a partir do Co, diminuiu, à medida em que aumentava a suplementação de Co na dieta: de 15% da dieta não suplementada com Co para 3% com a dieta suplementada (1mg Co/dia).

A deficiência de Co apresentou, como principal sinal clínico, uma falta de apetite. Com uma menor ingestão de alimento, ocorreu perda de peso e diminuição da produção. Outra consequência indireta da carência de Co é uma anemia. Os sinais clínicos de deficiência de Co estariam associados a desordens que ocorrem no fígado, sendo

esse o órgão de maior estoque de vitamina B<sub>12</sub>. Abou-Zeina *et al.* (2008), trabalhando com cordeiros alimentados com uma dieta deficiente em Co, relataram redução de apetite, diminuição na ingestão de alimentos, ocasionando perda de peso nos animais. Observaram, também, queda nos teores da vitamina B<sub>12</sub> circulante e alterações no hemograma resultantes da anemia, outro sintoma muito encontrado em animais com carência em Co. Com relação aos ácidos graxos voláteis, esses autores relataram diminuição nas concentrações de ácido propiônico e a histopatologia do fígado revelou ocorrência de degeneração gordurosa.

Esses achados acima já haviam sido reportados por Ray *et al.* (1948), que trabalhando com cordeiros suplementados, ou não, com Co, encontraram 37,6% de gordura no fígado seco de animais sem suplementação, indicando uma degeneração gordurosa, que ocorre em animais deficientes em Co. A degeneração gordurosa revelada pela histopatologia indica que os hepatócitos estavam sofrendo de apoptose. Com isso, o fígado teve suas funções metabólicas diminuídas. Uma explicação para a perda de apetite e alterações no hemograma de animais com carência de Co pode estar relacionada, portanto, com tais alterações.

Outras consequências associadas à deficiência de Co no metabolismo da vitamina B<sub>12</sub> atuando como cofator estão relacionadas às atividades de duas enzimas muito importantes: a metil malonil-CoA mutase e a metionina sintase. A primeira catalisa a conversão de metil malonil-CoA para succinil CoA, durante o metabolismo de propionato, a segunda participa na síntese de metionina. Segundo Kennedy *et al.* (1996), a deficiência de Co foi responsável por aumentar as concentrações do succinato no rúmen, alterando, portanto, o metabolismo energético no organismo animal. A metionina sintase catalisa a transferência de grupos metil do 5-metil ácido tetraidrofólico para homocisteína, formando a metionina, outro aminoácido essencial. Uma inibição da metionina sintase elevou a concentração plasmática de homocisteína. O *status* de Co nos ruminantes pode ser dosado por mensuração direta no sangue ou pela concentração de vitamina B<sub>12</sub> nos tecidos. O acúmulo de metabólitos na urina e sangue, associados com a deficiência de vitamina B<sub>12</sub> puderam ser monitorados. Entre estes, estiveram o ácido metilmolônico e a homocisteína (STANGL *et al.*, 2000; FURLONG *et al.*, 2010). O ácido, primeiro se acumula no organismo, quando a metil malonil CoA

falhou em converter o succinato, indicando deficiência de vitamina B<sub>12</sub> (STANGL *et al.*, 2000). As concentrações de Co puderam ser medidas no soro ou nos tecidos. O fígado foi o tecido de escolha, porque entre os tecidos do corpo é o que possui a maior concentração de Co, além de ser o órgão-estoque de vitamina B<sub>12</sub>.

As pastagens de algumas regiões seriam deficientes em Co, principalmente em regiões em que predominam solos arenosos, pelas condições alcalinas de solo ou pelo excesso de manganês (Mn), causando diminuição da absorção do elemento pelas plantas. Grãos, foram, em sua maioria, deficientes em Co. No geral, dietas compostas por fibras tendiam a promover maiores produções de cianocobalamina e aquelas mais concentradas tendiam a reduzir sua produção e de outros análogos da vitamina B<sub>12</sub> (ROTHERY *et al.*, 1952). Moraes *et al.* (1999) diagnosticaram deficiência de Co em bovinos de alguns municípios dos estados do Mato Grosso, Roraima, Amazonas, São Paulo, Rio de Janeiro e no nordeste de Minas Gerais. Baixas concentrações de Co também foram encontrados em bovinos, afetados pela "doença do peito inchado", de etiologia ainda não esclarecida, que ocorria no leste de Santa Catarina.

## Cobre

O cobre (Cu) desempenha importantes funções no organismo, participando como componente de diversas enzimas, como citocromo-oxidase, lisil-oxidase, elastina, ceruloplasmina, tirosinase, superóxido-dismutase, entre outras. A citocromo-oxidase seria necessária ao transporte de elétrons, durante a respiração aeróbica, criando as condições necessárias para a formação de ATP na mitocôndria, enquanto que a lisil-oxidase catalisaria formação de colágenos nos ossos e da elastina na parede arterial (FRIEDEN, 1970).

A ceruloplasmina seria uma metaloenzima, associada à homeostase do Cu e ferro (Fe) (BLAKLEY E HAMILTON, 1985). Ela seria responsável por converter o Fe estocado no fígado, da forma ferrosa (Fe<sup>2+</sup>) para a forma férrica (Fe<sup>3+</sup>), permitindo sua incorporação à molécula de hemoglobina (WILLIAMS *et al.*, 1983). A tirosinase seria importante na formação da melanina. A superóxido dismutase estaria envolvida no metabolismo dos lipídeos e atuaria contra o estresse oxidativo (BLAKLEY e HAMILTON, 1985).

O cobre (Cu) é, provavelmente, o mineral que mais exige cuidado na suplementação para ovinos, isso porque



essa espécie é extremamente susceptível à toxicidade por este microelemento. Já, para bovinos, é possível fornecer concentrações de Cu entre 50 a 100 ppm, dependendo da raça e do nível de ingestão de alimento. Ao contrário, os ovinos podem desenvolver quadros de toxicidade com concentrações na dieta menores do que 10 ppm (CHURCH e POND, 1988).

Bremner (1970) avaliou a absorção de Cu no trato gastrointestinal de ovelhas e observou que a absorção do mineral no rúmen foi baixa. Relatou a existência de uma relação desse nutriente com o material microbiano do rúmen e que, ao chegar no abomaso, ocorreria uma redução na solubilidade do Cu. Ivan e Veira (1981) também relataram diminuição da solubilidade de Cu no rúmen (de 23% para 15%), com teores crescentes de proteína na dieta. Resultado semelhante foi obtido para a solubilidade do Cu no abomaso, onde esse elemento também foi menos solúvel. Ward (1978) postulou que grandes concentrações de proteína degradável ou solúvel no rúmen são responsáveis pela formação de complexos insolúveis, durante fermentação no rúmen, resultando em baixa absorção e solubilidade do Cu. No caso do trabalho de Ivan e Veira (1980), citado acima, grande parte da proteína da dieta era caseína e o volumoso era

silagem fresca. É possível que essas fontes proteicas ofertadas tenham sido altamente solúveis e, com isso, a hipótese de Ward (1978) tenha sido substantiada.

O órgão-estoque de Cu nos ovinos é o fígado e, de acordo com Saylor *et al.* (1980), mais da metade do Cu encontrado no citosol dos hepatócitos, nessa espécie, estaria associado às metalotioneínas (MT). Essa situação é encontrada mesmo naquelas ovelhas alimentadas com baixos níveis de Cu. Segundo Bremner e Beattie (1990), as MT são proteínas produzidas em vários tecidos, além do fígado e têm sua síntese estimulada por metais, como cádmio (Cd), zinco (Zn) e Cu. Uma das funções desempenhada pelas MT é o controle homeostático da absorção e metabolismo do Cu e Zn (BREMNER e BEATTIE, 1990). Aumentos na concentração de Cu estimularam a síntese dessas proteínas, facilitando o controle de Cu no organismo animal.

No entanto, Saylor *et al.* (1980) observaram que aumentos maiores de Cu não estimularam mais a síntese de MT, indicando certa limitação desse sistema. Evans (1973) destacou que a bile é a maior rota de excreção do Cu e propôs que a excreção de Cu pela bile ocorreria pelo sequestro de proteínas, ligadas ao Cu pelos lisossomos. Assim, a limitação das ovelhas em sintetizar MT pode, talvez,

explicar a maior susceptibilidade dessa espécie à intoxicação cúprica. Isso, porque a quantidade de MT disponível para sequestro pelos lisossomos também será limitada, acumulando progressivamente o Cu no fígado. Durante essa fase o animal é assintomático; porém, quando há saturação do mineral nos hepatócitos, esses se rompem, liberando lisossomos e Cu livre. Este último possui grande tendência a ficar bivalente, interagindo com outras substâncias em reações oxidativas. Pela colocação de Ortolani *et al.* (2003) verificou-se que, em sistemas biológicos, o Cu deveria estar combinado a uma proteína ou a outros compostos e nunca poderia ficar livre; pois, neste estado, pode provocar danos oxidativos às células, caracterizados por um estado de crise hemolítica em que o animal se encontraria.

Casos crônicos de intoxicação por Cu poderiam surgir de ingestões excessivas do citado mineral, baixas ingestões de molibdênio (Mo) e como consequência de danos ao fígado, causados por hepatotoxinas, como pirrolizidinas alcalóides (RADOSTITS *et al.*, 2000). Cordeiros participaram de um experimento, que durou 84 dias, no qual foram formados dois grupos experimentais, onde, no primeiro, os animais foram submetidos a uma dieta

que apresentava alta concentração de Cu (3,7mg/d/kg PV) e, no segundo, eles foram submetidos a uma dieta pobre em Cu (0,16 mg/d/kg PV). Depois da exposição dos animais ao Cu, os pesquisadores acompanharam os cordeiros por mais 2,7 anos. Alterações histopatológicas e hematológicas caracterizaram a intoxicação como crônica (HUMANN-ZIEHANK *et al.*, 2001).

Mudanças nas proporções de Cu, Mo e enxofre (S), em dietas ricas em cereais, que são potencialmente pobres em S e Mo (TODD, 1972), poderiam resultar em maior susceptibilidade de ovelhas confinadas à intoxicação cúprica. Casos de intoxicação também poderiam ser decorrentes do uso de rações ou suplementos formulados para bovinos e que são utilizados para ovinos. Ortolani *et al.* (2003) relataram casos de intoxicação crônica por Cu, em um rebanho de ovinos, três meses após o início do arração com feno e ração concentrada para bovinos de leite. Seis animais apresentaram anorexia, icterícia severa, hemoglobinúria e vieram a óbito. As principais alterações histológicas incluíram necrose hepática e nefrose hemoglobinúrica. Acúmulos de Cu foram demonstrados nos hepatócitos e macrófagos, além de níveis elevados de

Cu no soro, fígado e rins de animais afetados e na ração fornecida.

A carência de Cu no organismo dos animais provocou distúrbios relacionados, principalmente, ao sistema nervoso. A Ataxia Enzoótica é a expressão máxima da carência de Cu em cordeiros, até 180 dias de vida, sendo caracterizada pela desmielinização do sistema nervoso central e pelos sintomas de cambaleio dos membros posteriores e, em menor grau, dos anteriores, paralisia flácida ou espástica, incapacidade total de locomoção e morte. A forma congênita é marcada pela destruição da substância branca cerebral e acometida neonatos nos primeiros dias de vida. A forma tardia é caracterizada pelas lesões no tronco encefálico e tratos motores da medula espinhal, com ocorrência após a 3ª semana de vida (UNDERWOOD e SUTTLE, 1999). Nos dois tipos de Ataxia Enzoótica, há depleção de Cu no organismo, tanto da fêmea gestante, como dos neonatos, o que acarretaria mielinização imperfeita do sistema nervoso do recém-nascido, devido à menor atividade da citocromo C oxidase e da produção de fosfolípidos, importantes na síntese da mielina. Quando essa doença é congênita, pode ocasionar problemas no animal, no momento de adquirir o colostro, o animal afetado teria dificuldades de se

movimentar em direção à teta e, até mesmo, de se levantar. A falta do colostro pode piorar ainda mais a situação deste neonato, já acometido pela carência de Cu.

Na suplementação de Cu seria preciso considerar a ação antagonista de minerais, como S e Mo, que atuam interferindo na biodisponibilidade do mesmo. De acordo com DiSilvestro e Cousins (1983) o S e o Mo poderiam interferir no metabolismo do Cu de três maneiras: modificando o transporte normal do Cu (através das membranas celulares), competindo por locais funcionais dentro da célula ou afetando a distribuição normal do Cu entre as organelas celulares.

Altas concentrações de Fe também podem reduzir a absorção de Cu e essa redução parece ser independente da ação dos TMs. Suttle *et al.* (1991) observaram que 800 ppm do óxido férrico ou do sulfato ferroso reduziram a absorção de Cu de 6% para 4% em ovelhas. Humphries *et al.* (1983), trabalhando com bovinos suplementados com Fe, Mo, Fe + Mo e sem suplementação observaram que as concentrações de Cu no fígado para os animais suplementados diminuíram, assim como concentrações séricas de Cu destes animais. A atividade da ceruloplasmina nos animais



suplementados também foi reduzida. Esses resultados indicaram que o aumento do Fe e Mo no organismo pode ter efeito inibitório na utilização do Cu dietético. Contaminação das forragens com solo seria comum em animais à pasto e deve ser considerada como uma causa em potencial, na redução de absorção de Cu devido à ingestão de outros minerais presentes no solo. Suttle *et al.* (1991) relataram que os subprodutos de destilaria apresentam baixa disponibilidade de Cu para ruminantes.

A partir do levantamento feito por Moraes *et al.* (1999), diversos casos de deficiência de Cu foram revelados, em alguns municípios dos estados de Mato Grosso, Amazonas, Maranhão, Rio Grande do Sul, no nordeste de Minas Gerais e na parte sul do Estado do Rio de Janeiro. Baixas concentrações de Cu foram encontradas, também, em bovinos afetados pela doença, conhecida por "ronca", de etiologia ainda não esclarecida, em um município do Mato Grosso do Sul.

#### *Ferro*

Talvez a maior associação feita entre o Fe e o organismo animal fosse sua participação na molécula de hemoglobina, como seu sítio ativo;

permitindo, assim o transporte de oxigênio pelo sangue. No entanto, o Fe é também um componente da citocromo C oxidase, uma enzima que faz parte da cadeia transportadora de elétrons na mitocôndria, associando, portanto, o Fe com a respiração celular e a produção de ATP. Aproximadamente 60 a 70% de Fe no corpo do animal estão no grupo heme das hemoglobinas e das mioglobinas. Isso indicaria que, quando a vida útil das hemácias das ovelhas é terminada, grande parte do Fe deverá ser mobilizado do *pool* (LEHNINGHER *et al.* 2005).

O grupo heme é um grupo prostético, definido como um composto, permanentemente associado com a proteína, contribuindo para a função da mesma. Tal grupo consistiria de um complexo orgânico com estrutura de anel, protoporfirina, na qual o átomo de Fe estaria ligado em seu estado ferroso ( $Fe^{2+}$ ). O Fe precisa estar neste estado, para ligar-se ao oxigênio de maneira reversível; pois o oxigênio não se liga ao estado  $Fe^{3+}$  (férico). O grupo heme é encontrado em proteínas transportadoras de oxigênio, assim como em outras proteínas, como a citocromo, que participa nas reações de oxidação-redução para o transporte de elétrons (LEHNINGHER *et al.* 2005). O Fe também é componente da lactoferrina, uma glicoproteína presente na glândula

mamária, ocorrendo em outras secreções, como saliva e lágrimas. Consideraria-se que a síntese de lactoferrina aconteceria nos tecidos onde essa seria secretada (AISEN e LISTOWSKY, 1980).

O órgão de maior estoque do Fe seria o fígado (20%), podendo ser encontrado no baço, medula óssea e outros tecidos moles. Além disso, 10% de Fe estariam fixados na miosina e actinmiosina no músculo. O Fe estocado no fígado é encontrado sob duas formas: ferritina (solúvel em água) e hemossiderina (insolúvel em água). Underwood e Morgan (1963) foram os primeiros a estudarem os estoques de Fe no fígado de ruminantes. Esses autores observaram que o estoque total de Fe (hemossiderina + ferritina) e a ferritina eram maiores em ovinos, do que em bovinos e, ainda, que isso se repetiria para fêmeas de ambas as espécies, em relação aos machos. Além disso, os pesquisadores relataram que o percentual de saturação de Fe no plasma de ovinos era maior do que de bovinos, indicando que os ovinos eram menos sensíveis a altas concentrações de Fe circulante.

O Fe nunca estaria circulando no organismo como metal livre, ele sempre estaria hidratado ou ligado à proteína (THOMAS, 1970). Para ser transportado pelo sangue, no organismo animal, o Fe necessitaria ligar-se à transferrina, uma

glicoproteína de peso molecular 81000. A absorção de Fe ocorreria no duodeno, sendo mais eficiente quando os estoques estivessem baixos, pois só uma pequena parte do que fosse ingerido pelo animal seria absorvido (THOMAS, 1970).

Com exceção de ruminantes jovens, que cresceriam alimentados com dietas à base de leite e teriam necessidades maiores de Fe, a deficiência de Fe não seria considerada como um problema em ruminantes adultos, com exceção de animais que sofreram grandes perdas de sangue, por doenças diversas ou por parasitismo severo. Animais recém-nascidos com deficiência de Fe nascem, portanto, anêmicos. Essa deficiência pode ser causada por problemas de absorção intestinal de Fe ou por falhas de transferência de Fe pela placenta. Settlemire *et al.* (1964) estudando a anemia por deficiência de Fe em bovinos recém-nascidos, alimentados somente com leite, observaram valores médios de oxihemoglobina (hemoglobina carregada de oxigênio) igual a 7,1g/100mL, sendo que para considerar o animal sem anemia o valor deveria ser maior do que 9,0g/100mL. Além disso, os animais anêmicos tinham pulso mais rápido, que foi considerada uma forma de compensar a distribuição de oxigênio, que estava baixa, por causa da menor concentração de oxihemoglobina.

Segundo McDowell *et al.* (1985) a suplementação de Fe seria menos importante que a de outros microelementos, pois a maioria dos solos tropicais seria ácido, resultando em pastagens com níveis de Fe em excesso aos necessitados pelos animais; à exceção para pastagens localizadas em terrenos arenosos, brancos ou acinzentados. O consumo de solo poderia acabar por suprir quantidades substanciais desse mineral à dieta dos animais em pastejo (SILVA, 2005).

Moraes *et al.* (1999) fizeram um levantamento, a partir de históricos de doenças, possivelmente causadas por deficiências minerais, observações e exames clínicos e histopatológicos; assim como por meio de necropsias dos animais afetados por essas doenças, além de dosagens químicas de microminerais nas amostras coletadas. Depois disso, relataram que os valores de Fe obtidos em grande parte das amostras, em todos os Estados, eram elevados, sobretudo naqueles com baixos valores de Cu. Valores baixos de Fe foram constatados em bovinos afetados pela Hematuria Enzoótica. O Cu e Mo, como componentes de enzimas que medeiam a oxidação e redução de Fe, estariam intimamente envolvidas na utilização de Fe.

Foi demonstrado que a ceruloplasmina funcionaria como uma ferroxidase, convertendo o  $Fe^{2+}$  em  $Fe^{3+}$  e, apesar desse mecanismo não ser a única forma de transformação do Fe, a ceruloplasmina facilitaria a liberação de Fe da ferritina na mucosa intestinal e nos hepatócitos (FRIEDEN, 1970). A principal ferroxidase na mucosa intestinal e no fígado é a xantina-oxidase, que possuiria Mo em sua composição. Esta enzima participaria da captação e liberação do Fe da ferritina na mucosa intestinal, mediando também a liberação do Fe da ferritina no fígado, nos tecidos responsáveis por eritropoiese e na placenta.

A partir desse conhecimento, seria possível entender que existiria uma inter-relação com o Fe, Cu e o Mo. Portanto, quando ocorresse um excesso de Mo sobre o Cu na dieta, sinais de deficiência de Cu iriam surgir e a anemia por deficiência de Fe seria um desses sinais. Ao contrário, se uma dieta rica em Cu e pobre em Mo fosse fornecida, a condição resultante seria uma intoxicação cúprica crônica. Em ambos os casos (de molibdenose e hipercuprose), anemia e crises hemolíticas iriam ocorrer. Assim, seria possível que essas condições causassem interferências no metabolismo do Fe, já que tanto o Cu quanto o Mo influenciariam no transporte e na

liberação de Fe no organismo animal. A toxicidade pelo Fe não seria comum em animais domésticos, provavelmente devido à absorção e captação limitada de Fe quando as ingestões desse fossem altas (mecanismo de proteção).

#### *Manganês*

A importância do manganês (Mn) como um nutriente essencial para plantas e animais foi bem estabelecida por Cotzias (1958). Mas, foi com o trabalho de Bentley e Phillips (1951) que o Mn foi definido como um elemento indispensável para os ruminantes e, assim, iniciou-se uma série de outros experimentos, que demonstravam a necessidade desse microelemento nas rações dos animais. O Mn teria papel crucial em várias enzimas, como as glicosiltransferases (LEACH e HARRIS, 1997). Essas seriam um grupo de enzimas envolvidas no metabolismo dos proteoglicanos - uma ou mais cadeias de glicosaminoglicanos, ligadas covalentemente a uma proteína de membrana - das cartilagens, afetando a biossíntese dos glicosaminoglicanos - polímeros lineares compostos de unidades repetidas de dissacarídeos - e, que no caso da cartilagens, poderiam ser o sulfato de condroitina, ácido hialurônico e os queratan-sulfatos

(LEHNINGHER *et al.*, 2005; LEACH e HARRIS, 1997). O sulfato de condroitina contribuiria para a tensão e força da cartilagem, dos tendões, ligamentos e da parede das artérias (LENINGHER *et al.*, 2005). O papel do Mn na formação da cartilagem o tornaria essencial também no crescimento epifísario, que afetaria diretamente o crescimento longitudinal do osso. Assim, o sinal mais frequente de deficiência por Mn em animais jovens seria uma má formação do esqueleto e encurtamento dos tendões (LEACH e MUENSTER, 1962).

Outra função desempenhada pelo Mn seria a ativação de enzimas piruvato carboxilases, responsáveis por catalisar o primeiro passo da síntese de carboidratos. Esse processo seria responsável pela gliconeogênese e a produção de energia celular, essencial para o desenvolvimento de qualquer tecido. A superóxido-dismutase, associada ao Mn atuaria na remoção de radicais superóxido livres, protegendo os lipídios da oxidação. O Mn seria absorvido no intestino e excretado, principalmente, nas fezes (95 a 98%), via bile (THOMAS, 1970). Assim, como o Fe, o Mn seria transportado no plasma pela transferrina e os receptores de transferrina nos tecidos seriam aqueles que capturariam o Mn para ser utilizado (UNDERWOOD e SUTTLE, 1999). O

Mn seria um elemento muito encontrado nas mitocôndrias, portanto, tecidos que possuíssem maior número de mitocôndrias iriam possuir maiores quantidades de Mn.

Deficiência de Mn compromete o crescimento, podendo causar deformações ósseas. Hansen *et al.* (2006) estudaram os efeitos de dietas com suplementação de Mn no crescimento de novilhas gestantes e no desenvolvimento de seus bezerros. Esses pesquisadores observaram que a concentração de Mn no sangue dos bezerros sem suplementação ao nascimento foi menor que em bezerros suplementados. Esse resultado sugeriu que ruminantes jovens não suplementados tiveram menor disponibilidade de Mn durante o desenvolvimento fetal, do que aqueles que foram suplementados. Lassiter e Morton (1968) avaliaram uma dieta-controle e outra com baixos teores de Mn em cordeiros. Foi observado que as tibias dos cordeiros na dieta com baixo Mn eram menores, do que as dos animais-controle; a força utilizada para quebrar as tibias foi em média de 145kg para os animais com baixa suplementação de Mn, em comparação ao controle, que necessitou de 173kg de força para quebrar o osso. Em cordeiros neonatos de ovelhas deficientes em Mn, os conteúdos de ácido urônico, glicosamina e

galactosamina da cartilagem epifisária foram menores, do que nos neonatos de ovelhas que recebiam suplementação de Mn (HIDIROGLOU *et al.*, 1979).

As deficiências poderiam ocorrer, especialmente por níveis baixos na dieta, associados a outros elevados de Ca, P e Fe. No lúmen gastrointestinal, o Mn interage com o cálcio e fósforo. Altas concentrações de Mn na dieta (>1000ppm) diminuíram o balanço de Ca e P; alta concentração de P na dieta, aumentou a excreção de Mn. Black *et al.* (1985) investigaram os efeitos da acumulação e depleção de Mn nos tecidos e a interferência destes tratamentos na disponibilidade de outros microminerais. O Mn aumentou a deposição de zinco (Zn) no fígado e rins; aumentou a concentração do Cu no soro, fígado e rins e reduziu o depósito de Fe no fígado. Watson *et al.* (1973) trabalharam com suplementação de Mn em carneiros e observaram que a suplementação resultou em menores concentrações de Fe e Zn no fígado. Maiores concentrações de Cu foram encontradas no fígado e nos ossos. Hawkins *et al.* (1955) relataram que um aumento do conteúdo de Ca na ração oferecida a bovinos, por sua vez, provocou uma queda na disponibilidade de Mn.

O Mn é um microelemento de baixa toxicidade. O nível máximo



tolerável chegaria a 1000 ppm (McDOWELL, 1985). Watson *et al.* (1973), utilizando altas concentrações (entre 0 e 8000 ppm) de duas fontes de suplementação de Mn (MnO, MnCO<sub>3</sub>) na dieta de carneiros, observaram redução na ingestão de alimentos e no ganho de peso; porém, consideraram o uso desses suplementos como seguro.

A deficiência de Mn também estaria associada a problemas reprodutivos. A depressão ou retardamento do cio e uma baixa concepção seriam os sinais mais constantes da deficiência de Mn em ovinos e bovinos (WILSON, 1968). Em ovelhas e vacas, tem sido relatado a necessidade de um maior número de serviços por concepção, em fêmeas que apresentam uma deficiência de Mn na dieta (EGAN, 1972). Ainda não foram determinadas de maneira satisfatória as razões bioquímicas ou fisiológicas para tais anormalidades na reprodução. Hidiroglou (1979) destacou que o Mn influenciou, de alguma forma, a atividade de certos órgãos endócrinos. A hipófise e o ovário seriam relativamente ricos em Mn (5,9 e 5,2 µg/g). Assim, considerou o ovário como sendo bastante sensível às deficiências dietéticas de Mn.

Moraes *et al.* (1999) estudaram as deficiências de microminerais em algumas regiões do Brasil e encontraram

valores baixos de Mn no nordeste de Minas Gerais e em bovinos afetados pela "doença do peito inchado". Valores altos de Mn foram obtidos em algumas regiões do Rio Grande do Sul. Na maioria dos solos tropicais os teores de Mn seriam satisfatórios, não necessitando de suplementação dos animais a pasto (McDOWELL *et al.*, 1985). As

concentrações de Mn em plantas forrageiras estariam, geralmente, muito acima das exigências dos ruminantes e não existiriam evidências de problemas com bovinos ou ovinos alimentados a pasto, que apresentassem uma deficiência de Mn, mesmo nas condições em que as forrageiras respondessem à fertilização com o elemento. Apesar da possibilidade de toxicidade existir, essa só ocorreria quando os teores de Mn fossem muito altos. Geralmente, depressão no *status* do Fe e alterações hematológicas seriam os sinais mais comuns, em casos de intoxicação, mesmo em animais que apresentassem níveis adequados de Fe (NRC, 2006). Segundo McDowell *et al.* (1985), formas de Mn como sulfato, carbonato, óxido ou cloreto têm se demonstrado efetivas para ruminantes.

#### Zinco

O Zinco (Zn) é um microelemento envolvido com várias

metaloenzimas e estaria ligado à síntese de vitamina A, transporte de CO<sub>2</sub>, degradação do colágeno, metabolismo dos carboidratos, destruição de radicais livres e estabilidade da membrana dos eritrócitos (UNDERWOOD e SUTTLE, 1999). Além disso, poderia estar envolvido na expressão genética da colecistoquinina, hormônio regulador do apetite no intestino, que associaria claramente quadros de anorexia, em casos de deficiência por Zn. O Zn é o componente de mais de 200 sistemas enzimáticos, e essas enzimas atuam como catalisadores de várias reações celulares (COUSINS, 1996). O Zn seria componente de RNA nucleotideo transferase, RNA polimerase, fosfatase alcalina, carboxipeptidase, álcool desidrogenase e anidrase carbônica (COUSINS, 1996). Essas seriam metaloenzimas e, como tais, necessitariam do Zn como ativador, o que o torna um componente essencial no processo metabólico, no qual cada enzima estivesse envolvida. O Zn foi identificado como uma peça-chave no processo de queratinização (MÜLLING, 2000).

Tomlinson *et al.* (2004) estudando a participação do Zn no processo de queratinização das unhas dos bovinos postulou que a presença do ácido ribonucleico, desoxirribonucleico, grupos

aldeído livres, ácido ascórbico e fosfatase alcalina nas células que estivessem em processo de queratinização serviria como indicador de intensa atividade celular. Isso indicaria, também, que quantidades consideráveis de Zn seriam encontradas nesse tecido. O Zn regularia a calmodulina, a proteína quinase C e a síntese de fosfato inositol. Todos esses compostos seriam importantes no processo de diferenciação e queratinização dos queratinócitos. Assim como o Cu, o Zn atuaria como ativador da superóxido-dismutase, enzima responsável pela prevenção da peroxidação lipídica.

Os valores de Zn no plasma variaram entre 0,8 a 1,2mg Zn/L em ovelhas (PULS, 1994). De acordo com Bremner (1970), a solubilidade do Zn no rúmen seria extremamente baixa. Contudo, ela tenderia a aumentar, após a passagem do conteúdo digestivo para o abomaso. Este autor associou o aumento da solubilidade ao pH do ambiente abomasal, que facilitaria a dissociação dos complexos insolúveis que viriam do rúmen. Aumentando a porcentagem de proteína na dieta, Ivan e Veira (1981) também relataram baixa solubilidade do Zn no rúmen, ocorrendo um aumento na solubilidade desse elemento, quando a digesta atingiu o abomaso.

O Zn seria mais absorvido no intestino delgado; no entanto, essa absorção pode sofrer flutuações, devido à presença de metalotioneínas (MT) e outros elementos, como Ca, Cu, selênio (Se) e cádmio (Cd). A lã é a maior fonte de Zn (100 a 200mg Zn/kg MS) e, na circulação sanguínea, 80% do Zn estariam nos eritrócitos, como anidrase carbônica (NRC, 2006). O Zn seria excretado, em grande parte, pelas fezes e pouco seria eliminado pela urina.

Uma MT seria uma forma de armazenagem do Zn e a síntese desta enzima seria muito mais induzida por Zn, do que pelo Cu. A síntese dessas proteínas foi induzida por suplementação com Zn em qualquer concentração de Cu. No fígado de ovelhas adultas pouco Zn estaria associado à MT; sendo que esse elemento se associou mais a proteínas de alto peso molecular (SAYLOR *et al.*, 1980).

A absorção de Zn em animais deficientes nesse elemento iria ocorrer com alta eficiência; pouca MT estaria presente na mucosa intestinal, limitando a transferência de Zn para o plasma. Em animais com concentrações normais de Zn, onde a absorção de Zn seria baixa, esse elemento estaria aparentemente associado à MT, limitando assim sua transferência para o plasma sanguíneo (BREMNER e BEATTIE, 1990). Assim

como com o Zn, as MT têm grande afinidade por Cd e Cu, levando a uma interação entre esses elementos. As MT seriam importantes na regulação homeostática do *status* do Zn.

Em animais leiteiros com alta incidência de problemas de casco, vacas alimentadas com 2 a 3g/d de sulfato de zinco, por 70 dias consecutivos tiveram menos problemas que aquelas sem suplementação (DEMERTIZIS, 1973). Ao contrário, em ovelhas alimentadas com ração e suplementadas com ZnSO<sub>4</sub> por mais de 6 meses, não foi observada redução nas problemas de casco (CROSS e PARKER, 1981). A atuação do Zn no processo de queratinização explicaria o fato de muito se utilizar o ZnSO<sub>4</sub> no pedilúvio, para prevenção de problemas de casco.

O efeito da suplementação com monensina sobre a disponibilidade do Zn foi estudado por Kirk *et al.* (1985) e destacaram que a absorção de Zn aumentou 50% e a excreção fecal de Zn diminuiu 16,4%, nos cordeiros suplementados com 20 mg/kg de monensina. Além disso, a retenção de Zn aumentou em 45% para os animais suplementados.

De todas as regiões do país avaliadas por Moraes *et al.* (1999), valores de Zn que indicavam deficiência foram encontrados apenas em um

município do Estado do Rio de Janeiro. Avaliações do status do Zn, pela necropsia, pode ser feita por análises no fígado, pâncreas, ossos e testículos. As concentrações de Zn no fígado, geralmente, não refletem a ingestão de Zn, mas sofreriam declínio, após períodos de deficiência dietética (HERDT *et al.*, 2011). Para avaliação *antemorten*, poderiam ser feitas análises do sangue, para definir o status do Zn no organismo. Na deficiência de Zn, as concentrações séricas desse elemento estariam reduzidas; porém, diminuição na conversão alimentar, por exemplo, poderia aparecer, antes mesmo da queda do Zn sérico.

Foi registrado redução na conversão alimentar em bovinos, 21 dias após a introdução de uma dieta deficiente em Zn para esses animais. Concomitante a isso, a concentração sérica de Zn era estável (ENGLE *et al.*, 1997). Assim, a avaliação do Zn no soro dos animais para diagnóstico complementar de deficiência deveria ser feita com cautela, pois problemas associados a essa poderiam ocorrer, antes de uma queda no Zn sérico. Segundo Herdt *et al.* (2011) outros fatores além da deficiência de Zn poderiam influenciar o Zn no soro, como a hipoalbuminemia; isso, porque dois terços do Zn no soro estariam ligados à albumina, além de processos

inflamatórios, que também deprimiriam a concentração de Zn sérico. Underwood e Suttle (1999) destacaram que a deficiência de Zn também poderia afetar o sistema imune, causando atrofia do timo, com subsequente redução do sistema humoral. Fouda *et al.* (2011) trabalharam com ovelhas, que apresentavam sinais de deficiência em Zn (alopecia, paraqueratose e emaciação) e, posteriormente, suplementaram estes animais com Zn. Antes do tratamento, os animais apresentavam linfopenia, monocitose e redução de proteínas plasmáticas, como albumina, dentre outros sinais de depressão imune. O tratamento com Zn melhorou o sistema imune humoral e celular dos animais.

Uma severa deficiência em Zn, em cordeiros, alterou a concentração circulante de Insulina, do fator de crescimento semelhante à Insulina (IGF-I) e da Somatotropina (DROKE *et al.*, 1993). Ott *et al.* (1964), estudando a deficiência de Zn em cordeiros, documentaram que os animais sem suplementação de Zn exibiram os seguintes sinais: anorexia, apetite depravado (ingeriam lã), redução do crescimento, perda de lã, perda de pelo ao redor dos olhos, enrugamento da pele, feridas abertas na pele (que se mostrava mais sensível à abrasão). A histopatologia revelou uma condição típica de

paraqueratose, com o espessamento do estrato córneo e do germinativo, com retenção de núcleo, acumulação de *debris* e acantose. As concentrações séricas de Zn e de albumina foram diminuídas. Após a suplementação destes animais com Zn (100mg Zn/kg), os sinais de deficiência foram suprimidos.

Apgar *et al.* (1993) mantiveram ovelhas gestantes, sem suplementação de Zn, durante a metade final da gestação. Sob essas condições, as fêmeas apresentaram parto laborioso, retenção de placenta e toxemia da gestação. Estes autores enfatizaram, portanto, que teores adequados de Zn devem ser fornecidos às fêmeas, durante toda a gestação, evitando assim problemas durante e após o parto.

Um excesso de Zn também pode trazer problemas para os animais. Campbell e Mills (1979) forneceram uma dieta com excesso de Zn para ovelhas gestantes e avaliaram os efeitos dessa suplementação. O Zn induziu severa deficiência de Cu nas ovelhas gestantes, gerando alta incidência de abortos e natimortos. O consumo de alimentos, o ganho de peso e a conversão alimentar foram reduzidos para as fêmeas que receberam o nível máximo de Zn (750mg Zn/kg dieta). Ainda, segundo esses autores, a deficiência de Cu refletiu a mesma condição nos neonatos.

Allen *et al.* (1983) investigaram quatro ocorrências naturais de intoxicação por Zn, em ovelhas e bezerras. As manifestações clínicas incluíram inapetência, perda de condição corporal, diarreia e edema subcutâneo. Foi relatado aumento na concentração de Zn do fígado, rim e pâncreas. Muitos destes animais ficaram anêmicos. O pâncreas revelou-se como sendo um órgão importante para o diagnóstico da toxicidade do Zn. Bremner *et al.* (1976) sugeriram que a intoxicação cúprica em ovinos pode ser prevenida pelo aumento da ingestão de Zn na dieta. Para isso, esses pesquisadores suplementaram a ração dos animais afetados com Zn e observaram que a concentração de Cu no fígado desses animais foi reduzida em 40%.

Martin *et al.* (1994) investigaram os efeitos da deficiência de Zn na dieta, sobre o desenvolvimento testicular de borregos da raça Merino e observaram que a massa testicular e epididimal dos animais deficientes em Zn foram reduzidas; além disso, nesses animais, as concentrações testiculares de Zn e testosterona eram menores. Na Austrália, ovelhas que receberam 140mg de Zn semanalmente produziram mais cordeiros do que aquelas que não foram tratadas (EGAN, 1972). Dentre os vários fatores responsáveis pela redução da



fertilidade de ovelhas, sob baixa suplementação de Zn na ração, o mais citado é a morte embrionária prematura. O óvulo fertilizado nas fêmeas com baixo Zn na dieta não conseguiu se implantar de maneira satisfatória na mucosa uterina (HIDIROGLOU, 1979).

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os microminerais exercem uma grande importância na nutrição animal, uma vez que desempenham funções diversas em seu organismo. A concentração de microminerais é influenciada por diversos fatores e a deficiência de cada um na dieta pode resultar em grandes perdas econômicas. É importante ressaltar que a suplementação mineral do rebanho é crucial para uma produção satisfatória e esta deve ser realizada de forma objetiva, a fim de suprir toda a exigência do animal.

### REFERÊNCIAS

ABOU-ZEINA; HALA A.A.; ZAGHAWA, A.A.; SOAD, M. Effects of Dietary Cobalt Deficiency on Performance, Blood and Ruminal Metabolites and Liver Pathology in Sheep. *Global Veterinaria*, v.2, n.4, p.182-191, 2008.

AISEN, P.; LISTOWSKY, I. Iron transport and storage proteins. *Annual*

*Review Biochemical*, v.49, n.1, p.357-393, 1980.

ALLEN, J.G.; MASTERS, H.G.; PEET, R.L. Zinc Toxicity In Ruminants. *Journal Comparative Pathology*, v.93, n.1, p.363-377, 1983.

APGAR, G.A.; KORNEGAY, E.T.; LINDEMANN, M.D.; NOTTER, D.R.

Evaluation of copper sulfate and a copper lysine complex as growth promoters for weanling swine. *Journal of Animal Science*, v.73, n.9, p.2640-2646, 1995.

BENTLEY, O.G; PHILLIPS, P.H. The effects of low manganese rations upon dairy cattle. *Journal Dairy Science*, v.34, n.1, p.396, 1951.

BLACK, J.R.; AMMERMAN, C.B.; HENRY, P.R.; LITTELL, R.C. Influence of dietary manganese on tissue trace mineral accumulation and depletion in sheep. *Canadian Journal Animal Science*, v.32, n.3, p.653-658, 1985.

BLAKLEY, B.R.; HAMILTON, D.L. Ceruloplasmin as an Indicator of Copper Status in Cattle and Sheep. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, v.49, n.4, p.405, 1985.

BREMNER, I. Zinc, copper and manganese in the alimentary tract of sheep. *British Journal Nutrition*, v.24, n.1, p.769-783, 1970.

BREMNER, I.; BEATTIE, J.H. Metallothionein and the trace minerals.

- Annual review of nutrition, v.10, n.1, p.63-83, 1990.
- CAMPBELL, J.K.; MILLS, C.F. The Toxicity of Zinc to Pregnant Sheep. *Environmental Research*, v.20, n.1, p.1-13 1979.
- CHURCH, D.C.; POND, W.G. Basic animal nutrition and feeding. John Wiley and Sons. Inc. United States of America, 1988. 314p.
- COMBS, G. F., JR. The Vitamins. Fundamental Aspects in Nutrition and Health. 2<sup>nd</sup> Ed. Academic Press, San Diego, CA.1998. 281p.
- COTZIAS, G.C. Manganese in health and disease. *Physiological reviews*, v. 38, p. 503-532, 1958.
- COUSINS, R.J. Present Knowledge in Nutrition, 7<sup>th</sup> Ed. (Filer, L. J. & Ziegler, E.E., eds.), pp.293-306. International Life Science Institute Press, Washington, DC.1996. 288p.
- CROSS, R.F.; PARKER, C.F. Oral administration of zinc sulfate for control of ovine foot rot. *JAVMA*, v.178, p.704-705. 1981.
- DEMERTIZIS, P.N. Oral zinc therapy in the control of infectious pododermatitis in young bulls. *Veterinary Record*, v.93, n.1, p.219-222.1973.
- DISILVESTRO, R.; COUSINS, R. Physiological ligands for copper and zinc. *Review. Nutrition*, v.3, n.1, p.261-288, 1983.
- DROKE, E.A., J.W. SPEARS, J.D. Armstrong, E.B. Kegley, and R. Simpson. Dietary zinc affects serum concentration of insulin and insulin-like growth factor I in lambs. *Journal of Nutrition*, v.123, n.13, p.57-65, 1993.
- DRYDEN, L.P.; HARTMAN, A.M. Variations in the amount and relative distribution of vitamin B12 and its analogs in the bovine rumen. *Journal Dairy Science*, v.54, n.3, p.235-246, 1971.
- EGAN, A.R. Reproductive responses to supplemental zinc and manganese in grazing Dorset Horn ewes. *Australian Journal Experimental Agricultural Animal*, v.12, n.4, p.131-135, 1992.
- ENGLE, T.E.; NOCKELS, C.F.; KIMBERLING, C.V. Zinc repletion with organic or inorganic forms of zinc and protein turnover in marginally zinc-deficient calves. *Journal Animal Science*, v.75, n.11, p.3074-81.1997.
- EVANS, G.W. Copper homeostasis in the mammalian system. *Physiology Review*, v.53, n.1, p.535-570, 1993.
- FOUDA, T.A.; YOUSSEF, M.A.; EL-DEEB, W.M. Correlation Between Zinc deficiency and immune status of sheep. *Veterinary Research*, v.4, n.2, p.50-55, 2011.
- FRIEDEN, E. Ceruloplasmin, a link between copper and iron metabolism.

- Nutrition Review, v.28, n.1, p. 87-98, 1970.
- FURLONG, J.M.; SEDCOLE, J.R.; SYKES, A.R. An evaluation of plasma homocysteine in the assessment of vitamin B12 status of pasture-fed sheep. *New Zealand Veterinary Journal*, v.58, n.1, p.11-6, 2010.
- GIRARD, C.L.; SANTSCHI, D.E.; STABLER, S.P.; ALLEN, R.H. Apparent ruminal synthesis and intestinal disappearance of vitamin B<sub>12</sub> and its analogs in dairy cows. *Journal Dairy Science*, v.92, n.1, p.4524-4529, 2009.
- HANSEN, S.L.; SPEARS, J.W.; LLOYD, K.E.; WHISNANT, C.S. Growth, reproductive performance, and manganese status of heifers fed varying concentrations of manganese. *Journal of Animal Science*, v.84, n.12, p.3375-3380, 2006.
- HAWKINS, G.E.; WISE, G.H.; MATRONE, G. Manganese in the nutrition of young dairy cattle fed different levels of calcium and phosphorus. *Journal Dairy Science*, v.38, n.1, p.536-547, 1955.
- HERDT, T.H.; HOFF, B. The Use of Blood Analysis to Evaluate Trace Mineral Status in Ruminant. *Livestock Veterinary Clinical Food Animal*, v.27, n.1, p.255-283, 2011.
- HIDIROGLOU, M.; HO, S.K.; STANDISH, J.F. Effects of dietary manganese levels on reproductive performance of ewes and on tissue mineral composition of ewes and day-old lambs. *Canadian Journal of Animal Science*, v.58, n.1, p.35-41, 1979.
- HUMANN-ZIEHANK, E.; COENEN, M.; GANTER, M.; BICKHARDT, K. Long-Term Observation of Subclinical Chronic Copper Poisoning in Two Sheep Breeds. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, v.48, n.7, p.429-439, 2001.
- HUMPHRIES, W.R.M.; PHILLIPPO, B.W.; YOUNG, Y.; BREMNER, I. The influence of dietary iron and molybdenum on copper metabolism in calves. *British Journal Nutrition*, v.83, n.1, p.49-77, 1983.
- IVAN, M.; VEIRA, D.M. Effect of dietary protein on the solubilities of manganese, copper, zinc and iron in the rumen and abomasum of sheep. *Canadian Journal of Animal Science*, v.61, n.4, p.955-959, 1981.
- KAWASHIMA, T.P.R.; HENRY, D.G.; BATES, C.B. Bioavailability of cobalt sources for ruminants. 3. In vitro ruminal production of vitamin B12 and total corrinoids in response to different cobalt sources and concentrations. *Nutrition Research*, v.17, n.1, p.975-987, 1997.
- KENNEDY, D.G.; KENNEDY, S.; YOUNG, P.B. Effects of low concentrations of dietary cobalt on rumen succinate concentration in sheep.

- International Journal for Vitamin Nutrition Research, v.66, n.1, p.86-92, 1996.
- KIRK, D.J.L.W.; GREENE, G.T.; Byers, F.M. Effects of Monensin on Mg, Ca, P and Zn Metabolism and Tissue Concentrations in Lambs Journal Animal Science, v.60, n.1, p.1485-1490, 1985.
- LASSITER, J.W.; MORTON, J.D. Effects of a low manganese diet on certain ovine characteristics. Journal of Animal Science, v.27, n.3, p.776-779, 1968.
- LEACH, R.M. Jr; MUENSTER, A. Studies on the role of manganese in bone formation. Journal Nutrition, v.78, n.1, p.51-56, 1962.
- LEACH, R. M., JR.; E. D. HARRIS. Manganese. Pages 335-356 in: Handbook of Nutritionally Essential Mineral Elements. B. L. O'Dell and R. A. Sunde, ed. Marcel Dekker Inc., New York, 1997. 367p.
- LEHNINGER, A.L.; NELSON, D.L.; COX, M.M. Lehninger's Principles of Biochemistry. W. H. Freeman, 2005. 314p.
- LINES, E.W. The Effect of the Ingestion of Minute Quantities of Cobalt by Sheep Affected with "coast Disease." Journal Council Science and Industrie Research (Australia), v.8, n.1, p.117-119.1935.
- MARSTON, H.R. Problems Associated with "Coast Disease" in South Australia. Journal Council Science and Industrie Research (Australia), v.8, n.1, p.111-116.1935.
- MARTIN, G.B.; WHITE, C.L.; MARKEY, C.M.; BLACKBERRY, M.A. Effects of dietary zinc deficiency on the reproductive system of young male sheep: testicular growth and the secretion of inhibin and testosterone. Journal of Reproduction and Fertility, v.101, n.1, p.87-96, 1994.
- McDOWELL, L.R. Contribution of Tropical Forages and soil toward meeting mineral requirements of grazing ruminants. McDowell, L.R. ed. Nutrition of grazing ruminants in warm climates. Florida: Academic Press. 1985. 284p.
- MORAES, S.S.; TOKARNIA, C.H.; DOBEREINER, J. Deficiências e desequilíbrios de microelementos em bovinos e ovinos em algumas regiões do Brasil. Pesquisa Veterinária Brasileira, v.19, n.1, p.84-89. 1999.
- MÜLLING, C. The use of nutritional factors in prevention of claw diseases- Biotin as an example for nutritional influences on formation and quality of hoof horn. Pages 78-80 in 11th International Symposium on Disorders of the Ruminant Digit. C. M. Mortellaro, L. De Vecchis, and A. Brizzi, eds. Parma, Italy. 2000.
- NRC - NATIONAL RESEARCH COUNCIL. Nutrient requirement of

- small ruminants: 1 ed. Washington: National Academy Press. 2006. 362p.
- ORTOLANI, E.L.; MACHADO, C.H.; SUCUPIRA, M.C.A. Assessment of some clinical and laboratory variables for early diagnoses of cumulative copper poisoning in sheep. *Veterinary Human Toxicology*, v.45, n.1, p.289-293, 2003.
- OTT, E.A.; SMITH, W.H.; STOB, M.; BEESON, W.M. Zinc Deficiency Syndrome in the Young Lamb. *Journal Nutrition*, v.82, n.1, p.41-50, 1964.
- RADOSTITS, O.M.; GAY, C.C.; BLOOD, D.C.; HINCHCLIFF, K.W. *Clinica Veterinária – Um tratado de Doenças dos Bovinos, Suínos, Caprinos e Equinos*. 9ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p. 541-629, 2000.
- RAY, S.N.; WEIR, W.C.; POPE, A.L.; BOHSTEDT, G.; PHILLIPS, P.H. Studies on the Role of Cobalt in Sheep Nutrition. *Journal Animal Science*, v.7, n.1, p.3-15, 1948.
- ROTHERY, P.; BELL, J.M.; SPINKS, J.W.T. Cobalt and Vitamin B12 In Sheep I. Distribution Of Radiocobalt In Tissues And Ingesta. *The Journal of Nutrition*, v.49, n.1, p.173-181, 1952.
- SAYLOR, W.W.; MORROW, F.D.; LEACH, R.M. Effects of dietary copper supplementation of rats. *Journal Nutrition Animal*, v.110, n.8, p.460-468, 1980.
- SETTLEMIRE, C.T.; HIBBS, J.W.; CONRAD, H.R. Basal Metabolic Rate, Pulse Rate, Respiration Rate, and Certain Organ Weights In Relation To Neonatal Iron Deficiency Anemia In Dairy Calves. *Journal of Dairy Science*, v.47, n.8, p.875-878, 1964.
- SILVA, R.M. Minerais na nutrição de ruminantes. *Informativo Agropecuário*, v.78, n.7, p.58-61, 2005.
- SMITH, R.M.; MARSTON, H.R. Production, absorption, distribution and excretion of vitamin B12 in sheep. *British Journal Nutrition*, v.24, n.2, p.857-891, 1970.
- STANGL, G.I.; SCHWARZ, F.J.; MÜLLER, H. Evaluation of the cobalt requirement of beef cattle based on vitamin B12, folate, homocysteine and methylmalonic acid. *British Journal Nutrition*, v.84, n.5, p.645-53, 2004.
- SUTTLE, N.F. The interactions between copper, molybdenum, and sulphur in ruminant nutrition. *Annual Review of Nutrition*, v.11, n.1, p.121-140, 1991.
- THOMAS, J.W. Metabolism of Iron and Manganese. *Journal of Dairy Science*, v.53, n.8, p.1107-1123, 1970.
- TODD, J.R. Copper, molybdenum and sulphur contents of oats and barley in relation to chronic copper poisoning in housed sheep. *The Journal of Agricultural Science*, v.79, n.2, p.191-195, 1972.
- TOMLINSON, J.W.; WALKER, E.A.; BUJALSKA, I.J.; DRAPER, N.; LAVERY, G.G.; COOPER, M.S.;



- STEWART, P.M.  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response. *Endocrine Reviews*, v.25, n.5, p.831-866, 2004.
- UNDERWOOD, E.J.; FILMER, J.F. Enzootic Marasmus: The Determination of the Biologically Potent Element (Cobalt) in Limonite. *Australia Veterinary Journal*, v.11, n.1, p.84-92, 1935.
- UNDERWOOD, E.J.; MORGAN, E.H. IRON, I.N. RUMINANT NUTRITION I. liver storage iron, plasma iron and total iron-binding capacity levels in normal adult sheep and cattle. *Australian Journal of Experimental Biology & Medical Science*, v.41, n.3, p.364-382, 1963.
- UNDERWOOD, E.J.; SUTTLE, N.F. The mineral nutrition of livestock. 3<sup>rd</sup> Ed., CAB International. 1999. 614p.
- WARD, G.M. Molybdenum Toxicity and Hypocuprosis in Ruminants: A Review *Journal Animal Science*, v.46, n.1, p.1078-1085, 1978.
- WATSON, L.T.; AMMERMAN, C.B.; FEASTER, J.P.; ROESSLER, C.E. Influence of manganese intake on metabolism of manganese and other minerals in sheep. *Journal of Animal Science*, v.36, n.1, p.131-136, 1973.
- WILLIAMS D.M.; KENNEDY, F.S.; GREEN, B.G. Hepatic iron accumulation in copper-deficient rats. *British Journal of Nutrition*, v.50, n.1, p.653-660 653, 1983.
- WILSON, A.D. The effect of high salt intake or restricted water intake on diet selection by sheep. *British Journal Nutrition*, v.22, n.1, p.583 583, 1968