UFSM

Dissertação de Mestrado

ERITROGRAMA E ESTRESSE OXIDATIVO EM CORDEIROS ANÊMICOS TRATADOS COM FERRO DEXTRANO

Ricardo Xavier da Rocha

PPGMV

Santa Maria, RS, Brasil

2005

ERITROGRAMA E ESTRESSE OXIDATIVO EM CORDEIROS ANÊMICOS TRATADOS COM FERRO DEXTRANO

por

Ricardo Xavier da Rocha

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Área de concentração em Clínica Médica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM-RS), como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Medicina Veterinária.

Orientador: Marcelo da Silva Cecim

Santa Maria, RS, Brasil

2005

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

A Comissão Examinadora, abaixo assinada
aprova a Dissertação de Mestrado

ERITROGRAMA E ESTRESSE OXIDATIVO EM CORDEIROS ANÊMICOS TRATADOS COM FERRO DEXTRANO

elaborado por
Ricardo Xavier da Rocha

como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Medicina Veterinária

COMISSÃO EXAMINADORA

Marcelo da Silva Cecim
(Presidente/Orientador)

Sonia Terezinha dos Anjos Lopes

Félix Hilário Diaz González

Santa Maria, dezembro de 2005

“A diferença entre o fracasso
e o sucesso está em uma
tentativa a mais”.
Epíteto

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais José Antonio e Lisia, pelo amor, palavras sábias de incentivo que me ensinaram a viver com dignidade. Minha eterna gratidão, pois sei que muitos dos seus sonhos foram renunciados em prol dos meus. Aos meus irmãos, pela amizade e apoio.

À minha noiva, Vanessa, pelo amor, carinho, compreensão, incentivo e principalmente cumplicidade e companheirismo. Meu muito obrigado amor.

Ao meu amigo e colega nesta caminhada, Carlos Bondan. Muito obrigado.

Ao orientador, Prof. Marcelo Cecim, muito obrigado pelos ensinamentos e experiência, confiança e principalmente amizade.

Às amigas Danívia Prestes e Andreane Filappi, com as quais sempre pude contar.

Ao Laboratório de Análises Clínicas, em especial a Prof. Sônia, Roberto Marinho, Patrícia e Mauren que colaboraram, sempre que necessário.

À Universidade Federal de Santa Maria e ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária pela oportunidade de realizar este trabalho.

Ao pessoal da sala, em especial, Carol, Felipe, Chaiane, Márcia, Leandro e Régis, sempre dispostos a ajudar.

A Deus.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS..... 6
LISTA DE GRÁFICOS..... 7
RESUMO..... 8
ABSTRACT..... 9
1 - INTRODUÇÃO..... 10
2 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA..... 12
2 - CAPÍTULO 1 – **ERITROGRAMA E ESTRESSE OXIDATIVO EM CORDEIROS ANÊMICOS TRATADOS COM FERRO DEXTRANO**..... 20
2.1 - RESUMO..... 20
2.2 - ABSTRACT..... 21
2.3 - INTRODUÇÃO..... 22
2.4 - MATERIAL E MÉTODOS..... 24
2.5 - RESULTADOS E DISCUSSÃO..... 26
2.6 - CONCLUSÕES..... 29
2.7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 29
3 - BIBLIOGRAFIA..... 37

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 1

TABELA 1 - Média ± desvio padrão de Eritrócitos, Ferro Sérico (Fe), Hematócrito (Ht), Hemoglobina (Hb), Volume Corpuscular Médio (VCM), Cobre plasmático (Cu), Reticulócitos, Grupamentos Tióis não protéicos (NPTH) e Espécies Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico (TBARS) em cada momento experimental..... 25

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - Médias dos valores do teste de Fragilidade Osmótica Eritrocitária (FOE) dos cordeiros do grupo controle (GC) e grupo tratado (GT) em cada momento experimental..... 26

RESUMO
Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária
Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil

ERITROGRAMA E ESTRESSE OXIDATIVO EM CORDEIROS ANÊMICOS TRATADOS COM FERRO DEXTRANO
AUTOR: RICARDO XAVIER DA ROCHA
ORIENTADOR: MARCELO DA SILVA CECIM
Santa Maria, dezembro de 2005

A potencialidade do mercado de carne ovina é uma realidade, devido a isto a ovinocultura brasileira tem se desenvolvido de maneira bastante acentuada. Entre os fatores limitantes para a produção de ovinos a anemia verminótica é a principal causa de prejuízos para os produtores. O objetivo deste trabalho foi avaliar o *status* oxidativo e a recuperação do quadro hematológico de cordeiros com anemia induzida por sangramento e suplementados ou não com ferro. Foram utilizados 10 cordeiros machos entre 5 e 7 meses de idade. O dia zero do experimento foi considerado quando cada animal atingiu o hematócrito 15% após a indução da anemia e foi alocado em um dos grupos experimentais. O grupo tratado recebeu uma injeção de 25 mg/kg de peso vivo de ferro dextrano intramuscular em dose única e o grupo controle não foi tratado. As coletas de sangue foram feitas nos dias zero, 7, 14 e 21. Nos dias 7 e 21 após ao tratamento houve aumento nos valores de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e diminuição nos valores dos grupamentos tióis não protéicos (NPTH) nos dias 7, 14 e 21 no grupo tratado. No dia 7, o teste de fragilidade osmótica eritrocitária indicou um aumento na resistência da membrana dos eritrócitos dos animais do grupo tratado quando comparado aos animais do grupo controle. A recuperação da série vermelha do sangue (eritrócitos, hematócrito e hemoglobina) foi mais rápida no grupo tratado. A suplementação de ferro apesar de aumentar o estresse oxidativo acelerou a recuperação do quadro hematológico, não aumentando a porcentagem de hemólise pela ação das espécies reativas de oxigênio sobre a membrana eritrocitária. Pode-se sugerir também apartir destes resultados a utilização de ferro como tratamento auxiliar para verminose junto com anti-helmínticos.

Palavras-chave: NPTH, fragilidade osmótica, TBARS, reticulócitos

ABSTRACT
Master´s Dissertation
Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária
Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil

RED BLOOD CELL PROFILE AND OXIDATIVE STRESS IN ANEMIC LAMBS TREATED WITH DEXTRAN IRON
AUTHOR: RICARDO XAVIER DA ROCHA
ADVISER: MARCELO DA SILVA CECIM
Santa Maria, september, 2005

With the sharp increase on the demand for lamb meat, Brazilian sheep industry has experienced an unprecedented growth on the national flock. Among the limiting factors in sheep production anemia due to worm infection is a major cause of losses. The objective of the present work was to evaluate the oxidative status and the red blood cell profile in lambs with bleeding induced anemia, supplemented or not with dextran iron. Ten 5 to 7 month-old ram lambs were used. Day zero was defined when each experimental animal attained 15% packed cell volume after successive bleedings. Animals were then allocated into 2 experimental groups: Treated group which received a single injection of dextran iron (25 mg/kg i.m.) and Control animals that received no treatment. Blood samples were collected on days zero, 7, 14 and 21. At days 7 and 21 there was an increase in the tiobarbituric acid reactive species (TBARS) in treated animals. The same group presented reduced levels of non-protein Thiol groups (NPTH) at days 7, 14 and 21. At day 7 osmotic fragility of red blood cells was increased in control animals as compared to the treated group. Red blood cell profile recovered faster in treated than control animals. In conclusion, iron supplementation eventhough inducing oxidative stress accelerated the recovery of hematological profile. The results can suggest the use of iron injections in conjunction with wormers in the treatment of haemonchus infections.

Key Words: NPTH, fragility osmotic, TBARS, reticulocytes

INTRODUÇÃO

A criação de ovinos no Rio Grande do Sul é uma atividade que, tradicionalmente, possui uma forte influência no contexto da pecuária da região, tanto no que concerne ao seu lado comercial, como o que envolve seus inúmeros aspectos culturais. O interesse do mercado consumidor pela carne ovina fez do cordeiro um produto bastante apreciado. A potencialidade do mercado da carne ovina é uma realidade, verificando-se que a demanda supera a oferta atualmente disponível.

Entre os fatores limitantes para a criação de ovinos, o que mais se destaca é a infecção por parasitas gastrintestinais, devido a diminuição da produtividade pela queda na produção e qualidade da lã, redução no ganho de peso e mortes no rebanho. Dentre as categorias do rebanho, os cordeiros são os mais afetados, por ainda não ter adquirido imunidade contra os parasitas. O controle da verminose tem se baseado na utilização de anti-helmínticos. Entretanto, o seu uso indiscriminado teve como conseqüência a seleção de populações de helmintos com resistência aos diferentes grupos químicos utilizados no tratamento dos animais. É comum, em várias propriedades de criação de ovinos a ocorrência de resistência anti-helmíntica a praticamente todas as drogas disponíveis no mercado, ocasionando diminuição da produção. A utilização do método Famacha como controle de verminose, onde se correlaciona o grau de anemia em uma escala de 1 a 5 com a condição parasitária do animal, possibilita a realização de tratamento seletivo, não selecionando assim, populações de parasitas resistentes.

A suplementação de ferro é indicada em quadros de anemia devido a sua função eritrocítica. *Haemonchus contortus* é a espécie de parasita

que mais prejuízos causa a ovinocultura, cursando com anemia por ser um nematódeo hematófago. A suplementação de ferro neste caso pode ser uma opção de terapia auxiliar ao tratamento anti-helmíntico ou como terapia única em animais com Famacha grau 3 (hematócrito 18 a 22) e Famacha grau 4 (hematócrito 13 a 17). Esta medida pode aumentar o intervalo entre dosificações e conseqüentemente aumentar a refugia, mantendo assim, a população de larvas susceptíveis ao anti-helmíntico na pastagem, prolongando o tempo de eficácia do mesmo.

O presente estudo teve por objetivo avaliar a suplementação de ferro dextrano em cordeiros com anemia induzida por sangramento sobre a produção de lipoperóxidos e a recuperação da série vermelha do sangue.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O rebanho ovino mundial é de aproximadamente 1,02 bilhão de cabeças (FAO, 2003), explorados em regiões com as mais diversas condições de relevo, clima e fertilidade do solo. O efetivo ovino no Brasil é de aproximadamente 15 milhões de cabeças com maior concentração nas regiões sul e nordeste. No Rio Grande do Sul, as principais regiões onde está distribuído o rebanho são a Fronteira Oeste (39,8%), Sul (19,3%) e Campanha (13,2%), e normalmente estão associados a criação de bovinos (ANUALPEC, 2003).

A crescente demanda de proteína na alimentação humana é altamente significativa e sabe-se que a carne é a fonte protéica preferida, universalmente, pela humanidade. A carne ovina, com certeza, é uma das alternativas dentre as variedades de oferta na mesa do consumidor. No entanto, no Brasil, ainda é incipiente o setor de produção de carne ovina e o mercado consumidor ainda é bastante reduzido, pois além da culinária ser restrita, a oferta é inconstante (MÜLLER, 1993). Segundo SIQUEIRA (1996), a produção de ovinos tem aumentado ultimamente, sendo estimulada, pelo elevado potencial do mercado consumidor dos grandes centros urbanos brasileiros. Observa-se, também, que agora além das tradicionais regiões produtoras, a ovinocultura expande-se em outros Estados, por exemplo, Santa Catarina, Paraná, Mato Grosso do Sul, São Paulo e mais recentemente Minas Gerais.

No Brasil, assim como em outros países de clima tropical e sub-tropical, os problemas sanitários, têm sido considerados fatores limitantes para a criação de ovinos (RIBEIRO, 1988). Os parasitas são responsáveis

por grandes perdas econômicas ao ovinocultor, devido à queda na produção e qualidade de lã, redução no ganho de peso e mortalidade. Os cordeiros desmamados constituem a categoria etária mais acometida pela verminose (ECHEVARRIA, 1988). Entre as helmintoses gastrintestinais dos ovinos, a que ocorre com mais freqüência é a infecção por *Haemonchus* sp. (BORBA, 1996). Os últimos estádios larvais e os adultos de *Haemonchus* sp. sugam sangue da mucosa abomasal. Considerando que cada verme adulto consome 0,05 mL de sangue/dia, uma ovelha com infecção moderada de 2000 vermes pode perder de 5 a 7% do volume sanguíneo por dia. Essas perdas facilmente acarretam em anemia, hipoproteinemia e reduzido ganho de peso associado com a infecção (ANDERSON, 1982).

Anemia:

Segundo JAIN (1993), um quadro de anemia é configurado quando um ou mais dos parâmetros das células vermelhas do sangue (hematócrito, hemoglobina, contagem de eritrócitos) estão abaixo dos níveis normais para a idade, sexo e espécie. Raramente é uma causa primária de doença e sim resultado de um processo sistêmico. Os sinais clínicos de anemia (taquipnéia, taquicardia, redução na tolerância ao exercício, e depressão) refletem ajustes fisiológicos ao inadequado transporte de oxigênio aos tecidos do organismo. Anemia é acompanhada por palidez da mucosa, exceto quando é causado por destruição dos eritrócitos, caso em que ocorre hiperbilirrubinemia e icterícia (DUNCAN e PRASSE, 1982).

As anemias podem ser classificadas de acordo com o tamanho dos eritrócitos (VCM) e a concentração de hemoglobina (CHCM, HCM). A

anemia pode ser normocítica, macrocítica ou microcítica. Pode ser normocrômica ou hipocrômica. Esta classificação é útil principalmente na detecção da deficiência de ferro e anemias megaloblásticas (DUNCAN e PRASSE, 1982).

Quando as concentrações de hemoglobina decrescem, os tecidos recebem uma menor oxigenação, elevando as concentrações de eritropoietina, a qual estimula a proliferação da medula óssea, que junto com um aporte suficiente de ferro aumenta a formação de hemácias (SCHOLL et al., 2000). Em torno de cinco dias transcorrem do estímulo da célula tronco eritropoiética pela eritropoietina até a saída de reticulócitos da medula óssea para a circulação sanguínea, e o que determina o grau de reticulocitose é a quantidade de ferro disponível (FLOREZ, 1997).

Metabolismo do ferro:

O ferro é um cátion indispensável para a síntese de hemoglobina e formação de outros componentes (mioglobina) e enzimas que atuam em outros processos metabólicos principalmente de óxido-redução. Em torno de 80% do ferro orgânico destina-se à função eritrocítica (FLOREZ, 1997). Na hemoglobina, um átomo de ferro divalente encontra-se no centro do núcleo tetrapirrólico, formando-se o núcleo heme (DE ANGELIS e CTENAS, 1993). O ferro é absorvido no duodeno e na porção proximal do jejuno, principalmente na forma Fe^{+2} (forma ferrosa), de acordo com a necessidade do organismo, influenciada pela concentração de ferro nas células da membrana, idade do animal, sexo e quantidade na dieta (HILLMAN, 1998). Para que ocorra a transferência de

ferro do epitélio intestinal e de células reticuloendoteliais para a transferrina é necessário a presença de ceruloplasmina, uma metaloproteína sintetizada no fígado que contém aproximadamente 90% do cobre plasmático. A transferrina é uma glicoproteína de transporte que carreia o ferro no plasma e no líquido extracelular para suprir as necessidades teciduais. Normalmente, 1/3 da transferrina é saturada com ferro (COOK, 1999).

O ferro necessário para a síntese do heme vem principalmente dos compartimentos de reserva. O ferro pode ser estocado em duas formas: ferritina e hemosiderina. A ferritina é a mais importante proteína de reserva de ferro presente em todas as células, especialmente naquelas envolvidas na síntese de compostos que contem ferro (precursores eritróides) e no metabolismo e reserva de ferro (hepatócitos e macrófagos) (COOK, 1999).

A manifestação mais facilmente detectável em um desequilíbrio entre a ingesta e a perda de ferro pelo organismo é um quadro de anemia. Em situações normais, as perdas diárias de ferro são mínimas, porém em casos de hemorragias ou perdas de sangue que impeçam a reutilização de certos componentes do sangue (ferro, proteínas do plasma), estas perdas podem incrementar-se (FLOREZ, 1997).

De acordo com TOKARNIA (2000), o solo e as pastagens do Rio Grande do Sul (RS) são muito ricos em ferro. Por este motivo bovinos e ovinos que tem acesso a estas pastagens não apresentam quadros de deficiência de ferro, não sendo usado este mineral no tratamento da verminose em ovinos.

Ferro e Produção de Radicais Livres:

Radical livre representa qualquer espécie química de existência independente que possui um ou mais elétrons não pareados girando em seus orbitais externos. Esta configuração, eletroquimicamente, muito instável, confere a propriedade de ser uma espécie química altamente agressiva e de vida curta. Tem-se observado que o grau desta reatividade se correlaciona inversamente com sua meia vida e com sua capacidade de difusão em meio celular. Do ponto de vista químico, um radical livre pode originar-se por distintos mecanismos, porém o mais freqüente nos organismos vivos é mediante a adição de elétron a uma molécula estável (HALLIWELL, 1987). Uma vez formados, os radicais livres buscam estabilizar-se, cedendo ou captando um elétron de espécies vizinhas (SCHANAIDER, 2000). Estas, por sua vez, viram radicais livres e se estabilizam, tomando ou cedendo elétrons de outras substâncias. Cria-se uma reação em cadeia que termina por alterar a conformação, a estrutura ou as funções de proteínas, fosfolipídios de membrana, ácidos nucléicos e outros componentes celulares (RIEGEL, 2002). Esta deteriorização oxidativa dos lipídios polinsaturados é chamada de lipoperoxidação (NORDBERGER e ARNER, 2001).

As espécies reativas do oxigênio (ROS) incluem um grande número de moléculas quimicamente reativas oriundas do oxigênio, entre elas: o radical superóxido (O_2^-), radical hidroxil (OH^-) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Algumas dessas moléculas, como o radical hidroxil, são extremamente reativas, enquanto outras, são menos reativas. O radical superóxido gerado apartir do oxigênio molecular pela adição de um elétron é um radical livre, pouco reativo, porque ele tem pouca habilidade

para penetrar nas membranas celulares e, portanto fica preso no compartimento onde foi produzido (HALLIWELL e GUTTERIDGE, 1999). O radical hidroxil é formado apartir do peróxido de hidrogênio em uma reação catalisada por íons metálicos. O radical hidroxil reage rapidamente com biomoléculas e pode desencadear a lipoperoxidação nas membranas celulares pela separação de um átomo de hidrogênio dos ácidos graxos insaturados na mesma. Esse processo leva à geração de radicais lipídicos, que então se combinam com o oxigênio molecular propagando assim, a cadeia de reações da peroxidação dos lipídios. A maioria dos fosfolipídios componentes da membrana são ricos em ácidos graxos polinsaturados, portanto, são susceptíveis ao ataque do radical hidroxil (NORDBERGER e ARNER, 2001).

O ferro tem a capacidade de aceitar e doar elétrons, prontamente, interconvertendo-se entre a forma férrica (Fe^{+3}) e a forma ferrosa (Fe^{+2}). Esta propriedade o torna um componente muito útil em citocromos, em moléculas que ligam e transportam oxigênio (hemoglobina e mioglobina), e em muitas enzimas que realizam processo redox, funcionando como transportadoras de elétrons. Entretanto, também pode causar danos aos tecidos, se atuar como catalisador na conversão do peróxido de hidrogênio em radicais livres que atacam a membrana celular, proteínas e DNA (ANDREWS, 1986). A produção do radical hidroxil, a espécie mais citotóxica, é facilitada pelo ferro, que catalisa a interação do ânion superóxido e do peróxido de hidrogênio através das reações de Fenton e Haber-Weiss (SCHIMMEL e BAUER, 2002). O sistema Fenton pode gerar o radical hidroxil através da ativação do peróxido de hidrogênio pela ação de íon de transição (HALLIWELL e GUTTERIDGE, 1999). A

seqüência das reações de redução do peróxido de hidrogênio pelo Fe^{+2} e a redução do Fe^{+3} pelo ânion superóxido constitui o ciclo de Haber-Weiss. Nele o ânion superóxido, tendo o íon ferroso como catalisador, garante a contínua formação da radical hidroxil (RIEGEL, 2002).

Sistema Antioxidante:

A principal função do sistema de defesa antioxidante do organismo é inibir ou reduzir os danos causados às células pelas espécies reativas do oxigênio (ROS). Existe uma grande variedade de substâncias antioxidantes, as quais podem ser classificadas em função da origem e/ou localização (JACOB, 1985).

A glutationa, um antioxidante sintetizada principalmente no fígado, é um tripeptídeo (γ-L-glutamil-L-cisteinil-glicina), que existe no organismo em duas formas: reduzida (GSH) e oxidada (GSSG), atua direta ou indiretamente em muitos processos biológicos importantes, incluindo a síntese de proteínas, metabolismo e proteção celular (HÖER et al., 2000). A atividade enzimática da glutationa peroxidase (GSHpx) é um dos meios de controle dos níveis de peróxido de hidrogênio e hidroperóxidos lipídios, oriundos do ataque de radicais livres (HÖER et al., 2000).

A superóxido dismutase é outra enzima que participa no processo de detoxificação de radicais livres transformando dois ânions radical superóxido em um peróxido de hidrogênio menos reativo que o anterior (AMES et al., 1993). Esta enzima é abundantemente encontrada no organismo. Ocorre no citoplasma das células e é dependente do cobre ou zinco como cofatores e na mitocôndria onde utiliza como cofator o manganês (RIEGEL, 2002).

Estresse Oxidativo:

O desequilíbrio entre a produção de ROS e a remoção pelos sistemas de defesa antioxidante é denominado de estresse oxidativo. O estresse oxidativo é uma condição celular ou fisiológica de elevada concentração de ROS que causa danos moleculares às estruturas celulares, com conseqüente alteração funcional e prejuízo das funções vitais (DRÖGE, 2002).

A membrana do glóbulo vermelho contém grande número de grupos –SH, e os agentes oxidantes podem converter estes grupos tióis (R-SH) em componentes dissulfeto (R-SSG), levando à desnaturação das proteínas de membrana. Nesse processo, pode ocorrer lesão intracelular, com oxidação da hemoglobina (Hb) à Meta-Hb, que precipita e forma os corpúsculos de Heinz (WINTERBOURN, 1990).

A oxidação do eritrócito tem sido estudada como modelo para avaliar o dano oxidativo sobre as biomembranas. Quando há ataque dos radicais livres sobre as membranas dos eritrócitos ocorre oxidação dos lipídios e proteínas causando hemólise (SIES, 1993). O eritrócito é responsável pelo transporte do oxigênio via hemoglobina, isto faz com que esta célula esteja constantemente exposta a espécies reativas do oxigênio (radicais livres) (YAMAGUSHI et al., 1998).

CAPÍTULO 1

ERITROGRAMA E ESTRESSE OXIDATIVO EM CORDEIROS ANÊMICOS TRATADOS COM FERRO DEXTRANO[1]

Red Blood Cell Profile and Oxidative Stress in Anemic Lambs Treated with Dextran Iron

Ricardo Xavier da Rocha[2] Carlos Bondan[2] Marcelo Cecim[3]

RESUMO

A anemia verminótica traz sérios prejuízos na produção de ovinos, tanto pela perda de animais como na queda no ganho de peso e, principalmente, pela demora na recuperação pós everminação. O objetivo deste trabalho foi avaliar o *status* oxidativo e a recuperação do quadro hematológico de cordeiros com anemia induzida, suplementados ou não com ferro dextrano. Foram utilizados 10 cordeiros machos entre 5 e 7 meses de idade. O dia zero do experimento foi considerado quando cada animal atingiu o hematócrito 15% após a anemia induzida através da retirada de sangue e foi alocado em um dos grupos experimentais. O grupo tratado recebeu uma injeção de 25 mg/kg de peso vivo de ferro dextrano intramuscular em dose única. As coletas de

---

[1] Parte da dissertação desenvolvida pelo primeiro autor para obtenção do grau de Mestre em Clínica Médica, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

[2] Médico Veterinário, mestrando em Medicina Veterinária, UFSM.

[3] Médico Veterinário, PhD, Prof. Adjunto, Departamento de Clínica de Grandes Animais, UFSM. Santa Maria, RS, Brasil. 97105-900. E-mail: mcecim@smail.ufsm.br. Autor para correspondência.

sangue foram feitas nos dias zero, 7, 14, e 21. Nos dias 7 e 21 nos animais tratados houve aumento nos valores de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e diminuição na concentração dos grupamentos tióis não protéicos (NPTH) nos dias 7, 14 e 21. No dia 7, o teste de fragilidade osmótica eritrocitária indicou um aumento na resistência da membrana dos eritrócitos nesses animais. A recuperação da série vermelha do sangue (eritrócitos, hematócrito e hemoglobina) foi mais rápida no grupo tratado. A suplementação de ferro mesmo aumentando a produção de lipoperóxidos acelerou a recuperação do quadro hematológico, pois não aumentou a porcentagem de hemólise pela ação das espécies reativas do oxigênio sobre as biomembranas.

Palavras-chave: NPTH, fragilidade osmótica, TBARS, reticulócitos

ABSTRACT

Anemia due to worm infection is a major cause of loss in the sheep industry, due to deaths, drop in average daily gains and long recovery time after treatment. The objective of the present experiment was to evaluate the oxidative status and the recovery of red blood cell (RBC) profile in lambs with induced anemia, treated or not with dextran iron. Ten ram lambs 5 to 7 months old were used. Animals were bled every other day, and when presented PCV of 15% were randomly allocated (day zero) to one of the experimental groups. Treated group received a single dose of 25 mg/kg BW of a comercial formulation of dextran iron IM, the control group received no treatment. Blood samples were taken on days zero, 7, 14 and 21. On days 7 and 21 treated animals presented higher TBARS values, reduced non protein thiol groups (NPTH) levels were found in the treated group on days 7, 14 and 21. Erythrocyte

membrane resistance to osmotic challenge was improved on day 7 in treated animals. Recovery to normal values for the RBC profile was faster in the treated group with significant differences starting on day 7. We conclude that iron treatment even tough increasing oxidative stress, accelerated recovery of the hematological profile. Moreover, it did not increase hemolysis in anemic blood by the action of oxygen reactive species upon biological membranes.

Key Words: NPTH, fragility osmotic, TBARS, reticulocytes.

INTRODUÇÃO

No Brasil, assim como em outros países de clima tropical e sub-tropical, os problemas sanitários, têm sido considerados fatores limitantes para a criação de ovinos (RIBEIRO, 1989). Os parasitas são responsáveis por grandes perdas econômicas ao ovinocultor, devido à queda na produção e qualidade da lã, redução no ganho de peso e mortalidade (ECHEVARRIA, 1988). Os cordeiros desmamados constituem a categoria etária mais acometidas pela verminose (ECHEVARRIA et al., 1989).

Entre as helmintoses gastrintestinais, a que ocorre com maior freqüência é a infecção por *Haemochus* sp. (BORBA, 1996), um nematódeo hematófago que causa anemia, hipoproteinemia e diminuição no ganho de peso (ANDERSON, 1982). VAN WYK et al. (1997) associaram os valores de hematócrito com diferentes colorações da conjuntiva ocular. Estas colorações representam cinco graus de anemia, com confiabilidade superior a 95% para infecções por *Haemonchus* sp. Apartir destes resultados, os autores apresentaram o método Famacha de controle de verminose, que segue uma escala de 1 a 5, no qual 1 e 2 não recebem tratamento e 3, 4 e 5 são tratados,

onde Famacha 1 apresenta hematócrito acima de 27%, Famacha 2 de 23 a 27%, Famacha 3 de 18 a 22%, Famacha 4 de 13 a 17% e Famacha 5 abaixo de 12%.

Um quadro de anemia é indicado quando um ou mais dos parâmetros das células vermelhas do sangue (hematócrito, hemoglobina, contagem de eritrócitos) estão abaixo dos níveis normais para a idade, sexo e espécie. Raramente é uma causa primária de doença e sim um resultado de um processo sistêmico (JAIN, 1993).

Segundo DALLMAN (1991), o ferro é recomendado no tratamento de anemia, pois cerca de 80% deste metal de transição é captado pela medula óssea para ser utilizado na produção de hemoglobina. De acordo com TOKARNIA (2000), o solo e as pastagens do Rio Grande do Sul (RS) são muito ricos em ferro. Por este motivo bovinos e ovinos que tem acesso a estas pastagens não apresentam quadros de deficiência de ferro, e o ferro não é utilizado no tratamento da verminose em ovinos. O ferro tem a capacidade de aceitar e doar elétrons, prontamente, interconvertendo-se entre a forma férrica (Fe^{+3}) e ferrosa (Fe^{+2}). Esta propriedade o torna um componente muito útil em citocromos, em moléculas que ligam e transportam oxigênio (hemoglobina e mioglobina), e em muitas enzimas que realizam processo redox, funcionando como transportadoras de elétrons. Entretanto, também pode causar danos aos tecidos, atuando como catalisador na conversão de peróxido de hidrogênio em radicais livres que atacam a membrana celular, proteínas e DNA. (TROOST et al., 2003) Quando há ataque dos radicais livres sobre as membranas dos eritrócitos ocorre oxidação dos lipídios e proteínas causando hemólise (SIES, 1993)

Para evitar danos causado pela lipoperoxidação, a célula possui um sistema de defesa antioxidante que pode atuar em duas linhas. Uma delas atua como

detoxificadora do agente antes que ele cause lesão. Esta linha é constituída por glutationa reduzida (GSH), superóxido-dismutase (SOD), catalase, glutationa peroxidase (GSHpx) e vitamina E (ROSS e MOLDEUS, 1991; MEISTER e ANDERSON, 1983). A glutationa (GSH, L-γ-glutamil-L-cisteinil-glicina) está presente na maioria das células e é o tiol (-SH) mais abundante no meio intracelular (GALLEANO e PUNTARULO, 1995). A principal função da glutationa é decompor o peróxido de hidrogênio em duas moléculas de água, utilizando o NADPH oriundo do ciclo das pentoses como fonte de elétrons (RIEGEL, 2002). A outra linha de defesa tem a função de reparar a lesão ocorrida, sendo constituída pelo ácido ascórbico, pela glutationa-redutase (GSH-Rd) e pela GSHpx, entre outros. Com exceção da vitamina E (α-tocoferol), que é um antioxidante estrutural da membrana, a maior parte dos agentes antioxidantes está no meio intracelular (GALLEANO e PUNTARULO, 1995).

O objetivo deste trabalho foi avaliar a suplementação de ferro em cordeiros anêmicos sobre o *status* oxidativo e a recuperação da série vermelha do sangue.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 10 cordeiros com idade entre 5 e 7 meses, da raça Texel, com peso médio de 33 kg. Os animais foram mantidos em baias agrupados 2 a 2 e no período do experimento todos foram alimentados com capim-elefante (*Pennisetum purpureum*).

A anemia foi induzida através da retirada de sangue da veia jugular. O cálculo da volemia foi feito em função do peso vivo onde se considerou um volume sangüíneo

total de 8% do peso vivo do cordeiro. Apartir deste cálculo retirou-se de 8-10% da volemia até atingir o hematócrito (Ht) de 15%.

Quando os animais atingiam o hematócrito 15% eram alocados, aleatoriamente, em dois grupos (tratado e controle) contendo 5 animais. No dia zero do experimento, os animais do grupo tratado receberam 25 mg/kg de peso vivo de ferro dextrano IM, dose única. As coletas de sangue foram feitas por venipunção da veia jugular após tricotomia e anti-sepsia, utilizando tubos de ensaio com heparina nos dias zero, 7, 14 e 21 pós-tratamento. As avaliações dos parâmetros das células vermelhas do sangue (contagem de eritrócitos, hemoglobina, reticulócitos, VCM) foram feitas através do método descrito por JAIN (1986).

Espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) foram determinadas de acordo com OHKAWA et al. (1979). As amostras sanguíneas foram centrifugadas por 10 min a 1000 x g e os eritrócitos foram lavados três vezes com NaCl 0,9%. Em seguida, os eritrócitos foram diluídos em NaCl 0,9% obtendo-se um hematócrito de 50% (1:1). Esta solução foi precipitada com ácido tricloroacético (TCA) 40% e o sobrenadante removido e mantido em gelo por 30 min após a centrifugação. TBARS foram quantificadas pela adição de 1 mL do sobrenadante em 0,5 mL de ácido tiobarbitúrico (TBA) a 0,8%. A quantidade de TBARS produzida foi mensurada em absorbância de 532 nm, usando malondialdeído (MDA) para construção da curva padrão.

Grupamentos tióis não-proteicos (NPTH), nos eritrócitos foram determinados usando reagente de Ellman, 5,5-ditiobis 2-nitrobenzoato (DTNB). O sangue foi precipitado com um volume TCA a 40%. Após, as amostras foram centrifugadas a

2000 x g por 10 min, os NPTH foram quantificados pela adição de 200 μL do sobrenadante em 1 mmol/L de tampão fosfato de potássio, pH 7,0 e 0.5 mmol de DTNB pH 7,0. A concentração dos grupos tióis foi calculada usando uma curva padrão de glutationa reduzida, de acordo com ELLMAN (1959).

A análise da fragilidade osmótica eritrocitária foi realizada de acordo com o método descrito por JAIN (1986), que mensura a estabilidade dos eritrócitos em solução de cloreto de sódio em concentrações variando de 0% a 0,85%. A concentração sérica de ferro foi determinada usando *kit* comercial (Labtest, Minas Gerais, Brasil). A determinação do cobre plasmático foi feita através de espectrofotometria de absorção atômica (Espectrofotômetro GBC 932AA, modo de absorção com chama de ar+acetileno), conforme técnica descrita por FICK et al. (1980) . A estatística constou de uma análise de variância ANOVA, sendo a comparação entre as médias feita pelo teste "t" de Student. Os cálculos foram processados no programa "Graphpad Instat".

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os baixos valores de ferro no dia zero associados a recuperação mesmo no grupo controle demonstra uma perda de ferro por hemorragia externa e não uma deficiência alimentar (Tabela 1). Segundo FLOREZ (1997), normalmente as perdas diárias de ferro são mínimas, porém em casos de hemorragia externa esta quantia pode aumentar e levar a um quadro de anemia por deficiência de ferro. Isto ocorre porque na hemorragia externa não ocorre a reabsorção e conseqüente reutilização de certos componentes do sangue (ferro, proteínas plasmáticas) (DUNCAN e PRASSE, 1982).

Não houve aumento nos valores de avaliação do *status* oxidativo no dia zero do experimento. Isto pode ser explicado devido ao quadro de anemia ser causado por hemorragia externa e não por hemólise que liberariam hemoglobina e ferro, favorecendo reações oxirredutoras (HALLIWEL e GUTTERIDGE, 1990), ou pela diminuição na concentração sérica de ferro indisponibilizando este metal de transição para a reação de Fenton.

De acordo com SCHOLL et al. (2000), quando as concentrações de hemoglobina decrescem, os tecidos recebem um menor aporte de oxigênio, elevando as concentrações de eritropoietina, a qual estimula a proliferação da medula óssea que, junto com um aporte suficiente de ferro aumenta a formação de hemácias. Os valores de ferro no grupo tratado tiveram um aumento significativo nos dias sete, 14 e 21 (Tabela 1), devido à suplementação dos animais com ferro dextrano no dia zero do experimento.

Nos dias 7, 14 e 21 (Tabela 1) pós-tratamento, houve aumento significativo nos valores do hematócrito, eritrócitos e hemoglobina nos animais do grupo tratado em relação aos animais do grupo controle. Sinais de aumento da produção de eritrócitos ficam evidentes em 48 a 72 horas e atingem o máximo cerca de sete dias após o início da hemorragia e quem determina o grau de reticulocitose é a quantidade de ferro disponível (DUNCAN & PRASSE, 1982). Normalmente, cerca de 70% a 90% do ferro é captado pela medula óssea, para ser utilizado na produção de hemoglobina (DALLMAN, 1991).

Os valores de TBARS aumentaram nos dias sete e 21 (Tabela 1) e os de NPTH diminuíram significativamente no dia sete, 14 e 21 (Tabela 1) do experimento. De

acordo com IMAI et al. (1991), geralmente ocorre aumento nos valores de TBARS e diminuição nos valores de NPTH em situações de estresse oxidativo. A suplementação de ferro causa aumento nos valores de TBARS e diminuição nos valores de NPTH (SEYMEN et al., 2004). Segundo TROOST et al. (2003), em humanos uma única dose clínica de sulfato de ferro leva a um dano oxidativo em pacientes saudáveis com aumento nos valores de TBARS. A produção do radical hidroxil, a espécie reativa mais citotóxica, é facilitada pelo ferro, que catalisa a interação do ânion superóxido e do peróxido de hidrogênio através das reações de Fenton e Haber-Weiss (SCHIMMEL & BAUER, 2002).

$Fe\ (II) + H2O2 \Rightarrow {}^{\bullet}OH + Fe\ (III) + {}^{-}OH$ (eq.1) reação de fenton

$Fe\ (III) + O_2^{-} \Rightarrow O_2 + Fe\ (II)$ (eq.2) reação de Haber-Weiss

A oxidação do eritrócito tem sido estudada como modelo para avaliar o dano oxidativo sobre biomembranas. Quando há ataque dos radicais livres sobre as membranas dos eritrócitos ocorre oxidação dos lipídios e proteínas causando hemólise. (SIES, 1993) A fragilidade osmótica é influenciada por fatores como a forma, o volume e o tamanho do eritrócito, quantidade de hemoglobina, as diferenças na viscoelasticidade das membranas e na composição química e estrutural das mesmas. Aparentemente, células menores apresentam capacidade limitada de expansão e atingem o volume crítico mais precocemente (PERK et al, 1964). Isto explica a diminuição no grau de hemólise no teste de fragilidade osmótica eritrocitária do grupo de animais tratado em relação aos animais do grupo controle no dia sete pós-tratamento ($P < 0.05$) (Gráfico 1) já que houve um aumento na contagem de reticulócitos no mesmo período no grupo tratado (Tabela 1). Os valores de cobre estão dentro das referências para espécie (FLOREZ,

1997) indicando que a anemia não foi causada por uma deficiência de cobre e que este metal de transição não foi responsável pela catalisação do peróxido de hidrogênio em radical hidroxil.

CONCLUSÕES

Os resultados indicam que a suplementação de ferro acelera a recuperação do quadro hematológico de cordeiros anêmicos, apesar de aumentar o estresse oxidativo pelo aumento na produção de lipoperóxidos.

Pode-se sugerir o uso da injeção de ferro dextrano como tratamento de apoio junto com anti-helmínticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSON, N. Internal parasites of sheep and goats. In: COOP, I.E. (ed). Sheep and goat production. **World Animal Science**, C1. Amsterdan, Oxford, New York: Elsevier, p.175-191, 1982.

BORBA, M.F.S. **Efeitos do parasitismo gastrintestinal sobre o metabolismo do hospedeiro**. In: SILVA SOBRINHO, A.G. Nutrição de ovinos. Jaboticabal: FUNEP, p.213-233, 1996.

DALLMAN P.R. **Hierro. In: Conocimientos actuales sobre nutrición**. 6. ed. Washington:OPAS/OMS, 1991.

DUNCAN J.R.; PRASSE K.W. **Patologia Clínica Veterinária**. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan, 1982.

ECHEVARRIA, F.A.M. Doenças parasitárias de ovinos e seu controle. In: SIMPÓSIO PARANAENSE DE OVINOCULTURA, 3**.** Guarapuava, Londrina, **Anais...:** Londrina: IAPAR, p.46-47, 1988.

ECHEVARRIA, F.A.M.; PINHEIRO, A.C.; CORREA, M.B.C. Controle estratégico da verminose ovina no Rio Grande do Sul. In: CURSO DE PARASITOLGIA ANIMAL, 2**.** Bagé, RS: **Anais...:** CBPV, 1989, p.159-163.

ELLMAN, G.L. Tissue sulfhydryl groups. **Arch Biochem Biophys**, v.82, p.70-77, 1969.

FICK, K.R., et al. **Métodos de análises de minerais em tecidos de animais e de plantas**. 2. ed. Flórida: Universidade da Flórida, 1980.

FLOREZ J. Farmacos antianemicos y factores de crecimiento hemopoyetico. In: FLOREZ J. **Farmacologia Humana**. 3. ed. Barcelona; Masson, p.981-90. 1997.

GALLEANO M, PUNTARULO S. Role of antioxidants on the erythrcytes resistence to lipid peroxidation after acute iron overloads in rats. **Biochem Biophys Acta**;1271 (2-3): 321-6. 1995.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M.C. Role of free radicals and catalytic metals íons in human disease: na overview. **Methods Enzymol**; 186: 1-85. 1990.

IMAI, K. et al. Antioxidative effect of protoporphyrin on lipid peroxidation in tissues homogenates of intravenously administrated rats. **J. Pharmacobio-Dyn**, v.14, p. 20-24. 1991.

JAIN, N.C. **Schalm's veterinary hematology**. 4. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986. 1221 p.

JAIN, N.C. **Essentials of Veterinary Hematology**. Philadelphia. Lea & Febiger.1993. 417p.

MEISTER A, ANDERSON M.E. Glutathione. **Annual Rev Biochem**, v.52, p. 711-60. 1983.

OHKAWA, H et al. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Anal Biochem**, v.95, p.351-358, 1979.

PERK, K.; FREI, Y.F.; HERZ, A. Osmotic fragility of red blood cells of young and mature domestic and laboratory animals. **American Journal Veterinary Research**, v.25, p.1241-1248, 1964.

RIBEIRO, L.A.O. Atualidades na profilaxia das enfermidades infecciosas dos ovinos. In: SIMPÓSIO PAULISTA DE OVINOCULTURA, 1, 1988, Botucatu, Campinas, **Anais...:** Fundação Cargill**,** 1988, p.143.

RIEGEL R.E. Radicais Livres. In:_____ **Bioquímica.** 3. ed. São Leopoldo: Unisinos, 2002, p.507-536.

ROSS D, MOLDEUS P. Antioxidants defense system and oxidative stress. In Vigo-Pelfrey C (ed): **Membrane lipid oxidation**. 1th ed. Boca Raton, CRC Press, 1991 p.151-70.

SCHIMMEL, M.; BAUER, G. Proapoptotic and redox-state related signaling of reactive oxygen species generated by transformed fibroblasts. **Oncogene,** v.21, p. 5886-5896, 2002.

SCHOLL, T.O et al. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. **Am Journal Clin Nutr;** 71 (suppl) p.1295-1303, 2000.

SEYMEN, H.O.; CIVELEK, S.; SEVEN, A.; YIGIT, G.; HATEMI, H.; BURÇAK, G. Iron supplementation in Experimental Hyperthyroidism: Effects on oxidative stress in skeletal mucle tissue. **Yonsei Medical Journal** . v.45, nº 3; 413-418. 2004.

SIES H. Ebselen**,** a selenoorganic compound as glutathione peroxidase mimic. **Free Radical Biol & Med.** v.14, p. 313-323, 1993.

TOKARNIA, C.H. Deficiências minerais em animais de fazenda, principalmente bovinos em regime de campo. **Pesquisa Veterinária Brasileira.** v.20 (3), p. 127-138, jul./set.2000.

TROOST, F.J.; SARRIS, W.H.; HAENEN, G.R.; BAST, A.; BRUMMER, R.J. New method to study oxidative damage and antioxidants in the human small bowel: effects of iron applications. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, 285: G354-359. 2003.

VAN WYK, J.A., MALAN, F.S., BATH, G.F. Rampant anthelmintic resistance in sheep in South Africa – what are the options? In: WORKSHOP OF MANAGING ANTHELMINTIC RESISTANCE IN ENDOPARASITES, 1997, Sun City, South Africa. **Proceedings...** Sun City, 1997. p.51-63.

Tabela 1. Média ± desvio padrão de Eritrócitos, Ferro Sérico (Fe), Hematócrito (Ht), Hemoglobina (Hb), Volume Corpuscular Médio (VCM), Cobre plasmático (Cu), Reticulócitos, Grupamentos Tióis não protéicos (NPTH) e Espécies Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico (TBARS) em cada momento experimental

	Dia zero		Dia 7		Dia 14		Dia 21	
Parâmetros	GC	GT	GC	GT	GC	GT	GC	GT
Ht *(%)*	15 ± 0,81	15,8 ± 0,48	18 ± 0,9	21,4 ± 1,0*	22,5 ± 0,8	26,8 ± 0,8**	26,5 ± 1,1	34 ± 1,3***
Eritrócitos *(n° x 10^6 μL)*	3,67 ± 0,11	3,70 ± 0,09	4,03 ± 0,17	4,80 ± 0,17**	4,92 ± 0,16	5,73 ± 0,21**	5,78 ± 0,42	8,51 ± 0,51***
Hb *(g/dl)*	5,0 ± 0,28	5,2 ± 0,17	6,0 ± 0,3	7,1 ± 0,3*	7,5 ± 0,2	8,9 ± 0,2**	8,8 ± 0,4	11,3 ± 0,4***
VCM *(fl)*	43,0 ± 0,46	42,9 ± 0,76	44,6 ± 0,9	44,5 ± 1,5	45,6 ± 0,2	46,7 ± 0,6	46,2 ± 1,4	39,6 ± 0,4***
Reticulócitos *(%)*	0,1 ± 0,07	0,2 ± 0,16	0,37 ± 0,16	1,6 ± 0,2***	0,25 ± 0,1	0,76 ± 0,2	0,31 ± 0,14	0,57 ± 0,17
Fe^{+2} *(μg/dl)*	71,5 ± 14,4	78 ± 13,1	111 ± 18,6*****	410,2 ± 27	166 ± 20,8***	355,8 ± 29	220,50 ± 25	266,60 ± 15,8
Cu^{+} *(μmol/L)*	13,4 ± 1,0	11,06 ± 0,5	14 ± 1,5	15,3 ± 1,3	14,3 ± 1,6	13,9 ± 1,0	15,1 ± 0,7	12,7 ± 0,3**
TBA-RS *(nmol MDA/g Hb)*	1,74 ± 0,07	1,76 ± 0,08	1,66 ± 0,11	2,57 ± 0,16***	1,60 ± 0,16	1,99 ± 0,09	1,63 ± 0,08	2,16 ± 0,11***
NPTH *(nmol/L sg total)*	1,62 ± 0,08	1,56 ± 0,05	1,3 ± 0,07	0,60 ± 0,06****	1,4 ± 0,05	0,92 ± 0,05****	1,4 ± 0,06	1,02 ± 0,05***

As médias com sobrescrito diferem entre grupos dentro de cada momento experimental.

* P = 0.05

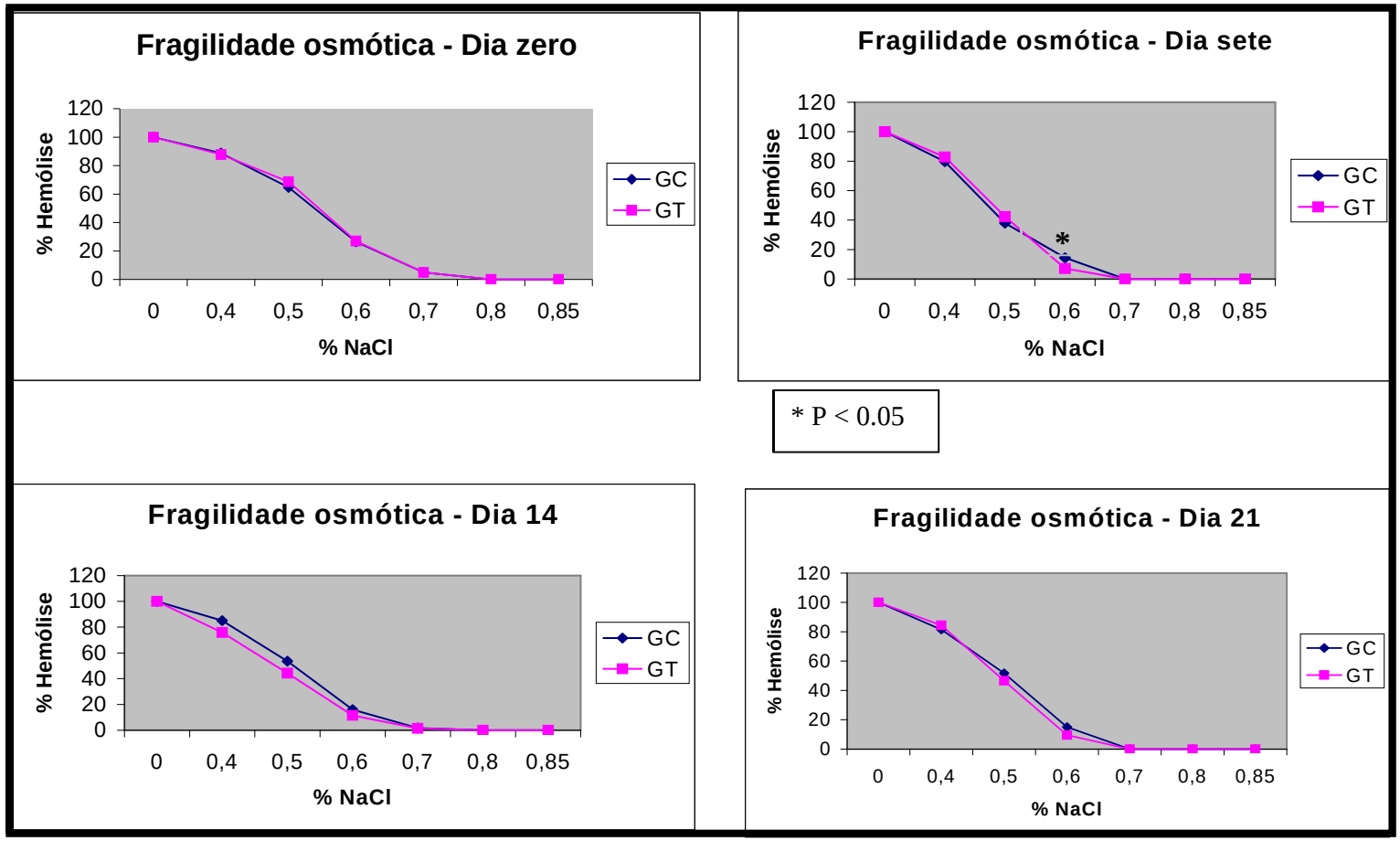
** P < 0.05

*** P < 0.01

**** P < 0.001

***** P < 0.0001

Gráfico 1. Médias dos valores do teste de Fragilidade Osmótica Eritrocitária (FOE) dos cordeiros do grupo controle (GC) e grupo tratado (GT) em cada momento experimental.



CONSIDERAÇÕES FINAIS:

O solo e as pastagens do Rio Grande do Sul são muito ricos em ferro, portanto, não existe deficiência alimentar deste elemento em animais mantidos em sistema de pastejo. Entretanto, a suplementação de ferro pode ser utilizada como uma droga de performance, acelerando a recuperação dos parâmetros hematológicos de ovinos com anemia verminótica. O tempo de recuperação dos animais, principalmente cordeiros, parasitados por este nematódeo hematófago pode ser acelerado com a utilização de ferro como terapia auxiliar ao tratamento anti-helmíntico.

Outra possibilidade da suplementação de ferro em ovinos, baseia-se na utilização deste metal de transição juntamente com o método famacha de controle de verminose na diminuição do desenvolvimento de resistência parasitária. Resultados preliminares de novos estudos com a suplementação de ferro em animais parasitados por *Haemonchus* sp. indicam que animais com hematócrito entre 18 e 22% (famacha grau 3), não necessitam da utilização de anti-helmínticos para retornar a contagem normal de eritrócitos (27%). Isto aumenta o intervalo entre tratamentos, dificultando o desenvolvimento da resistência parasitária pelo aumento da refugia, que é a população de larvas sensíveis na pastagem. A suplementação de ferro em animais famacha grau 3 pode ser feita para selecionar para resiliência, que são animais que estão parasitados mas não perdem sua capacidade produtiva.

A produção ecológica de ovinos pode ser outra opção para a suplementação de ferro nesta espécie. O ciclo de criação da ovinocultura é muito curto, portanto, os cordeiros podem chegar ao abate sem a utilização de nenhum produto químico como anti-helmíntico, utilizando somente ferro em alguns animais que apresentem um quadro de anemia verminótica no período de terminação, podendo assim, atingir uma fatia de mercado importante do público consumidor.

BIBLIOGRAFIA

AMES, B.N.; SHIGENA, M.K.; HEGEN, T.M.. Oxidants, antioxidants and the degenerative diseases of aging. **Proc. Nat. Acad. Sci**. USA 90: p. 7915-7922, 1993.

ANDERSON, N. Internal parasites of sheep and goats. In: COOP, I.E. (ed). Sheep and goat production. **World Animal Science**, C1. Amsterdan, Oxford, New York: Elsevier, p.175-191, 1982.

ANDREWS, N.C. New England J Medicine 1999, p. 341, 1986.

ANUALPEC – Anual da Pecuária Brasileira. São Paulo-SP. 2003**. FNP Consultoria e Agroinformativos.** 10ª edição. 400 p. il. 2003.

ASSENAT, L. Composición e propiedades. In: LUQUET, F.M. **Leche y productos lácteos:** vaca-oveja-cabra. Zaragoza: Acribia, 1991. cap. 1, p. 227-313.

BORBA, M.F.S. Efeitos do parasitismo gastrintestinal sobre o metabolismo do hospedeiro. In: SILVA SOBRINHO, A.G. Nutrição de ovinos. Jaboticabal: **FUNEP**, p.213-233, 1996.

COOK, J. The Nutritional Assesment of iron status. **Arch Latinoameric Nutrit**. v.49, p. 115-145, 1999.

DE ANGELIS, R.C., CTENAS, M.L.B. **Biodisponibilidade de ferro na dieta infantil.** Temas de Pediatria 52, Nestlé Serviço de Informação Científica, 1993.

DRÖGE, W. Free radicals in the physiological control of cell function. **Physiol Rev,** v.82, p.47-95, 2002.

DUNCAN, J.R e PRASSE, K.W. **Patologia Clínica Veterinária**. Editora Guanabara Koogan S.A, Rio de Janeiro, 1982.

ECHEVARRIA, F.A.M. Doenças parasitárias de ovinos e seu controle. In: SIMPÓSIO PARANAENSE DE OVINOCULTURA, 3**.** Guarapuava, Londrina, **Anais...:** IAPAR, p.46-47, 1988.

FLOREZ, J. **Fármacos antianemicos y factores de crecimiento hemopoyetico**. In: Florez, J. Farmacologia Humana. 3ed. Barcelona; Masson, 1997, p.981-990.

HALLIWELL, B. **Oxidants and human disease: some news concept**. FASEB J. v.1, p. 358-364, 1987.

HALLIWELL, B., GUTTERIDGE, J.M**.** Free radicals in biology and medicine**. Oxford University Press**, 1999.

HILLMAN, R.S. **Anemias ferropénicas y otras anemias hipoproliferativas**. En: Fauci, A.S. Harrison Princípios de Medicina Interna. 14ª ed: Madri; McGray-Hill/Interamericana.1998, p.729-737.

HÖER, N.F., et al. Sistema antioxidante envolvendo o ciclo metabólico da glutationa associado a métodos eletroanalíticos na avaliação do estresse oxidativo. **Química Nova.** Niterói, v.24, n.1, p.112-119, 2000.

JACOB, M.J. The integrated antioxidants systems. **Nutr Res**, New York, v.15, n.4, p.755-782, 1985.

MÜLLER, L. Qualidade da carne – tipificação de carcaças bovinas e ovinas**.** In: SIMPÓSIO REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ZOOTECNIA, 1993, Rio de Janeiro. **Anais...** Viçosa: SBZ, 1993. p. 53-69.

JAIN, N.C. **Essentials of Veterinary Hematology**. Philadelphia. Lea & Febiger.1993. 417p.

NORDBERGER, J., ARNÉR, E.S.J**.** Reactive oxygen species, antioxidants and the mammalian thioredoxin system**. Free Radical Biology & Medicine**, v.31, n. 11, p. 1287-1312, 2001.

RIBEIRO, L.A.O. Atualidades na profilaxia das enfermidades infecciosas dos ovinos. In: SIMPÓSIO PAULISTA DE OVINOCULTURA, 1. Botucatu, Campinas, **Anais...:** Fundação Cargill**,** p.143, 1988.

RIEGEL, R.E. Radicais livres. In_____. **Bioquímica**. 3ª ed. São Leopoldo: Unisinos, p. 507-536, 2002.

SCHANAIDER, A. Radicais livres: vilões ainda em estudo. In:_____. **Ciência Hoje**, v. 27, n. 158, p.60-62, 2000.

SCHIMMEL, M., BAUER, G**.** Proapoptotic and redox-stated related signaling of reactive oxygen species generated by transformed fibroblast. **Oncogenese**, v. 21, p. 5886-5896, 2002.

SCHOLL, T.O. et al. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy**. Am Journal Clin Nutr,** v. 77 (suppl), p. 1295-1303, 2000.

SIES, H. Ebselen: a selenoorganic compound as glutathione peroxidase mimic. **Free Radicals Biology & Medicine**, v. 14, p. 313-323, 1993.

SIQUEIRA, E.R. Cria e recria de cordeiros em confinamento. In:_____. **Nutrição de ovinos.** Jaboticabal: FUNEP-FCAJ-UNESP, 1996, p. 175-212.

TOKARNIA, C.H. Deficiências minerais em animais de fazenda, principalmente bovinos em regime de campo. **Pesquisa Veterinária Brasileira.** v.20, p. 127-138, jul./set.2000.

YAMAGUSHI, T., SANO, K., TAKAKURA, K. Ebselen in acute ischemic stroke. **Am Heart Ass**. v. 29, p. 12-17, 1998.

WINTERBOURN, C.C. Oxidative reactions of hemoglobin**. Methods Enzymol**, v.186, p.264-272, 1990.

This document was created with Win2PDF available at http://www.win2pdf.com.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.