



**FOSFOSAL**<sup>®</sup>

MANUAL TÉCNICO



Construindo o futuro  
da saúde animal












**Virbac**



## MANUAL TÉCNICO



# Sumário

 <b>Introdução</b> .....	<b>6</b>
 <b>Funções dos minerais e metabolismo</b> .....	<b>9</b>
Considerações gerais sobre minerais para bovinos.....	10
Minerais importantes para bovinos.....	11
 <b>Absorção e biodisponibilidade dos minerais</b> .....	<b>17</b>
Fatores que afetam a absorção dos minerais.....	18
 <b>Requerimentos dos principais minerais em bovinos</b> .....	<b>21</b>
 <b>Métodos para suplementação contínua e descontínua: suplementação oral e injetável</b> .....	<b>25</b>
 <b>Minerais e metabolismo oxidativo</b> .....	<b>27</b>
Formação de espécies reativas de oxigênio e dano oxidativo.....	28
Sistema antioxidante.....	30
Estresse oxidativo.....	31
Uso da suplementação mineral para prevenir o estresse oxidativo.....	31
 <b>Funcionamento do sistema imune</b> .....	<b>33</b>
Apresentação do sistema imune.....	34
Sistema imune inato e explosão oxidativa.....	35
Sistema imune adaptativo.....	35
Suplementação mineral injetável e sistema imune.....	37
 <b>Períodos críticos</b> .....	<b>39</b>
Período de transição.....	40
Fase neonatal e adaptações fisiológicas.....	43
Desaleitamento.....	45
Entrada no confinamento.....	46
Estresse por calor.....	47
 <b>Uso de suplemento mineral injetável para melhorar os índices de reprodução</b> .....	<b>49</b>
Considerações gerais.....	50
Melhores taxas de concepção, sobrevivência do embrião e taxas de prenhez.....	52
 <b>Conclusão</b> .....	<b>55</b>
 <b>Anexos</b> .....	<b>57</b>
O que é Fosfosal®?.....	58
Protocolos para utilização de Fosfosal®.....	58
Importância dos minerais na formulação do Fosfosal®.....	59
Referências bibliográficas.....	61



# Introdução

Os minerais são compostos químicos inorgânicos que compreendem um grupo de nutrientes necessários para os animais em quantidades muito pequenas. Muitos dos minerais são nutrientes essenciais, e, portanto, devem ser adquiridos pelos animais em formas e quantidades específicas<sup>[1]</sup>. Senão, os animais podem desenvolver os quadros carenciais.

As enfermidades carenciais afetam milhões de bovinos em diferentes regiões do mundo, sendo uma delas a deficiência de magnésio (Mg), a qual representa a principal causa de morte em bovinos criados em pastagem de forma extensiva<sup>[2]</sup>. Antes do aparecimento das manifestações clínicas, ocorrem uma série de alterações bioquímicas e metabólicas, desenvolvidas à medida que o desbalanço mineral é estabelecido. Estas alterações transcorrem de maneira silenciosa, porém são responsáveis por perdas econômicas, geralmente causadas pela redução da eficiência na utilização dos alimentos, maior susceptibilidade às doenças, com impacto na performance reprodutiva, além de doenças subclínicas. Por esta razão, quando aparecem animais com manifestações clínicas de enfermidades carenciais em um rebanho, muitos outros indivíduos provavelmente apresentam deficiências subclínicas, com efeito negativo sobre o sistema imune, índices reprodutivos e performance, sem que essas perdas sejam visíveis ao produtor. Por outro lado, devido às modernas condições de produção, é possível que um grande número de animais esteja permanente ou extraordinariamente sujeito a um balanço mineral negativo, sem nunca manifestar deficiência mineral clínica, apesar das perdas econômicas dentro do sistema de produção<sup>[3]</sup>.

Uma das principais dificuldades em compreender a importância dos minerais é a sua baixa contribuição na composição orgânica e na alimentação (< 5%). Apesar disto, esses micronutrientes são essenciais para uma série de funções vitais, como desenvolvimento ósseo, função imunológica, contrações musculares, a maioria das vias metabólicas que envolvem enzimas, e a função do sistema nervoso. Por isso, o crescimento, a saúde, a produção e o desempenho reprodutivo podem ser seriamente afetados, se não houver um bom programa que garanta um abastecimento mineral adequado. Em condições naturais, o equilíbrio ou estado de um mineral depende da contribuição que os animais recebem com sua alimentação, da capacidade dos animais em absorvê-los e das necessidades minerais, estas últimas variam de acordo com o objetivo de produção e a situação biológica do cada organismo animal<sup>[1,4]</sup>.

Pesquisas têm demonstrado uma série de benefícios da administração de formulações injetáveis contendo microminerais nos períodos críticos, caracterizados por aumento de demanda, observados na secagem, pré-parto e pós-parto imediato, antes do acasalamento e em momentos de maior estresse, como desmame, transporte e vacinação. Compreender o papel e a dinâmica das necessidades dos microminerais na pecuária durante a produção e reprodução ajudará a estruturar um programa de suplementação para maximizar a eficiência dos sistemas de produção em termos de reprodução, crescimento, saúde e imunidade.

Neste contexto, o objetivo deste manual técnico é auxiliar os médicos veterinários, cientistas, nutricionistas e pecuaristas a:

- Compreender o papel essencial dos microminerais na produção pecuária;
- Compreender a dinâmica dos microminerais no ciclo de produção e repro-dução durante as fases críticas;
- Compreender os requerimentos e necessidades de manter o status ideal dos microminerais nas fases críticas de produção e reprodução;
- Projetar um programa de microminerais injetáveis para manter as concentrações ideais no organismo dos animais ao longo do ciclo de produção.





# Funções dos minerais e metabolismo

## Autores

Pr Sebastian Julio Picco, DVM

Pr Viviani Gomes, DVM

Dr Gustave Decuadro, DVM

Dr Bruno Lima, DVM

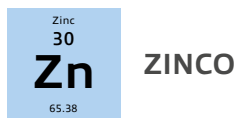
Dr Luc Durel, DVM

Dr Louisa Van Wyk, PhD









O Zn é essencial pelo seu papel estrutural, catalítico e regulador da atividade celular. O Zn participa de mais de 300 enzimas, além disso, 3 e 10% das proteínas associadas ao genoma são dependentes de Zn<sup>[13]</sup>. Por isso, a variedade de consequências da deficiência de Zn sobre o organismo animal é compreensível<sup>[14]</sup>, os quais incluem problemas de saúde associados a falhas imunológicas, reprodutivas, de crescimento e integridade da pele e dos cascos.

O Zn é absorvido principalmente no intestino delgado, e a sua eficiência absorptiva é ajustada de acordo com as necessidades do organismo<sup>[8]</sup>. A absorção de Zn aumenta em estados de deficiência<sup>[15]</sup>, e o coeficiente de absorção pode variar entre 30 e 70%<sup>[4,16]</sup>.

As enzimas dependentes de Zn desempenham várias funções vitais, abrangendo uma ampla variedade de funções biológicas. Como exemplo, a superóxido dismutase que é uma das Cu-Zn (Cu-Zn SOD) é uma das principais enzimas do sistema antioxidante do organismo<sup>[17]</sup>. As carboxipeptidases A e B são essenciais para a degradação das proteínas dos alimentos<sup>[18]</sup>. A piruvato quinase que participa da glicólise, cuja atividade é modulada pela insulina. A própria secreção de insulina pelas células  $\beta$  do pâncreas é dependente do Zn<sup>[19]</sup>. O Zn também é essencial para a divisão e diferenciação celular<sup>[20,21]</sup>.

Um dos primeiros sinais de deficiência de Zn em todas as espécies é a diminuição do apetite. Em bovinos, a diminuição acentuada na eficiência alimentar é uma forma incipiente da deficiência de Zn<sup>[22]</sup>. Por esse motivo, é aceito que o baixo ganho de peso diário em animais em crescimento representa uma importante seqüela da deficiência de Zn<sup>[23]</sup>.

O Zn é essencial para a correta resposta inflamatória, imunológica e integridade epitelial, mesmo da glândula mamária, razão pela qual sua deficiência tem sido associada com uma maior incidência de retenção placentária e mastite, aumento da contagem de células somáticas no leite e redução dos índices reprodutivos<sup>[24,25]</sup>.

O Zn cumpre uma função catalítica, estrutural e reguladora de queratinização por meio de suas metaloproteínas. Isso explica a associação entre a deficiência de Zn e a maior incidência de lesões podais em vacas leiteiras<sup>[26]</sup>.



O Se é essencial para o funcionamento de inúmeras enzimas, muitas das quais fazem parte da primeira linha orgânica de defesa antioxidante. Por sua vez, tem papel crucial no metabolismo da insulina e é essencial para a formação e ativação dos hormônios tireoidianos, uma vez que as enzimas envolvidas nesses processos são Se-dependentes. A natureza das suas funções explica o potencial deste microelemento, bem como os resultados obtidos tanto na proteção antioxidante como ao nível imunológico e reprodutivo<sup>[1,27]</sup>.

O Se é absorvido no intestino, e o coeficiente de absorção varia de acordo com a fonte de origem (Se orgânicos ou inorgânicos). Como resultado, a digestibilidade verdadeira varia entre 50 e 66%<sup>[28]</sup>. O fígado recebe o Se, posteriormente destinado à síntese de proteínas e selenoenzimas, enquanto o excesso deste micromineral é excretado na urina, matéria fecal ou como dimetil seleneto ( $H_3C-Se=CH_3$ )<sup>[1]</sup>.

A apresentação clínica mais característica da deficiência de Se é a Doença do Músculo Branco, que afeta animais na fase de crescimento<sup>[1]</sup>. A manifestação clínica da doença inclui incoordenação,

paralisia, depressão e prostração, com rápida evolução para o óbito.

As consequências subclínicas da deficiência de Se são geralmente explicadas por uma menor capacidade antioxidante, embora se sobreponham e sejam complementadas também por falhas na função tireoidiana. Em sistemas de produção de leite, a deficiência de Se está associada a uma maior incidência de retenção placentária<sup>[29]</sup>, maior contagem de células somáticas no leite<sup>[30]</sup>, maior incidência de mastite<sup>[31]</sup>, metrite<sup>[32]</sup>, diminuição da produção de leite e fertilidade<sup>[33,34]</sup>. No transporte e entrada de bovinos deficientes de Se em sistemas de confinamento podem apresentar estresse oxidativo e maior ocorrência de doenças.

A carência de Se afeta o metabolismo energético pelo aumento da resistência à insulina<sup>[34]</sup>.

O Se também participa da termorregulação, devido à sua ação na transformação do hormônio tireoidiano T4 inativo em T3 ativo<sup>[34]</sup>. Isso afeta especialmente os bezerros recém-nascidos. Por esse motivo, o colostro fornece uma quantidade maior de Se do que o leite e, no recém-nascido, a atividade do T3 é elevada na fase pós-natal imediata<sup>[35]</sup>. Leite e colostro são fontes importantes de Se, e ambos são influenciados pelo status de Se das suas mães<sup>[1,36]</sup>.

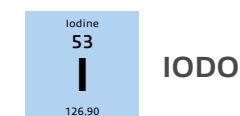


O Mn é essencial para o funcionamento de várias enzimas que só atuam em conjunto com esse metal<sup>[1]</sup>. Entre eles estão a Piruvato carboxilase (PC), Superóxido dismutase (Mn-SOD) e Glicosiltransferase. A PC é essencial para a gliconeogênese. O Mn-SOD é responsável por dismutar o íon superóxido ( $O_2^-$ ) em peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), iniciando a inativação desse radical livre. Sua localização é essencial, pois é dentro da mitocôndria, onde 60% do íon superóxido ( $O_2^-$ ) é gerado, e a sua expressão está em equilíbrio com Cu extramitocondrial e Zn-SOD<sup>[17,37]</sup>. A glicosiltransferase é responsável pela síntese de glicosaminoglicanos na cartilagem e seria responsável pelas manifestações mais comuns da deficiência de Mn<sup>[38,39]</sup>.

A absorção intestinal do Mn é muito baixa (menos de 7%), variável, ajustada às necessidades e competitiva com o Fe<sup>[11,40]</sup>. A matéria fecal é a principal fonte de eliminação de Mn da dieta, e a bile representa a principal fonte de perdas endógenas de Mn.

A carência de Mn afeta animais em crescimento e geralmente passa despercebida até o aparecimento de bezerros com quadros clínicos. Os animais afetados apresentam braquignatismo superior, instabilidade, nanismo desproporcional e articulações inchadas<sup>[39,41]</sup>.

As consequências reprodutivas da carência de Mn foram reportadas por trabalhos antigos, as quais incluem manifestações de calor e fertilidade, geralmente associadas com alteração na produção de hormônios esteróides<sup>[42,43]</sup>. Estudos recentes, realizados em condições in vitro, mostraram melhorias na quantidade e qualidade do embrião<sup>[44]</sup> e na conservação do sêmen<sup>[45]</sup>, aparentemente ligada a uma melhoria na capacidade antioxidante.

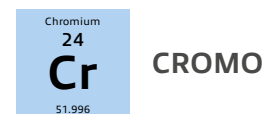


O I é um elemento essencial para a sobrevivência dos seres vivos, sendo o bócio a principal manifestação clínica da carência de I, a qual representa a mais antiga doença carencial reportada na literatura. Esta doença afeta bezerros e adultos, e pode ser manifestada por fraqueza, mortes perinatais e falhas reprodutivas<sup>[46]</sup>.



O I é absorvido no intestino, e a maior parte deste mineral é direcionado para a glândula tireóide, enquanto uma pequena fração pode ser acumulada no músculo e fígado<sup>[1]</sup>. As principais vias de eliminação do I são a urina e a bile<sup>[47]</sup>, embora as perdas por meio do leite possam ser significativas.

A única função do I é dar funcionalidade aos hormônios da tireóide. Os hormônios tireoidianos atuam em praticamente todas as células do corpo<sup>[48]</sup>. Eles são essenciais para modular o metabolismo energético, apoiar o crescimento e a diferenciação celular<sup>[49]</sup>. A geração de calor e a termorregulação são funções da tireóide, e nos neonatos é essencial no processo de termogênese a partir da metabolização da gordura marrom<sup>[50]</sup>. No momento do parto, os hormônios tireoidianos também corroboram com a produção do surfactante pulmonar<sup>[1]</sup>.



### CROMO

O Cr foi reconhecido como mineral essencial recentemente<sup>[51]</sup>. Independentemente se a oferta de Cr é pela via natural (oral) ou injetável, o Cr necessita da sua conjugação com a transferrina para que seja transportado no sangue até as células que necessitam desse mineral. Existe um sinergismo Cr e a insulina, no qual esse mineral para ser captado pelas células necessita da ligação da insulina a um receptor específico na membrana celular, por outro lado, a entrada do Cr na célula estabiliza a ligação da insulina ao seu receptor específico, o que resulta na captação de glicose pelas células do organismo. Esta inter-relação entre Cr e insulina explica o efeito metabólico deste micromineral<sup>[52]</sup>. Os benefícios da suplementação de Cr podem ser expressos na função da insulina. Quando um animal é exposto a um balanço energético negativo (BEN), ele expressa o desequilíbrio com a redução das concentrações plasmáticas de glicose e, portanto, de insulina. Assim, na suplementação de Cr observa-se melhor resposta à insulina, diminuição da lipomobilização extrema e redução do risco de cetose e fígado gorduroso<sup>[53]</sup>. Em fazendas de leite, o uso de Cr resultou em melhorias na resposta imunológica em fases de estresse como no período pós-parto<sup>[54,55]</sup>, nos índices reprodutivos, devido a uma melhor resolução de doenças associadas ao parto<sup>[56]</sup>, e também foi associado com menor incidência de morte embrionária<sup>[57]</sup>. Em sistemas de confinamento, a suplementação de Cr mostrou melhorias no desempenho e diminuição na incidência de doença respiratória bovina em animais recém-admitidos<sup>[58,59]</sup>.



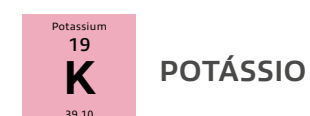
### FÓSFORO

P é o segundo mineral mais abundante no corpo. Acumula-se principalmente nos ossos e dentes (aproximadamente 80%), onde cumpre funções estruturais. O restante é encontrado nos tecidos moles, onde faz parte de moléculas de enorme importância fisiológica como os fosfolípidios nas membranas celulares, essenciais para preservar suas qualidades e integridade, e para os processos de troca entre o meio interno e externo da célula. Também faz parte dos mecanismos de sinalização e regulação da atividade de inúmeras enzimas e é um componente essencial dos ácidos nucleicos (DNA e RNA), contribui para o equilíbrio ácido-base e faz parte da molécula de ATP, utilizada pela as células como reserva de energia que permite a execução de inúmeras reações químicas e a produção de calor. Um estado inadequado de P produz uma redução significativa do apetite, capaz de alterar os processos reprodutivos e a condição corporal dos animais. Como consequência, é comum observar redução na taxa de desmame, menor produção de leite materno e menor sobrevivência dos bezerros, que também apresentam redução na velocidade de crescimento<sup>[60,61]</sup>.



### MAGNÉSIO

O Mg também tem papel estrutural como parte dos ossos e dentes, participando simultaneamente de processos de alta relevância biológica como a sinalização celular, a estabilização de compostos de energia e moléculas de DNA e RNA, a funcionalidade de mais de 300 enzimas e de neurotransmissores centrais. Por meio de uma complexa inter-relação com diferentes reações e moléculas, o Mg participa da ativação da adenilato ciclase. Esta última, quando estimulada forma um mensageiro intracelular denominado AMPc, necessário para modular as respostas celulares da adrenalina, paratormônio (PTH), glucagon, adrenocorticotrofina (ACTH), hormônio luteinizante (LH), tirotrófina (TSH) e vasopressina (ADH), entre outras. Finalmente, o Mg é essencial para a excitação e condução nervosa e muscular. Mesmo sabendo da importância das funções em que o Mg participa, atualmente a deficiência de Mg continua sendo a principal causa de morte em bovinos em pastejo<sup>[2,62]</sup>.

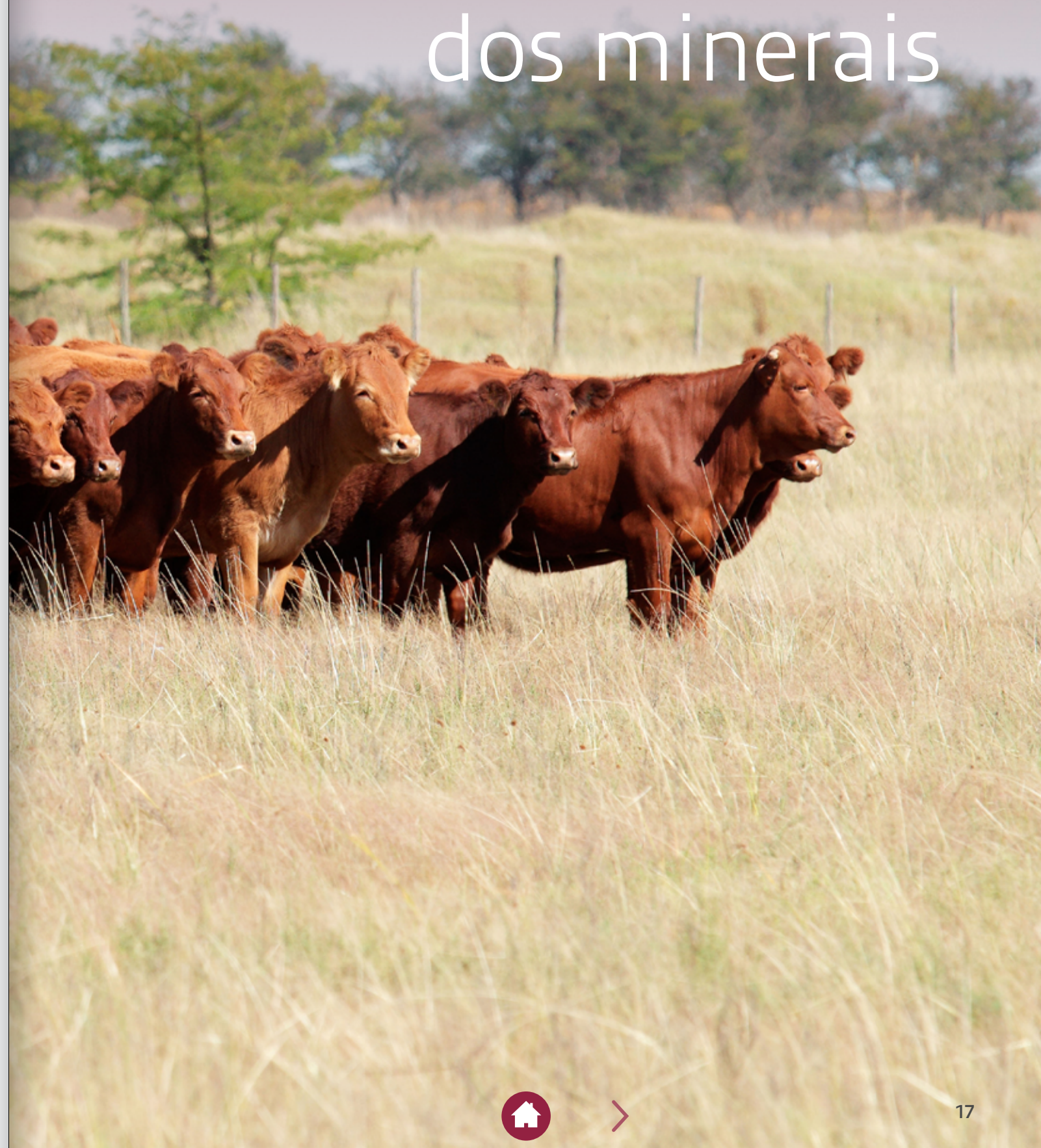


### POTÁSSIO

O K é um macroelemento essencial para sustentar a excitabilidade nervosa e muscular, assim como o equilíbrio hídrico e ácido-básico. É o principal íon intracelular nos tecidos. Um dos primeiros sinais observados com o uso de dietas pobres em K é a redução do apetite e, conseqüentemente, o baixo crescimento, que também está associado à deterioração do metabolismo proteico. A transição para um estado de disfunção é rápida, porque o organismo do animal praticamente não contém reservas de K<sup>[1]</sup>.

# Absorção e biodisponibilidade dos minerais

2





Normalmente existe uma discrepância entre as necessidades fisiológicas e a quantidade de elementos minerais fornecidos pela dieta, o que é suportado, por um lado, pelas elevadas margens de segurança utilizadas na formulação das dietas, mas mais comumente, pela existência das formas químicas de nutrientes que resulta em baixo coeficiente de absorção. Como resultado, em certas ocasiões, diferenças marcantes podem ser observadas entre o que foi realmente absorvido em relação à quantidade oferecida na dieta. Isso é especialmente importante no caso dos minerais cujas formas químicas podem interagir (por exemplo, Cu e Mo), resultando na formação de complexos minerais insolúveis não absorvíveis. O mesmo ocorre devido à existência de mecanismos de regulação da absorção, nos quais os receptores de captação de minerais muitas vezes são compartilhados por mais de um elemento (por exemplo, Cu e Zn), e pela presença de outros interferentes na dieta que afetam o coeficiente de absorção. Ainda deve-se lembrar que os sistemas de produção com baixo nível de tecnificação e intensificação geralmente falham na suplementação mineral dos animais. Além disso, o comportamento alimentar dos animais deve ser considerado, uma vez que indivíduos estressados ou sofrendo de doenças podem reduzir substancialmente seu consumo e, portanto, receber menos minerais, mesmo com dietas devidamente formuladas. Portanto, a suplementação oral contínua está sujeita a uma série de intercorrências que dificultam a previsão precisa da quantidade de minerais oferecida e absorvida pelo animal. Estas são algumas razões pelas quais um número significativo de animais em todo o mundo recebe quantidades inadequadas de minerais. Consequentemente, distúrbios nutricionais que variam de deficiência aguda a toxicidade são comuns. Por outro lado, a suplementação mineral parenteral é um método descontínuo direto, cuja principal vantagem é a possibilidade de determinar a quantidade exata recebida e o intervalo de tempo entre a suplementação, evitando também todos aqueles fatores endógenos ou exógenos que afetam a disponibilidade de minerais quando é administrado por via oral.

## Fatores que afetam a absorção dos minerais

Um dos principais desafios que os nutricionistas enfrentam é garantir que os nutrientes incluídos em suas dietas possam ser utilizados pelos animais. A existência de tabelas de referência é certamente útil, mas os valores não devem ser considerados absolutos devido à incerteza em torno dos requisitos minerais em cenários específicos (por exemplo, períodos de estresse). Por outro lado, inúmeros fatores podem afetar a disponibilidade dos minerais presentes na dieta, superestimando suas possibilidades de uso. Como resultado, os valores minerais subnormais são frequentemente encontrados em animais alimentados adequadamente. Os mecanismos de interação entre os minerais podem ser visualizados na Figura 3, destacando-se os mecanismos envolvidos nos itens apresentados a seguir:

### • Interação entre minerais pela formação de complexos não-absorvíveis

Existem múltiplas interações entre os minerais, as quais estão apresentadas na Figura 3. Se a interação negativa entre os minerais ocorrer no lúmen do trato gastrointestinal, os minerais presentes não serão absorvidos, e se ocorrer após a absorção, os minerais perdem as funções biológicas. Um exemplo clássico é a interação entre Mo ou sulfatos com o Cu, afetando o metabolismo do Cu de forma acentuada<sup>[63]</sup>.

### • Competição entre os minerais pelos sítios de absorção

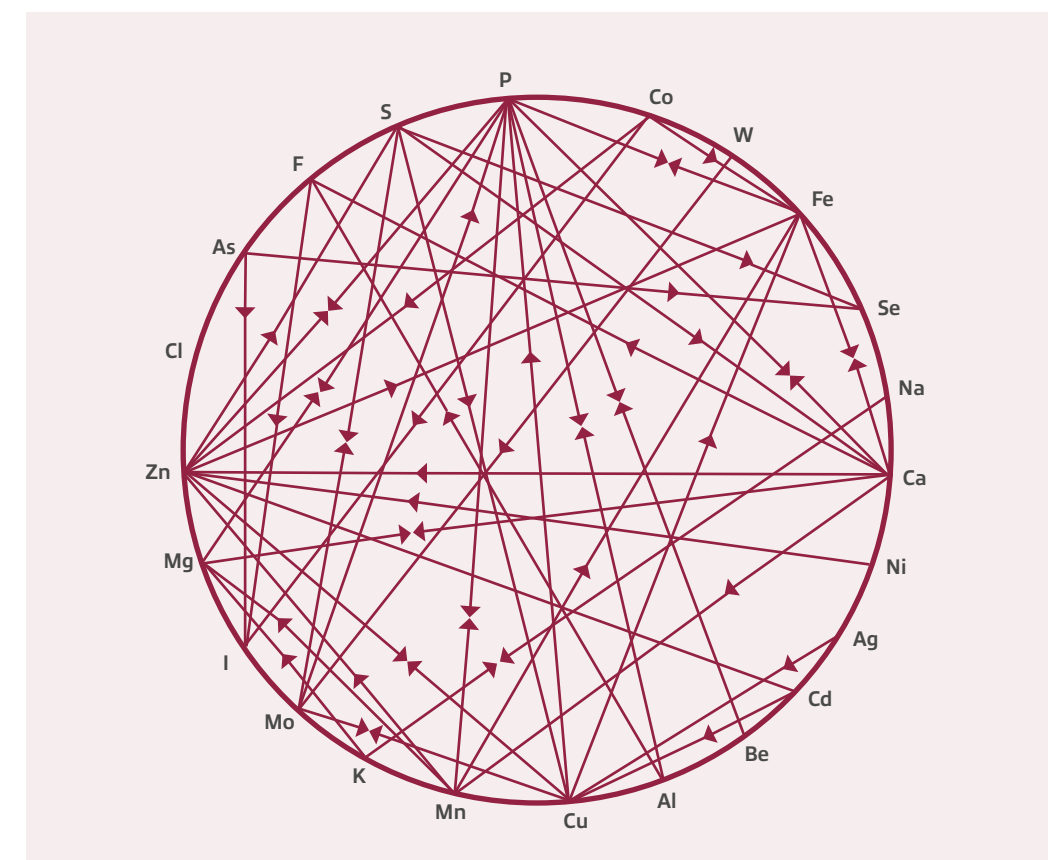
Alguns minerais precisam de receptores específicos, o que pode gerar competição entre eles no que se refere à sua absorção, como ocorre entre o Fe e o Mn<sup>[1]</sup>. Em outros casos, alguns elementos compartilham e competem pelo mesmo mecanismo de transporte, como ocorre com o transportador de cátions divalentes, para o qual cátions como Fe e Cu competem entre si<sup>[40]</sup>.

### • Variabilidade da concentração de minerais presentes nos alimentos

A concentração de minerais nos alimentos está intimamente ligada à região onde são produzidos. Isso é especialmente verdadeiro quando a base da dieta é a forragem, na qual a concentração de minerais depende das concentrações desses no solo (Tabela 1)<sup>[64]</sup>. Variações no estágio fenológico das forragens também podem causar grandes modificações na concentração de minerais<sup>[1]</sup>.

### • Coeficiente de absorção variável segundo a fonte mineral utilizada

Independentemente dos minerais presentes naturalmente nos alimentos, a capacidade de utilização dos minerais suplementares adicionados dependerá da sua forma química, tanto para atender aos requisitos quanto para avaliar o risco de toxicidade. Em geral, as fontes minerais são fornecidas a partir de sais de sulfato (por exemplo, sulfato de Cu e sulfato de Fe), os quais são melhores utilizados do que os minerais fornecidos por óxidos (por exemplo, óxido de Cu) ou carbonatos (por exemplo, carbonato ferroso)<sup>[65]</sup>.



**Figura 3** - Potencial relação entre os minerais no lúmen intestinal e metabolismo.

As setas indicam antagonismo entre os elementos; por exemplo, Ca é antagônico para o Zn, e Ca e Mg são mutuamente antagônicos<sup>[65]</sup>.



CÁLCIO	Argentina, Bolívia, Brasil, Colômbia, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Guayana, México, Panamá, Perú, Venezuela.
MAGNÉSIO	Argentina, Chile, Colômbia, Costa Rica, Guatemala, Guayana, Haití, Honduras, Jamaica, Perú, Venezuela.
FÓSFORO	Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Colômbia, Costa Rica, Cuba, República Dominicana, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Haití, Honduras, Jamaica, México, Nicaragua, Panamá, Paraguai, Perú, Puerto Rico, Uruguay, Venezuela.
POTÁSSIO	Brasil, Haiti, Panamá, Venezuela.
SÓDIO	Bolívia, Brasil, Colômbia, República Dominicana, Guatemala, Paraguai, Uruguay, Venezuela.
ENXOFRE	Brasil, Colômbia, Equador.
COBALTO	Argentina, Brasil, Colômbia, Costa Rica, Cuba, República Dominicana, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Guayana, Haití, Honduras, México, Panamá, Perú, Uruguay, Venezuela.
COBRE*	Argentina, Bolívia, Brasil, Colômbia, Costa Rica, Cuba, República Dominicana, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Guayana, Haití, Honduras, México, Panamá, Perú, Uruguay, Venezuela.
IODO	Todos os países.
FERRO	Brasil, Costa Rica, Panamá.
MANGANÊS	Argentina, Brasil, Costa Rica, Panamá.
SELÊNIO	Argentina, Bolívia, Brasil, Colômbia, Costa Rica, República Dominicana, Equador, Guatemala, Guayana, Honduras, México, Nicaragua, Paraguai, Perú, Uruguay, Venezuela.
ZINCO	Argentina, Bolívia, Brasil, Colômbia, Costa Rica, República Dominicana, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Guayana, Honduras, México, Panamá, Perú, Puerto Rico, Uruguay, Venezuela.

\*Deficiência de Cu primária ou secundária (por excesso de Mo)

**Tabela 1** - Países da América Central e do Sul com áreas de deficiências minerais.  
Modificada de MCDOWELL, L.R., 1997<sup>[64]</sup>.

# Requerimentos dos principais minerais em bovinos





Autoridades nacionais em diferentes países, especialmente na Europa e nos Estados Unidos, recomendaram os níveis adequados de minerais na ração para garantir que a produção animal seja ideal, e não seja prejudicada por desequilíbrios minerais na dieta. Como resultado, existem diferentes tabelas de referência, que são utilizadas pelos nutricionistas para o preparo das rações (NRC, INRA, ARC, FEDNA, etc). As diferenças entre os diferentes requerimentos têm origem principalmente nos diferentes critérios com os quais se define o valor adequado e, principalmente, na forma como são definidas as margens de segurança toleráveis, que dependem em grande parte da fonte mineral utilizada (Figura 4 e 5).

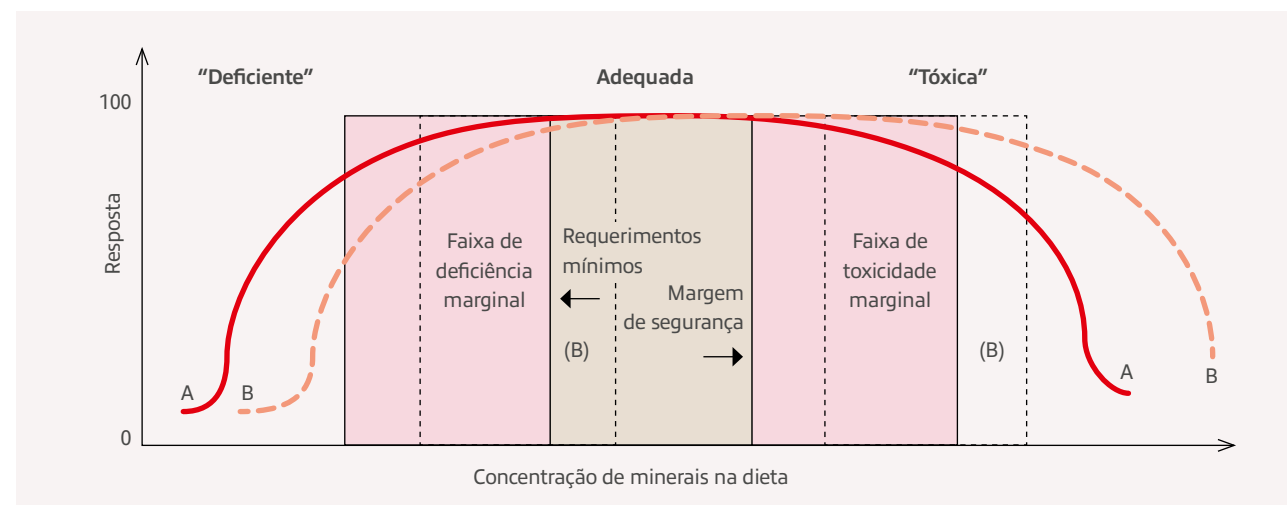
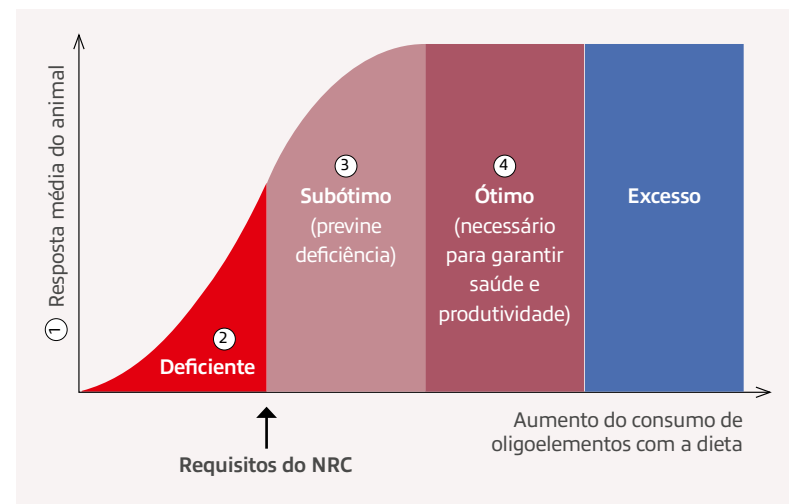


Figura 4 - Relação dose-resposta com a oferta de duas diferentes fontes de mineral, onde A representa uma fonte mais absorvível e B uma fonte menos absorvível<sup>[1]</sup>.



- ① **Resposta média do animal:** taxas médias de crescimento, eficiência alimentar, desempenho reprodutivo e imunidade, em resposta aos oligoelementos fornecidos
- ② **Deficiente:** ingestão de oligoelementos abaixo das recomendações do NRC - os animais estão em risco de deficiência clínica e doenças
- ③ **Subótimo:** igual ou acima das recomendações do NRC - a deficiência clínica é prevenida, mas as concentrações são insuficientes para garantir saúde e produtividade
- ④ **Ótimo:** os fatores de influência são compensados, ajudando a alcançar saúde e produtividade ideais

Figura 5 - Ingestão ideal de microminerais para bovinos sobre condições de produção comercial<sup>[1]</sup>.

Copper  
29  
**Cu** COBRE  
63.546

Os requisitos de Cu foram unificados em 10 ppm (Matéria Seca - MS) para bovinos de todas as categorias e produções. Essa contribuição pode ser insuficiente se as concentrações de Fe, Mo e S interferirem em sua absorção<sup>[4]</sup>. Porém, um excesso pode ser prejudicial, uma vez que a partir de 20 ppm (DM) a fermentação ruminal é afetada e o risco de intoxicação crônica inicia-se<sup>[11,66,67,68]</sup>.

Zinc  
30  
**Zn** ZINCO  
65.38

A exigência de Zn varia entre 30 e 60 ppm da MS, dependendo da aptidão de corte ou leite dos bovinos<sup>[11,66,67]</sup>. O Zn é absorvido principalmente no intestino delgado, e a eficiência de absorção é ajustada às necessidades do corpo<sup>[8]</sup>. A absorção aumenta em estados de deficiência<sup>[15]</sup>, e o coeficiente de absorção pode variar entre 30 e 70%<sup>[4,16]</sup>.

Selenium  
34  
**Se** SELÊNIO  
78.96

Os requisitos para bovinos na engorda podem ser adequados em alimentos que contenham 0,1 mg de Se/Kg da MS<sup>[34]</sup>. Em bovinos leiteiros, as necessidades de Se são adequadas em todas as categorias com dietas acrescidas de 0,3 ppm de matéria seca, mas cujos valores de Se total ficaram entre 0,35 e 0,4 ppm de MS<sup>[11,67]</sup>.

Manganese  
25  
**Mn** MANGANÊS  
54.938

Em bovinos de corte, os níveis dietéticos de Mn ideais para o crescimento e terminação são equivalentes a 20 mg Mn/kg da MS, porém, as necessidades reprodutivas são maiores, então as dietas devem ter no mínimo 40 mg/kg de matéria seca<sup>[66]</sup>. Em gado leiteiro, Weiss e Socha definem uma necessidade fixa de 580 mg/dia em vacas Holandesas secas e em lactação, o que representaria cerca de 50 mg Mn/kg e 30 mg Mn/kg de MS, respectivamente, que se aproxima ao recomendado pelo NRC para o gado leiteiro<sup>[69,11,67]</sup>.

Iodine  
53  
**I** IODO  
126.90

Os requisitos para bovinos de corte são de 0,5 ppm de I da MS, a menos que a dieta contenha substâncias bociogênicas<sup>[66]</sup>. Em gado leiteiro, pressupõe-se a necessidade de manutenção de 0,33 ppm de I na ração (MS), que aumenta para 0,45 ppm em animais lactantes<sup>[11,67]</sup>.

Phosphorus  
15  
**P**  
30.974

**FÓSFORO**

Em geral, o requerimento de P em vacas leiteiras é atendido com concentrações na dieta de 0,34 a 0,42%, dependendo do volume de leite produzido, tempo de lactação e composição das dietas<sup>[11,67]</sup>. Nos sistemas de cria, as vacas adultas atendem às suas necessidades durante o ciclo reprodutivo anual com a quantidade equivalente a 12g de P/dia. Em sistemas de engorda, devido ao uso de grãos na dieta, naturalmente ricos em P, a adição de P à dieta geralmente não é necessária<sup>[1]</sup>.

Magnesium  
12  
**Mg**  
24.305

**MAGNÉSIO**

O NRC estabeleceu que os requerimentos de Mg podem ser atendidos com alimentos que contenham 0,2% Mg/kg de MS, em todas as categorias animais. Porém, o mesmo NRC esclarece que se houver excesso de K na dieta, a exigência pode ser elevada para 0,3-0,35%<sup>[11,67]</sup>. Para sistemas de produção de carne, o NRC propõe-se requerimentos de 0,12% Mg/kg de MS para animais em fase de crescimento, terminação e prenhez avançada, enquanto para vacas no início da lactação, propõe-se 0,2% de Mg/kg de MS<sup>[66,70]</sup>.

Potassium  
19  
**K**  
39.10

**POTÁSSIO**

Embora a maioria dos alimentos usados pelos bovinos tenha quantidades adequadas ou excessivas de K. Para bovinos de corte em crescimento, o NRC definiu um requerimento de 6-8 g de K/kg de MS, e 8-10 g K/kg de MS para vacas lactantes<sup>[11,67]</sup>. Mesmo assim, Suttle considera que há um aumento vertiginoso da necessidade de K ao início da lactação, devido à alta concentração desse elemento no leite, o que poderia limitar a produção de leite em alguns sistemas de produção<sup>[1]</sup>.

# Métodos para suplementação contínua e descontínua

4





## Suplementação oral e injetável

Ao contrário de certas drogas e até mesmo alguns nutrientes, as necessidades minerais são expressas em miligramas ou gramas por quilograma da dieta total e não em relação ao peso corporal do animal. Na prática, isso significa que a via natural para a administração desses tipos de elementos é a via oral. A suplementação mineral oral com a dieta constitui um método de "suplementação direta contínua". Em contraste, a suplementação parenteral constitui um método de "suplementação descontínua direta"<sup>[1]</sup>. A contribuição dos minerais, independentemente do método de administração, deve ser suficiente para que esses elementos cumpram suas funções, sem causar danos celulares ou teciduais. Para isso, a entrada de minerais no corpo deve ser rigorosamente controlada, de forma a mantê-los dentro de limites restritos, fora dos quais podem ser esperadas deficiências ou toxicidade<sup>[4]</sup>.

Quando os minerais entram por via parenteral, eles são transferidos do local da injeção para a corrente sanguínea, por onde alcançam diversos órgãos e tecidos, muitos deles sendo captados pelo fígado e direcionados de uma forma mais segura. A via parenteral, ao contrário da via oral, resolve o problema da biodisponibilidade relativa de um mineral presente nos alimentos e da variabilidade na capacidade de absorção (coeficiente de absorção), portanto, em termos práticos, é possível supor que sua absorção é completa, o que simplifica o entendimento das quantidades que entram no organismo a cada aplicação<sup>[71,72,73]</sup>. Isso pode ser utilizado como uma vantagem competitiva em relação aos sistemas de suplementação oral, quando as condições ambientais (sistemas extensivos, suplementação no cocho com consumo livre, baixa capacidade técnica ou tecnológica) não garantem um consumo adequado ou uniforme de minerais, quando é necessário o uso terapêutico (tetania de pastagem hipomagnesêmica, febre do leite, etc.), ou quando se deseja preparar rapidamente os animais para enfrentar períodos críticos do ciclo de produção, tais como parto, nascimento e adaptação neonatal, desmame, transferências, entrada em confinamento, dentre outros.

# Minerais e metabolismo oxidativo

Existe uma estreita relação entre a nutrição dos bovinos com o metabolismo oxidativo, já que as enzimas antioxidantes são metaloenzimas, cuja função depende da presença de minerais específicos. O sistema de defesa antioxidante tem como objetivo reduzir e controlar o dano potencial desencadeado pelas moléculas oxidantes, as quais apresentam-se em quantidades anormalmente elevadas em processos inflamatórios, aumento dos requerimentos energéticos, resposta imune celular, dentre outros. O desequilíbrio entre sistemas oxidantes e antioxidantes gera o estresse oxidativo. O estresse oxidativo é particularmente perigoso, pois a sua detecção é dificultada pela ausência de sintomas específicos, apesar desse desequilíbrio ser observado em concomitância com diferentes doenças metabólicas e infecciosas manifestada pelos bovinos em períodos críticos<sup>[74]</sup>. Por esta razão, é compreensível que o papel dos oxidantes e antioxidantes em diferentes condições fisiológicas e patológicas seja foco de pesquisas em Medicina da Produção Bovina.

### Formação de espécies reativas de oxigênio e dano oxidativo

As substâncias pró-oxidantes do organismo são representadas pelos radicais livres e espécies reativas do oxigênio (EROs). Radical livre é representado por qualquer átomo que possui elétrons desemparelhados (livres) em sua última camada, o que traz instabilidade e reatividade química. Os radicais livres pró-oxidantes são produzidos por todas as células do organismo, mesmo que em pequenas quantidades (2-5%), como um resultado inevitável do metabolismo celular, especialmente da cadeia respiratória, e atuam como mediadores químicos e sinalizadores celulares.

EROs é um termo utilizado para designar as moléculas relacionadas ao metabolismo do oxigênio, não sendo utilizado como sinônimo de radicais livres, pois alguns agentes reativos do oxigênio não possuem elétrons desemparelhados.

EROs possuem importante função fisiológica diretamente relacionada com a sua ação antimicrobiana. Os neutrófilos possuem alta capacidade para gerar EROs, às quais são tóxicas e responsáveis pela morte de bactérias engolfadas em resposta aos processos infecciosos. Os tipos de EROs produzidas pelas células imunes são ânion superóxido, radicais hidroxilas, radical peróxido, peróxido de hidrogênio, ácido hipocloroso, óxido nítrico, íons Fe, íons Cu, e oxigênio singlete.

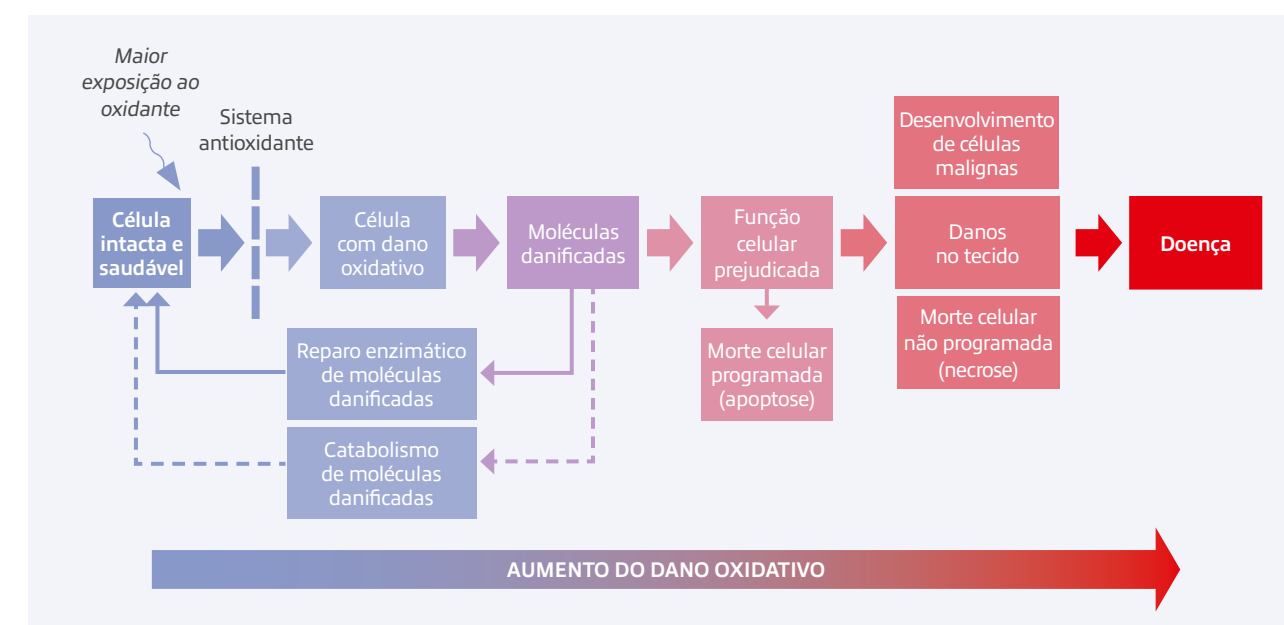
Eustress é a resposta positiva do organismo diante de baixa exposição aos agentes oxidantes, oriundo do metabolismo basal, desde que um sistema protetor (antioxidante) seja capaz de limitar a produção de EROs. Já o distress é uma resposta negativa à produção excessiva de agentes oxidantes, oriundos principalmente da cadeia respiratória, devido à alta taxa metabólica, observada em animais em períodos críticos (período de transição, por exemplo).

As reações que desencadeiam a formação do EROs, assim como as possíveis interações com substratos orgânicos podem ser visualizadas na Tabela 2.

Reação	Produto
<b>Formação de espécies reativas do oxigênio</b>	
$O_2 + e^- \rightleftharpoons \cdot O_2^-$	Ânion superóxido
$2\cdot O_2^- + 2H^+ \rightleftharpoons O_2 + H_2O_2$	Peróxido de hidrogênio
$\cdot O_2^- + Fe^{2+} \rightleftharpoons O_2 + Fe^{2+}$	Ferro reduzido
$H_2O_2 + Fe^{2+} \rightleftharpoons Fe^{3+} + O_2 + OH\cdot$	Radical hidroxila
<b>Interação com substratos orgânicos</b>	
$OH\cdot + RH \text{ or } LH \rightleftharpoons H_2O + R\cdot \text{ or } L\cdot$	Ácido graxo ou outros compostos orgânicos oxidados
$R\cdot + LH \rightleftharpoons RH + L\cdot$	Ácido graxo oxidado
$L\cdot \text{ or } R\cdot + O_2 \rightleftharpoons LO_2\cdot \text{ or } RO_2\cdot$	Radical peroxi lipídeo
$LO_2\cdot + LH \rightleftharpoons L\cdot + LOOH$	Peróxido lipídico

**Tabela 2** - Iniciação e propagação de EROs e sua interação com os substratos orgânicos<sup>[75]</sup>.

A reação das EROs com os lipídeos gera a peroxidação lipídica, destruição dos fosfolipídeos da membrana celular, e ruptura das células, além da produção de metabólitos tóxicos adicionais como o malonaldeído e pentanos. A reação das EROs com proteínas resulta na peroxidação das cadeias de aminoácidos, e alteração na conformação, estrutura e função das proteínas. A reação das EROs com os ácidos nucleicos (bases pirimidínicas e purínicas) resulta em alteração na molécula de DNA e processos de transcrição. Mutações genéticas e carcinogênese também podem ser induzidas pelos radicais livres (Figura 6).



**Figura 6** - Interação entre as substâncias oxidantes e antioxidantes, demonstrando a possível evolução para danos oxidativos em situações de distress<sup>[75]</sup>.



## Sistema antioxidante

Um antioxidante é definido como qualquer substância que inibe ou retarda significativamente a oxidação de substratos oxidáveis, o qual inclui praticamente todas as moléculas orgânicas. O sistema de antioxidantes é composto pelas enzimas superóxido dismutase (SOD), glutathiona peroxidase (GSH-Px) e catalase, além de outros agentes antioxidantes não enzimáticos como a ceruloplasmina, antiproteases, metabólitos estrogênicos, tocoferóis, ácido ascórbico, carotenos, ácido úrico e NADPH (Tabela 3).

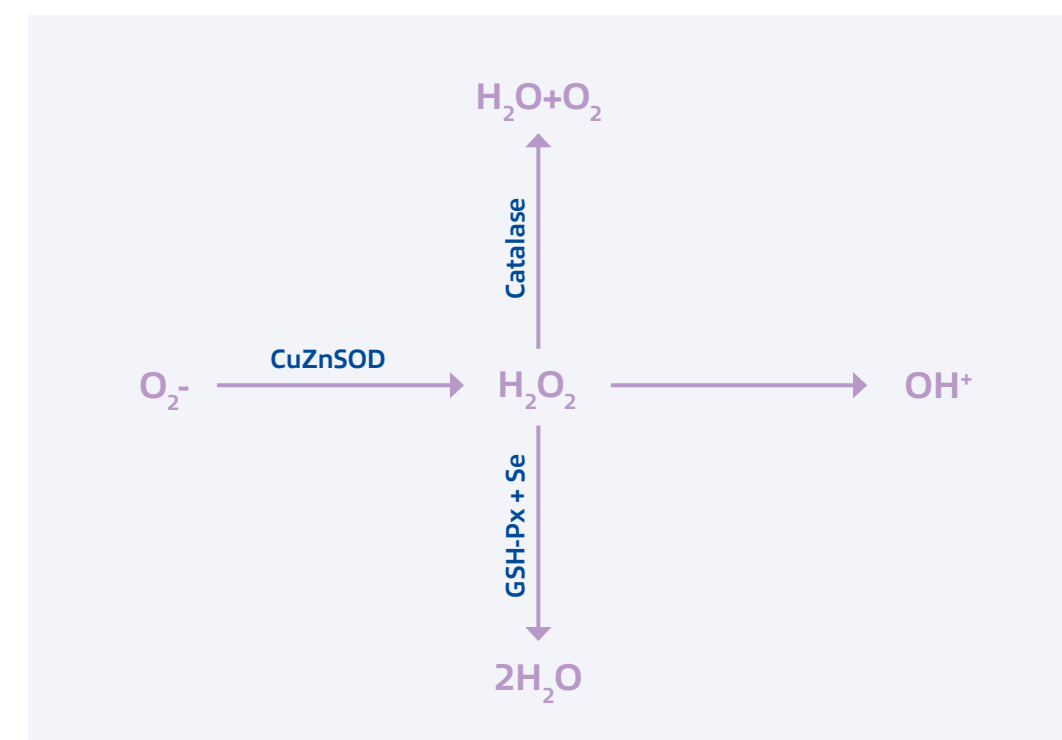
Componente	Localização	Nutriente envolvido	Função
<b>Antioxidantes enzimáticos</b>			
Superóxido dismutase (SOD)	Citosol	Cu, Zn	Enzima que converte o íon superóxido em peróxido de hidrogênio
Superóxido dismutase (SOD)	Mitocôndria	Mn	Enzima que converte o íon superóxido em peróxido de hidrogênio
Glutathiona peroxidase (GSH-Px)	Citosol	Se	Enzima que converte o peróxido de hidrogênio em água
Catalase	Citosol	Fe	Enzima que converte o peróxido de hidrogênio em água
<b>Antioxidante não enzimático</b>			
Ceruloplasmina		Cu	Proteína antioxidante que impede o Cu de participar das reações de oxidação
α-tocoferol	Membrana	Vitamina E	Interrompe a reação em cadeia da peroxidação de ácidos graxos
Caroteno	Membrana	Caroteno	Previne a reação em cadeia da peroxidação de ácidos graxos

**Tabela 3** - O sistema antioxidante nas células de mamíferos<sup>[75]</sup>.

As enzimas antioxidantes são proteínas dependentes dos microminerais, e, portanto, definidas como metaloenzimas. A SOD e GSH-Px representam a principal forma de defesa antioxidante intracelular.

A SOD converte o superóxido ( $O_2^-$ ) em peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ). A SOD faz parte dos mecanismos de proteção contra o estresse oxidativo em eritrócitos. O aumento na produção de EROs compromete a membrana dos eritrócitos, com consequente alteração em sistemas antioxidantes, refletindo em maiores atividades da SOD. A SOD é uma metaloenzima dependente do Cu e Zn (CuZnSOD), átomos que constituem a porção ativa da enzima, pois recebem a ligação do metal (Figura 7).

A GSH-Px e catalase agem desintegrando a molécula de peróxido de hidrogênio, transformando-a em  $H_2O$  e  $O_2$  ou em duas moléculas de  $H_2O$ , respectivamente. A GSH-Px é uma família de proteínas, e a GSH-Px dependentes do Se é capaz de catalisar a reação de metabolização do peróxido de hidrogênio com a glutathiona reduzida (GSH), reação que resulta em duas moléculas de  $H_2O$  e glutathiona oxidada.



**Figura 7** - Reação em cadeia de biotransformação de EROs pelos antioxidantes enzimáticos<sup>[78]</sup>.

## Estresse oxidativo

O desequilíbrio entre as substâncias pró-oxidantes e antioxidantes é chamado estresse oxidativo, sendo causado pelo excesso na produção de EROs ou redução das substâncias antioxidantes.

## Uso da suplementação mineral para prevenir o estresse oxidativo

Pesquisas têm demonstrado que a suplementação mineral injetável pode ser uma estratégia para prevenir o estresse oxidativo em estágios críticos do ciclo de produção.

Bernabucci *et al.*<sup>[79]</sup> reportaram que as vacas Holandesas sofrem estresse oxidativo durante o parto, o qual é mais acentuado nos animais que apresentam maior escore de condição corporal na secagem e pré-parto<sup>[79]</sup>. Em resposta ao estresse oxidativo, observa-se aumento da atividade antioxidante no pós-parto, como tentativa de prevenir os possíveis danos celulares pelo excesso de EROs<sup>[80]</sup>. A suplementação mineral na dieta, de acordo com os requerimentos do NRC ou superior, parece ser insuficiente para prevenir o estresse oxidativo em períodos críticos, onde os animais estão em intensa atividade metabólica<sup>[79,80]</sup>. Isto ocorre porque as referências para a suplementação mineral oral geralmente visam atender às necessidades de manutenção e produção, ou prevenir as deficiências minerais<sup>[81]</sup>. Neste cenário, a suplementação mineral injetável tem sido utilizada como uma ferramenta estratégica para prevenir o estresse oxidativo em períodos críticos do ciclo de produção.



Machado *et al.* avaliaram o efeito da suplementação mineral injetável (formulação: 300mg de Zn, 50mg de Mn, 25mg de Se e 75mg de Cu, Multimin 90®), aplicado por via parenteral aos 230 e 260 dias de gestação e no pós-parto (aos 35 dias)<sup>[92]</sup>. As vacas tratadas com a suplementação mineral injetável apresentaram menores concentrações séricas de beta-hidroxibutirato em relação aos animais do grupo não suplementado (Controle = 0,41; Tratadas = 0,27 mmol/L), além da maior capacidade antioxidante, determinada pela atividade sérica geral da enzima antioxidante superóxido dismutase (Controle não suplementado = 12,71; Tratadas = 16,01 U/mL). Em conclusão, a suplementação injetável com formulação de microminerais aumentou a atividade sérica de SOD.

Diferentes pesquisas têm demonstrado a interconexão entre os distúrbios do metabolismo, estresse oxidativo e aparecimento de doenças infecciosas pós-parto, especialmente mastite, retenção placentária e metrite. Destes, a mastite parece ser uma das manifestações clínicas mais sensíveis desta associação e, em particular, da conexão entre Se, estresse oxidativo, resposta imunológica e doença. Um estudo realizado recentemente na Argentina, em um rebanho de vacas Holandesas de alta produção, com boa condição corporal ao parto, alimentadas de acordo com os requerimentos do NRC, demonstrou que a suplementação parenteral estratégica com uma formulação parenteral composta pelos minerais antioxidantes Cu e Se (FOSFOSAL®) colaborou efetivamente na redução do estresse oxidativo e reduziu significativamente a mortalidade de vacas no pós-parto (PICCO 2021. Comunicação pessoal).

# Funcionamento do sistema imune



## Apresentação do sistema imune

O sistema imune possui três linhas de defesas contra os micro-organismos invasores. A 1ª linha de defesa é composta pela barreira imunológica, constituída pela pele e mucosas, muco, lágrima, saliva e baixo pH gástrico. A 2ª linha de defesa é representada pelo sistema imune inato, cujas respostas desenvolvem-se rapidamente e são plenas desde o nascimento. Por outro lado, o sistema imune inato é inespecífico e não gera memória imunológica. A 3ª linha de defesa é constituída por diferentes subpopulações de linfócitos, anticorpos e citocinas imunomoduladoras. A imunidade adaptativa é uma resposta específica, que resulta na expansão clonal (proliferação) dos linfócitos e produz células de memória. A composição do sistema imune inato e adaptativo pode ser visualizado na Figura 8.

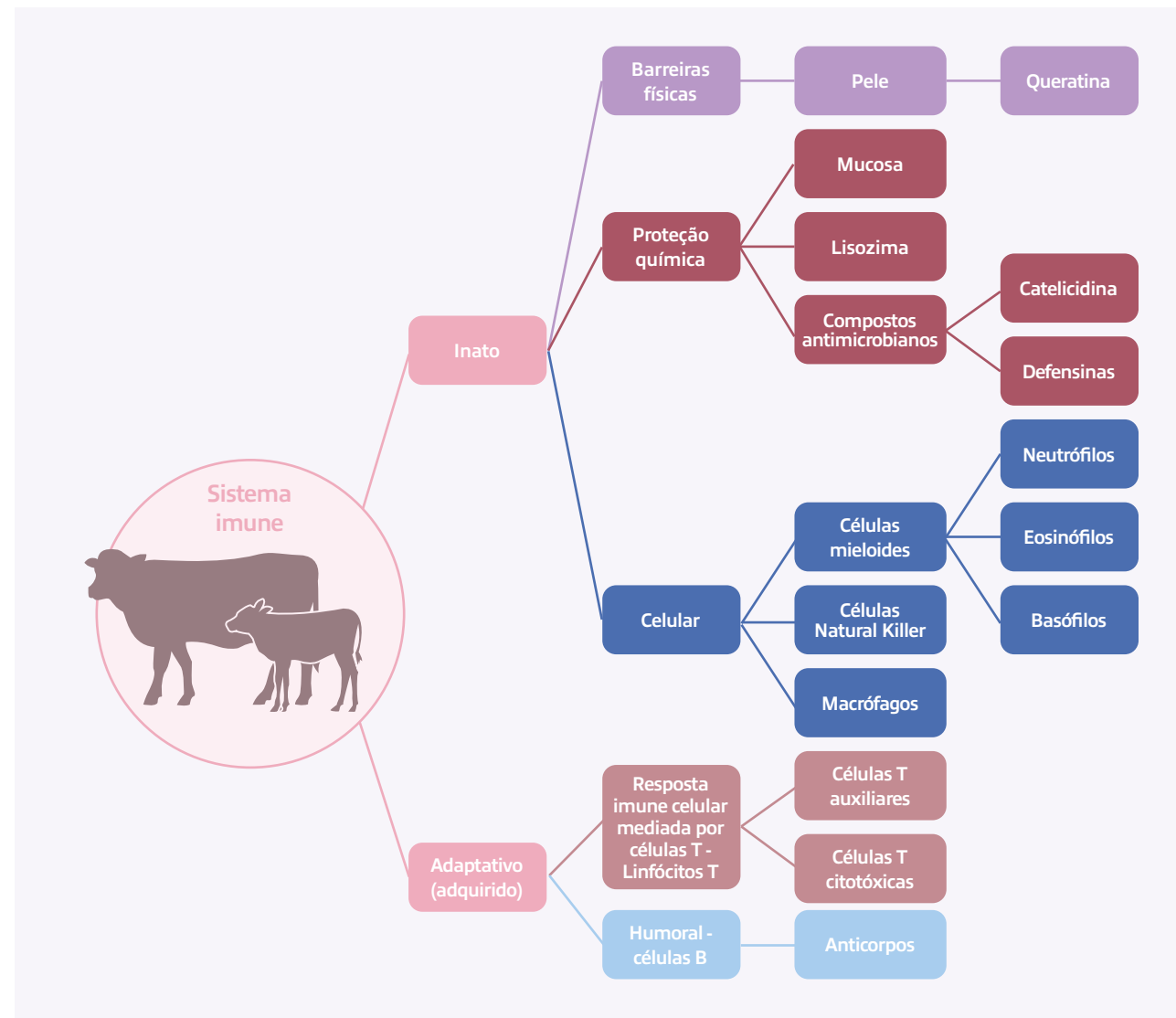


Figura 8 - Visão geral dos componentes do sistema imune dos bovinos<sup>[83]</sup>.

A 1ª linha de defesa do sistema imune é composta pelo sistema de barreiras, constituída pela pele e mucosas, muco, lágrima, saliva e baixo pH gástrico. Os micro-organismos patogênicos que ultrapassam a 1ª linha de defesa são reconhecidos pelas células do sistema imune inato (especialmente neutrófilos), atraídas da circulação sanguínea até o local da infecção, por meio de diferentes substâncias quimioatraentes. Os neutrófilos ativados são aptos a engolfar os micro-organismos invasores e destruí-los pela produção de EROs ou pela ação de enzimas líticas e peptídeos antimicrobianos liberados nos vacúolos intracelulares que contém os micro-organismos.

## Sistema imune inato e explosão oxidativa

A produção de EROs pelos neutrófilos ocorre em um processo denominado “explosão respiratória”, o qual é desencadeado pela ativação da enzima NADPH oxidase (Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato) e um aumento transitório na captação de O<sub>2</sub> pelos neutrófilos após o processo de fagocitose. A ação da enzima superóxido dismutase (SOD) sobre o ânion superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) resulta na geração do peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), ambos com ação microbicida. Além destas substâncias, as reações químicas e enzimáticas geram agentes químicos secundários, incluindo o radical hidroxila (OH<sup>-</sup>) e hipoclorito (HOCL). O óxido nítrico (NO) também é uma substância tóxica aos microrganismos e são produzidos a partir da ação da enzima óxido nítrico sintetase<sup>[84]</sup>. A cascata de reações do processo de explosão respiratória está apresentada na Figura 9.

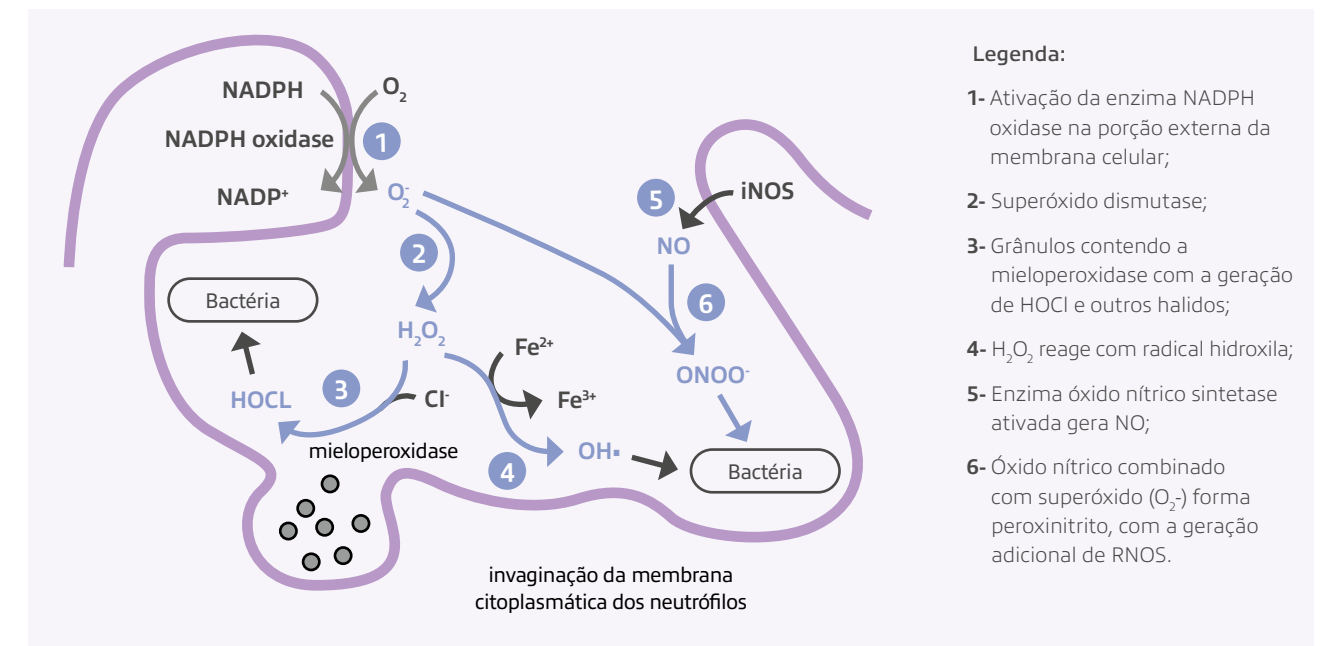


Figura 9 - Produção de EROs pelos neutrófilos, após a captura e fagocitose de micro-organismos bacterianos.

Os neutrófilos também podem destruir micro-organismos extracelulares pela liberação do NET (do inglês, Neutrophils Extracellular Traps), que consiste na formação de redes de fibras extracelulares compostas por cromatinas e proteases de serina, as quais capturam, imobilizam e degradam (destruem) os microorganismos bacterianos.

## Sistema imune adaptativo

Os micro-organismos patogênicos também são capturados pelos macrófagos e células dendríticas (DCs), chamadas de células apresentadoras de antígenos. As DCs são células sentinelas distribuídas na pele e tecido subcutâneo, as quais passam por processo de maturação e ativação, após a sua interação com o antígeno. As DCs ativadas migram do local de infecção até os nódulos linfáticos, onde interagem com os linfócitos T auxiliares CD4<sup>+</sup> naïve (Th0). Em seguida, as células T auxiliares CD4<sup>+</sup> naïve diferenciam-se em células efetoras secretoras de citocinas dos tipos Th1 ou Th2. A subpopulação de linfócitos auxiliares Th1 é caracterizada pela secreção das citocinas IL-2 e IFN-γ, enquanto as células Th2 secretam IL-4, IL-5 e IL-13.



As células auxiliares do tipo Th1 reconhecem antígenos virais e são responsáveis pela diferenciação e ativação das células T citotóxicas CD8+. Linfócitos CD8+ ativados estão aptos a deixar os linfonodos e migrarem para circulação à procura de complexos MHC-I com peptídeos virais idênticos àqueles que induziram sua ativação e destruir as células infectadas. As células TCD8+ ativadas secretam IFN-γ e TNF-β, citocinas que desencadeiam também o recrutamento de outras células inflamatórias, como as células Natural Killer (NK). O IFN-γ atua na maior parte das infecções virais, por meio da inibição do crescimento de células infectadas e indução da morte celular programada (apoptose), restringindo assim a propagação do vírus, além de auxiliar na memória imunológica. Os linfócitos citotóxicos são produtores de perforinas, proteína efetora citotóxica produtora de poros. A perforina possibilita a entrada de enzimas proteases pró-apoptóticas (conhecidas como granzinas) em células infectadas por agentes virais.

Os linfócitos com perfil Th2 produzem principalmente as citocinas IL-4, IL-5 e IL-6. A IL-4 é capaz de induzir a ativação dos linfócitos B, que ativadas sofrem expansão clonal e diferenciam-se em células de memória ou células plasmáticas maduras que produzem anticorpos (Figura 10). O soro de um animal após distintos desafios imunológicos possui diferentes tipos de anticorpos (ou imunoglobulinas), o que possibilita o reconhecimento de diferentes antígenos. Estes anticorpos eliminam os microorganismos invasores por mecanismos de neutralização, aglutinação, ativação do sistema complemento com opsonização e/ou lise do patógeno.

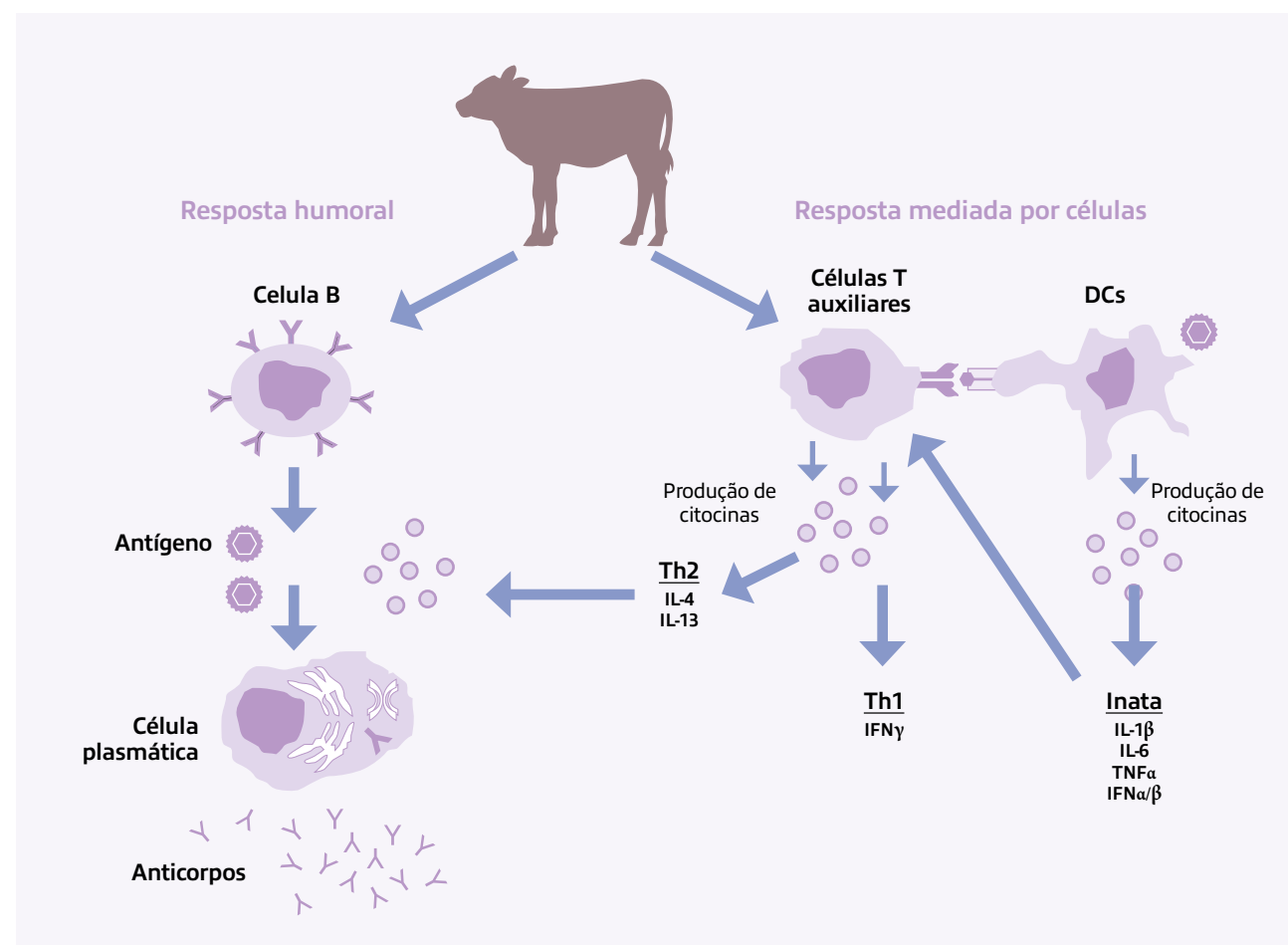


Figura 10 - Ativação da resposta imune adaptativa<sup>[85]</sup>.

## Suplementação mineral injetável e sistema imune

Pesquisas recentes têm demonstrado que os micronutrientes, minerais e vitaminas, são importantes no desenvolvimento da resposta imune.

O Se é um componente da glutathiona peroxidases (GSH-Px), às quais são encontradas em altas concentrações no citosol dos organismos aeróbios. A família das glutathionas, como a glutathiona oxidase (GO), glutathiona peroxidase (GSH-Px) e glutathiona redutase (GR) são essenciais e atuam indiretamente na disponibilidade do NADPH no processo de explosão respiratória. Assim, bovinos com deficiência de Se apresentam neutrófilos com menor capacidade em produzir EROs e, conseqüente diminuição da atividade microbicida<sup>[83]</sup>. A deficiência deste micromineral reduz a atividade microbicida dos neutrófilos tanto no sangue quanto no leite, além de causar forte adesão entre os neutrófilos e as células endoteliais, evento que impede a sua migração da circulação sanguínea para o tecido invadido por microorganismos<sup>[55]</sup>.

A deficiência de Cu resulta na diminuição da resposta imune inata e adaptativa. Ceruloplasmina e a superóxido dismutase (SOD) são metaloenzimas que contêm Cu na sua molécula ativa, e possuem atividade anti-inflamatória. Em animais deficientes de Cu observa-se redução da atividade microbicida dos neutrófilos, devido a menor atividade da SOD, enzima responsável pela conversão do ânion superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) em peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) no início do processo de explosão respiratória. A menor produção de peróxido de hidrogênio. O H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> é utilizado pelo sistema mieloperoxidase dos neutrófilos para a geração de potentes agentes oxidantes e potencialização da ação microbicida destas células, após o engolfamento de microorganismos<sup>[83]</sup>.

Pesquisa recente também demonstrou o efeito dos minerais na formação de NETs (do inglês, Neutrophils Extracellular Traps)<sup>[86]</sup>. Neste estudo, os autores investigaram o efeito do Cu (0,5 mg/L, 0,8 mg/L e 2,0 mg/L), Zn (0,1 mg/L, 1,0 mg/L e 2,0 mg/L) e Se (0,01 mg/L, 0,08 mg/L e 2,0 mg/L) na formação de NETs (Neutrophils Extracellular Traps) em vacas leiteiras. Este estudo demonstrou que Cu (0,8 mg/L), Zn (1,0 mg/L) e Se (0,01 mg/L) induziram significativamente a formação de NETs em células polimorfonucleares, sugerindo que a imunidade das vacas leiteiras pode ser modulada positivamente pela adição de microminerais nos períodos pré e pós-parto.

As concentrações de Cu também possuem correlação com a integridade da molécula de DNA e o aparecimento de frequência elevada e anormal de alterações estruturais cromossômicas<sup>[87,88]</sup>. Linfócitos isolados de bovinos normocuprêmicos e hipocuprêmicos possuem aumento da frequência de alterações cromossômicas em linfócitos, sugerindo menor capacidade de reparar danos ao DNA na fase G2 do ciclo celular<sup>[89]</sup>.



# Períodos críticos





Os principais períodos críticos são caracterizados por situações de estresse, o qual pode ser gerado por uma série de estímulos fisiológicos ou de manejo, tanto em animais destinados à produção de leite ou corte.

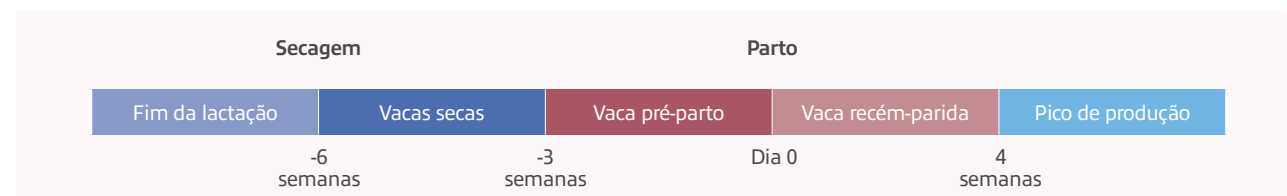
Nas vacas, o estresse no período de transição pode ser desencadeado por uma série de alterações no seu estado fisiológico, destacando-se a gestação, parto, colostrogênese e lactação, além de exigências e adaptações a diferentes alojamentos, sistemas de refrigeração, dietas e socialização.

Nas bezerras, o estresse inicia-se ao nascimento e pode progredir com inadequada adaptação neonatal ao ambiente extra-uterino. Dietas restritivas, instalações inadequadas, interação social e desenvolvimento cognitivo, desaleitamento e mochação são importantes fatores de estresse em bezerras. O estresse térmico pelo frio e calor influenciam negativamente nas vacas, fetos e bezerras.

Nos animais destinados ao confinamento, o estresse pode iniciar-se com o desmame precoce, separação mãe e prole, transporte, restrição hídrica e alimentar durante o transporte da propriedade ao confinamento. Na entrada do confinamento, o desafio continua pela inexistência de quarentena, mistura de animais de diferentes origens, ressociação, dominância, densidade populacional, e mudanças rápidas e abruptas a dietas.

## Período de transição

O ciclo de produção das vacas de leite é intenso, sendo cada fase marcada por uma série de eventos fisiológicos e patológicos, além das modificações de manejo ao longo da lactação (Figura 11).



**Figura 11** - Típica sucessão de eventos que ocorrem entre duas lactações em vacas leiteiras<sup>[75]</sup>.

No ciclo de produção, o período de transição é um dos estágios críticos que possui maior destaque. Esta fase é caracterizada pela baixa ingestão de matéria seca, hipoglicemia, hiperlipidemia, cetose, esteatose hepática e hipocalcemia (além da possível deficiência de P e microminerais), imunossupressão e alta incidência de doenças infecciosas pós-parto, especialmente mastite e doenças uterinas.

Na fase de transição, as vacas passam por diferentes alojamentos e são reagrupadas ao menos 5 vezes, nos lotes de vacas secas, lote pré-parto, maternidade, lote de vacas recém-paridas e lote de vacas em alta produção. Estas mudanças demandam adaptações em relação à dieta, reintegração, ressociação, diminuição do consumo, diminuição do tempo de ócio, dentre outros desafios. As novilhas podem ser ainda mais afetadas quando inseridas nestes lotes junto com as vacas. Neste cenário, a vaca ainda passa por uma série de adaptações metabólicas para suprir as demandas da gestação, colostrogênese, parição e lactogênese.

No terço final da gestação, as vacas reduzem seu consumo em aproximadamente 40%, observando-se valores decrescentes até o dia do parto, simultaneamente existe maior demanda de energia para suprir o crescimento exponencial do feto e a colostrogênese, iniciada ao redor da semana -3 pré-parto. Em geral, o consumo de macro e micronutrientes é insuficiente para atender a demanda, e a inadequada adaptação nutricional da vaca na 1ª semana pós-parto é marcada pelo BEN.

Todos os mamíferos passam pelo BEN no pós-parto imediato, com perda de condição corporal e peso vivo, devido a mobilização excessiva de gordura e proteólise, com o intuito de gerar substrato para a gliconeogênese. A intensa metabolização lipídica resulta na produção de ácidos graxos não esterificados (NEFA, do inglês *non-esterified fatty acid*) e beta-hidroxibutirato (BHB), o que sinaliza para uma sobrecarga hepática, com subsequente aumento de tecido adiposo no fígado, denominada Síndrome do fígado gorduroso (esteatose hepática). Ambos, NEFA e BHB são indicadores úteis sobre a intensidade da mobilização da reserva de gordura pelas vacas no período de transição. O biomarcador de eleição para monitorar a cetose é o BHB (> 1,2 mMol/L), inclusive pela disponibilidade de leitores automáticos e tiras reagentes, o qual deve ser avaliado nos dias 5 e 10 pós-parto.

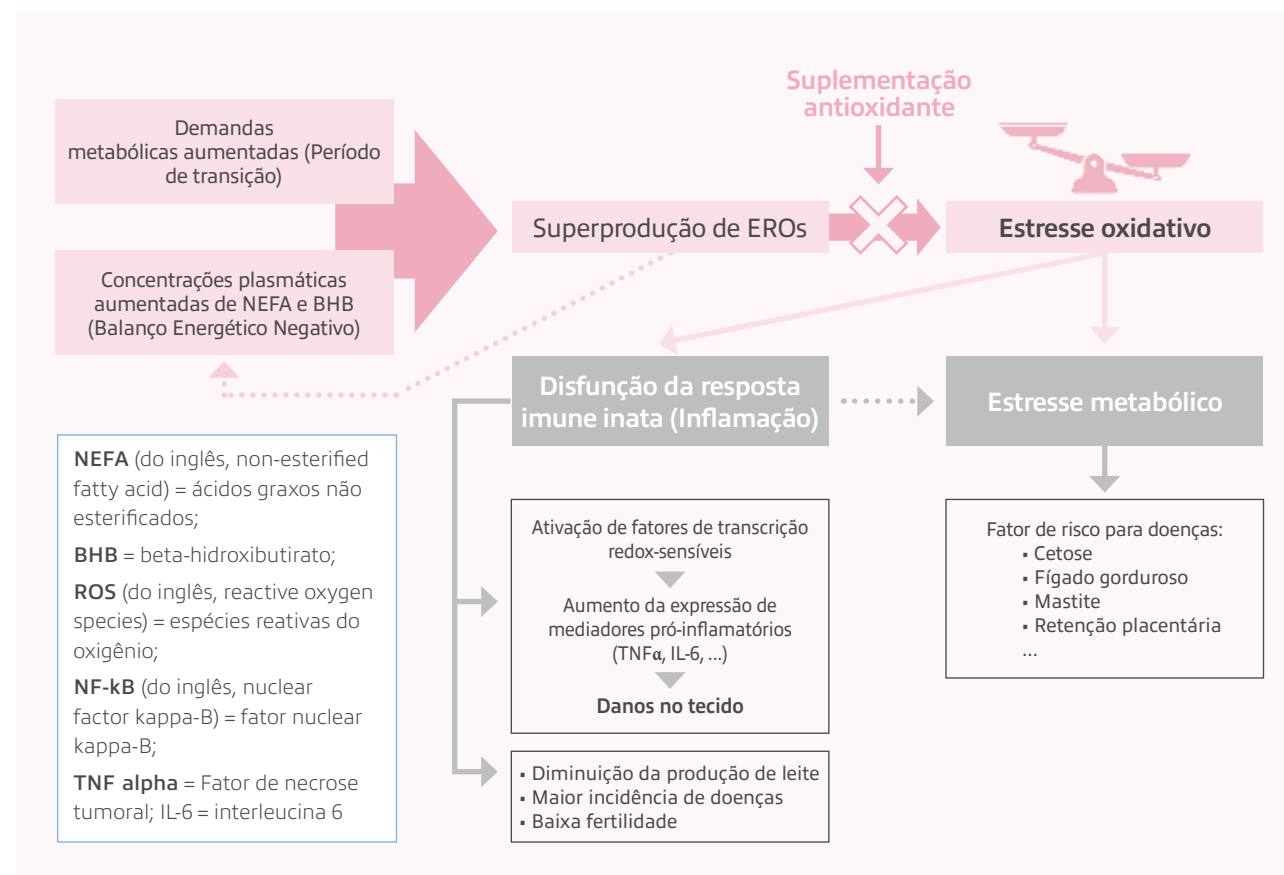
A cetose está associada com redução na produção de leite, menor performance reprodutiva e risco de descarte. Dados demonstram que 5 a 10% das vacas apresentam esteatose hepática intensa, e entre 30 a 40% dos animais desenvolvem esteatose moderada no 1º mês de lactação<sup>[90]</sup>. A prevalência de cetose subclínica pode atingir valores ao redor de 30% nos primeiros 16 dias pós-parto<sup>[91]</sup>.

A produção de colostro, associada com a ingestão ou absorção inadequada, e mobilização insuficiente, resulta em hipocalcemia subclínica. O monitoramento da hipocalcemia subclínica pode ser realizado pela determinação do Ca total a partir de plasma ou soro sanguíneo, nas primeiras 24 horas pós-parto. O ideal é a coleta de uma 2ª amostra de soro ou plasma ao redor de 72 a 96 horas, para classificar as vacas em normocalcêmicas, hipocalcemia transitória ou hipocalcemia persistente.

Adequadas concentrações de Ca plasmático são essenciais para o desenvolvimento da resposta imune inata mediada pelos neutrófilos. As vacas com hipocalcemia subclínica apresentam menor número de neutrófilos circulantes, menor taxa de fagocitose e produção de EROs, comparadas com as vacas normocalcêmicas. Vacas com hipocalcemia subclínica também apresentam maior concentração sérica de ácidos graxos não esterificados e maior risco de desenvolver febre, metrite, metrite puerperal, além da redução da taxa de prenhez e um maior intervalo entre partos, comparadas com vacas normocalcêmicas. O risco populacional de desenvolver doenças uterinas atribuíveis a hipocalcemia subclínica é de 66,6% para metrite e 91,3% para metrite puerperal<sup>[92,93]</sup>.

### Estresse oxidativo nas vacas e prole

As vacas no período de transição apresentam estresse oxidativo conectado com a intensificação na sua atividade metabólica, caracterizada pelo aumento das reações químicas e produção de substâncias pró-oxidantes, eventos simultâneos à diminuição no consumo de matéria seca, com consequente redução na ingestão de substâncias antioxidantes exógenas provenientes da dieta. Além disso, as vacas no período de transição apresentam imunossupressão e alta incidência de doenças infecciosas, especialmente mastite e doenças uterinas, com hiperatividade das células inflamatórias e produção extra de EROs. O estado pró-inflamatório também estimula a mobilização das reservas de gordura por meio da lipólise. A interação entre o estresse oxidativo e o estado metabólico e imune das vacas no período de transição pode ser visualizado na Figura 12.



**Figura 12** - Ilustração esquemática da interação entre suplementação antioxidante, estresse metabólicos e disfunção inflamatória e apresentação de distúrbios na saúde<sup>[81]</sup>.

O estado metabólico materno durante o final da gestação parece afetar também a prole. Ling *et al.* descobriram que os filhos de vacas que passaram por excessiva metabolização lipídica (altas concentrações de NEFA e BHB) ou estresse oxidativo no pré-parto apresentaram menor peso corporal ao nascimento, maiores concentrações circulantes da proteína de fase aguda (haptoglobina) e menor resposta imune celular<sup>[94]</sup>. Esses dados sugerem que a exposição pré-natal ao estresse metabólico materno pode afetar respostas metabólicas e inflamatórias da cria, que podem influenciar na sua suscetibilidade às doenças durante a fase mais crítica na vida da bezerra, ou seja, seu primeiro mês de vida. Esta é uma outra razão do porquê o estresse metabólico das vacas durante o final da gestação deve ser minimizado com o uso de estratégias nutricionais, manejo, conforto e saúde durante este.

### ■ Efeito da suplementação mineral no perfil imune, oxidativo e saúde da glândula mamária no período de transição

Um estudo desenvolvido por Soldà *et al.* demonstrou que duas aplicações de complexo mineral injetável (FOSFOSAL®) aos 20 dias pré-parto e na parição resultou no aumento sanguíneo de alguns biomarcadores da resposta imune, tais como número total de leucócitos, proteína sérica e globulinas no período pós-parto<sup>[95]</sup>. Em relação ao estresse oxidativo foi possível verificar menor lipoperoxidação e aumento da atividade antioxidante da enzima catalase.

Outro estudo foi realizado com a administração de três doses da suplementação mineral injetável, aplicada aproximadamente 20 dias antes do parto (1ª dose), no dia do parto (2ª dose) e 20 dias pós-parto (3ª dose). Nesta pesquisa, as vacas tratadas com o suplemento mineral apresentaram

menores valores de corpos cetônicos e menor contagem de células somáticas (CCS) aos 30, 45 e 60 dias de lactação, além de menor produção de EROs associada com um aumento na atividade da enzima antioxidante superóxido dismutase (SOD). As concentrações de proteína total, globulina e citocinas também foram maiores no grupo que recebeu complexo mineral injetável<sup>[96]</sup>.

Com base nestes estudos pode-se verificar que a suplementação mineral injetável pode ser utilizada como estratégia para amplificar a resposta imune das vacas de leite durante o período de transição, além de prevenir o estresse oxidativo no início da lactação. Além disso, existem indícios que o protocolo pode melhorar a saúde da glândula mamária no pós-parto imediato.

## Fase neonatal e adaptações fisiológicas

A vulnerabilidade das bezerras ao início da vida pode ser explicada por uma série de eventos iniciados ainda na vida fetal. O feto desenvolve-se no interior da placenta bovina do tipo sinepteliocorial, a qual forma uma barreira protetora para prevenir a transferência de microorganismos (infecção fetal) da mãe ao feto durante o período gestacional. Por outro lado, a placenta é impermeável às imunoglobulinas maternas, sendo assim, o recém-nascido antes da ingestão do colostro materno é agamaglobulinêmico. Agamaglobulinemia significa que os bovinos recém-nascidos nascem com concentrações indetectáveis de anticorpos séricos.

Ainda na fase fetal, os hormônios produzidos no ambiente feto-placentário e no processo de parto, como estrógeno, prostaglandinas e cortisol, modulam as respostas imunes negativamente na fase pós-natal imediata. O cortisol possui uma série de efeitos benéficos aos neonatos em termos de metabolismo e maturação pulmonar fetal, em contrapartida, é o hormônio responsável por um estado de imunossupressão transitória ao início da vida, cuja persistência depende das condições de manejo e ambiência oferecidas ao neonato.

Após o nascimento, os neonatos precisam assumir funções fisiológicas, até então exercidas pela placenta na fase pré-natal. Os neonatos precisam iniciar os seus movimentos respiratórios, o que demanda adequações cárdio-respiratórias, estabilização do equilíbrio ácido-base, e ativação de vias metabólicas para a produção de energia e termorregulação.

O cortisol e os hormônios tireoidianos estão envolvidos na termorregulação dos neonatos. O estresse térmico pelo frio resulta na liberação do cortisol, o qual atua na maturação do eixo tireoidiano, com estímulo da conversão do T4 em T3, dependente das enzimas desidases, que é uma metaloenzima dependente do Se. O T3 (triiodotironina) é responsável pelo aumento na expressão da proteína desacopladora do tipo 1 (UCP-1). O tecido adiposo marrom representa a reserva energética no neonato, sendo constituído por adipócitos ricos em mitocôndrias e gotículas de lipídios, especializado em dissipar energia na forma de calor, por ação da UCP-1.

A transferência das bezerras de um ambiente estéril (útero) para um ambiente repleto de microorganismos, maternidade e depois berçário e/ou bezerreira, requer o acionamento de mecanismos protetivos contra esta invasão microbiana ao início da vida. Os neonatos nascem com todos os órgãos e células do sistema imune, e são aptos para montar resposta imune específica, porém de baixa intensidade e curta duração, devido à sua inexperiência imunológica ao nascimento. O processo de maturação do sistema imune das bezerras ocorre de forma lenta e gradual entre o nascimento e puberdade, estimulada pelas sucessivas exposições aos micro-organismos ao longo dos primeiros 6-8 meses de vida. Na fase de maturação do sistema imune, o colostro tem papel fundamental na proteção transitória dos bovinos jovens. O manejo de colostro é prioritário no sistema de criação de bezerras (os), e deve considerar o princípio básico dos três Q's: Qualidade do colostro ideal em até 2 horas de vida ( $\geq 50\text{g/dL}$  de IgG; índice Brix  $\geq 21\%$ ); Quantidade de colostro



oferecido ao neonato (pelo menos 10% do peso vivo ao nascer) e Quão rápido será oferecida a primeira mamada (1ª mamada em até 2 horas de vida). Apesar de essencial, o manejo de colostro ainda é negligenciado. Dados da Alta Cria demonstrou que 18% (2900/16.778) das bezerras foram classificadas nas categorias aceitável (Proteína total entre 5,1 a 5,7 g/dL ou Brix entre 8,1 a 8,8%) ou ruim (Proteína total < 5,1 g/dL ou Brix < 8,1%), de acordo com a nova classificação apresentada por Godden *et al.*<sup>[97,99]</sup>. Além da alta concentração de IgG, o colostro de 1ª ordenha, leite de transição e leite são importantes fontes de minerais, destacando-se seu aporte de P, Mg e Se.

Ao início da vida, a susceptibilidade do hospedeiro e a invasão microbiana resultam em altos índices de morbidade e mortalidade. A taxa de mortalidade de bezerras lactentes é de aproximadamente 5 a 6,3%<sup>[98,99]</sup>. As diarreias são responsáveis por mais da metade das mortes em bezerras lactentes (56,4%). A morbidade por diarreia pode atingir índices de 90 a 100% nas primeiras três semanas de vida<sup>[99,100]</sup>. As diarreias trazem prejuízos em curto e longo-prazo, tais como: menor peso ao desmame ao redor de 180 dias de vida (-9,1 Kg)<sup>[101]</sup>; 2,82 maiores chances de parir após 900 dias de vida<sup>[102]</sup>; maior idade na concepção e 1º parto<sup>[103]</sup>; e menor produção de leite em 305 dias de lactação<sup>[104]</sup>.

A doença respiratória representa ao redor de 24% da mortalidade de bezerras em aleitamento<sup>[98]</sup>, sendo a doença que mais traz prejuízos ao produtor em longo prazo. As lesões pulmonares irreversíveis causadas pelas broncopneumonias têm sido associadas com redução no ganho de peso diário<sup>[105]</sup>, aumento no risco de descarte antes da 1ª parição<sup>[106]</sup> e menor performance reprodutiva<sup>[107]</sup>. A consolidação pulmonar identificada nas primeiras oito semanas de idade resultou na produção de 525 Kg de leite a menos na 1ª lactação<sup>[108]</sup>. Durante os primeiros quatro meses de vida, a diarreia ou tosse em bezerras promoveram impacto negativo nos teores de proteína e gordura no leite, além de menor produção na primeira lactação<sup>[109]</sup>.

### ■ Efeitos da suplementação mineral na melhoria da qualidade do colostro

O estado mineral materno não afeta apenas a sua saúde, mas também a saúde dos seus descendentes, já que os minerais transportados para o desenvolvimento fetal e, subsequentemente, a saúde do bezerro na fase neonatal, dependem da ingestão e do estado mineral materno. Depois do parto o estado mineral materno continua a impactar a saúde do bezerro via colostro e qualidade do leite. As concentrações de minerais são maiores no colostro e no leite imediatamente após o parto e diminuem rapidamente ao longo de 72 horas, com exceção do K, que permanece constante<sup>[110]</sup>.

A suplementação da dieta dos ruminantes no período pré-parto com Se, especialmente orgânico, resulta em maiores concentrações de Se nos tecidos das vacas e fetos, e previne a Distrofia Muscular Nutricional na sua forma congênita<sup>[111]</sup>. Estudos em vacas de leite e corte demonstram que a suplementação da dieta com Se no pré-parto, especialmente Se orgânico, aumenta os teores deste micromineral no fígado, sangue e colostro das vacas, o que aumenta linearmente as concentrações séricas da prole<sup>[112,113]</sup>. A concentração de IgG1 no colostro também aumenta nos grupos de vacas alimentadas com feno de alfafa biofortificado por Se no pré-parto<sup>[114]</sup>. Em relação ao Cu, os impactos significativos da suplementação mineral sobre o estado imunológico ou qualidade do colostro são observados em períodos de deficiência de Cu, quando as vacas têm status adequado de Cu, a suplementação adicional pode não trazer benefícios adicionais ao colostro e à qualidade do leite<sup>[110]</sup>.

### ■ Efeito da suplementação mineral em bezerras

Existem evidências científicas que duas administrações de suplementação mineral injetável em neonato no 1º e 30º dias de vida amplificam a atividade fagocítica dos neutrófilos, comparado com o grupo controle não tratado. O grupo de animais tratado com a suplementação mineral também apresentou maior atividade sérica das enzimas antioxidantes glutathione peroxidase (GSH-Px) e superóxido dismutase (SOD). Em relação à saúde dos bezerras, o tratamento com complexo mineral injetável reduziu a incidência de diarreias (Tratado = 41.7% vs. Controle = 49.7%) e incidência combinada de broncopneumonias, otite ou associação entre ambas (Tratado = 41.7% vs. Controle = 49.1%). Os autores concluíram que a suplementação com microminerais no dias 3 e 30 de vida aumentou a função dos neutrófilos, a atividade da GSH-Px e reduziu a incidência de doenças<sup>[115]</sup>.

Estudo posterior realizado por Glombowski *et al.* avaliou o efeito de duas doses de suplementação mineral injetável (FOSFOSAL®), aplicada no 2º e 14º dias de vida, sobre a saúde intestinal de bezerras na fase neonatal<sup>[116]</sup>. Nesta pesquisa, os valores de eritrócitos e hemoglobina foram maiores no grupo tratado em relação ao grupo controle, provavelmente pelo papel do Cu sobre a síntese de células vermelhas no processo de hematopoiese. Os bezerras do grupo controle não tratado apresentaram broncopneumonia precoce e perfil inflamatório na análise do leucograma. Em relação à imunidade, os autores reportaram maiores teores de proteína total e globulina no grupo de bezerras suplementados. O grupo tratado também apresentou maior atividade sérica das enzimas antioxidantes catalase, superóxido dismutase e glutathione peroxidase. Os autores ainda demonstraram que a suplementação mineral injetável previne a diarreia neonatal.

A suplementação mineral injetável também tem demonstrado efeitos benéficos em relação à imunogenicidade das vacinas respiratórias. Bezerras com aproximadamente 3,5 meses de idade foram submetidos ao protocolo de aplicação simultânea de vacina respiratória e suplementação mineral injetável, sendo desafiados após a imunização com o Vírus da Diarreia Viral Bovina (BVDV) do tipo 2. O protocolo empregado na pesquisa resultou no aumento dos títulos de anticorpos contra o BVDV-1, e maior resposta proliferativa das células mononucleares sanguíneas ao BVDV-1 e BRSV (Vírus Respiratório Sincicial Bovino), quando comparado com animais vacinados e não suplementados com microminerais. Os resultados desta pesquisa sugerem que a administração simultânea de microminerais e vacinas representa uma estratégia promissora para amplificar ambas as respostas imune humoral e celular em bovinos jovens vacinados contra os vírus respiratórios<sup>[117]</sup>.

## Desaleitamento

Desmame ou desaleitamento é o ato ou efeito de desaleitar, ou seja, desabilitação gradual ou abrupta da cria em relação ao leite. Em geral, o desaleitamento é um período estressante tanto para os bezerras leiteiros quanto aos bovinos destinados à produção de carne.

A principal adaptação na fase de desaleitamento é a transição entre dieta líquida e dieta sólida, além do agrupamento ou re-agrupamento e socialização. Ainda, muitos produtores realizam procedimentos como a mochação, o qual é um processo doloroso e estressante ao animal. Em decorrência do desaleitamento, as bezerras apresentam alterações comportamentais apresentadas por vocalização, diminuição do tempo de ócio e estereotípias. O desaleitamento abrupto e precoce (ao redor de 45 dias de vida) é mais estressante do que o processo gradual. O ideal é que as bezerras sejam desaleitadas quando atingem a ingestão de concentrado ao redor de 1-1,5 Kg, o que é um desafio nos sistemas de criação que utilizam o sistema de aleitamento intensivo, pois a ingestão de

concentrado inicial diminui a partir do oferecimento acima de 800 gramas de sucedâneo ao dia. Na transição fisiológica do trato gastrointestinal da fase pré e pós-desaleitamento é muito semelhante, em relação às exigências energéticas e de aminoácidos, porém a digestibilidade dos alimentos oferecidos pode ser o diferencial nesta fase da criação de bezerras. O concentrado inicial oferece 65-70% da energia metabolizável fornecida pelo leite ou sucedâneo de boa qualidade. Assim, a fase pode ser marcada pela redução no ganho de peso das bezerras desaleitadas em até 2/3.

Assim como nas vacas em transição, o desaleitamento leva a um estado catabólico em que é produzida alta quantidade de EROs, o que pode gerar um desbalanço com as enzimas antioxidantes, caracterizando o estresse oxidativo, interconectado com a resposta imunossupressiva induzida pelo cortisol.

### ■ Efeito da suplementação mineral ao desaleitamento

O efeito sinérgico da suplementação mineral injetável com a vacinação para o BoHV-1 foi avaliado em bovinos da raça Angus, com aproximadamente sete meses de idade, criados a pasto em região deficiente de Se. Foram administradas duas doses da formulação mineral injetável no dias -7 e 0 (desaleitamento). Os animais foram avaliados no dias 30 e 60 após o desaleitamento. Os bezerros do grupo tratado que receberam a formulação mineral apresentaram maiores valores da atividade antioxidante total (TAS) e da enzima glutathiona peroxidase (GSH-Px). Os títulos de anticorpos específicos contra o BoHV-1 também foram determinados, e os animais tratados apresentaram maiores títulos de anticorpos no dias 30 e 60 após o desaleitamento. Esta pesquisa demonstrou que a suplementação parenteral de minerais e vitaminas apresentou efeitos antioxidantes ao desaleitamento, além de contribuir com o maior ganho de peso no grupo de animais tratados<sup>[118]</sup>.

## Entrada no confinamento

A doença respiratória é a principal causa de mortalidade em confinamentos, além das perdas em produção, devido ao peso final dos animais que apresentaram Doença Respiratória Bovina. Em geral, os animais estão muito estressados por desmame precoce, transporte, restrição hídrica e alimentar durante a viagem entre a propriedade e destino. No confinamento, o desafio é precoce pela ausência de quarentena, mistura de animais de diferentes origens, densidade populacional, e mudanças abruptas na dieta. Estes fatores de risco são muito importantes para a imunossupressão e infecção pelos agentes infecciosos envolvidos no Complexo Respiratório Bovino.

### ■ Efeito da suplementação mineral injetável simultâneo às vacinas respiratórias em bovinos de corte

Existem pesquisas que demonstram evidências de que o uso de suplementação mineral injetável simultânea às vacinas respiratórias amplifica ambas respostas imunes humoral e celular. O efeito sinérgico entre os microminerais (Se, Zn, Cu e Mn) e a vacinação contra os vírus respiratórios em bezerros de corte foi avaliado por Bittar e colaboradores<sup>[119]</sup>. Nesta pesquisa, os animais foram distribuídos em três grupos experimentais: o grupo 1 recebeu doses simultâneas de formulação mineral injetável e vacina viva modificada contra os vírus respiratórios; o grupo 2 recebeu o mesmo protocolo de vacinação que o grupo 1, mas recebeu placebo (solução salina) ao invés da suplementação mineral; e o grupo 3 não recebeu qualquer tratamento realizado nos grupos 1 e 2. Todos os grupos experimentais foram desafiados com o Vírus da Diarreia Viral Bovina do tipo

2 (BVDV-2). Em resumo, a vacinação simultânea à aplicação da suplementação mineral resultou em maiores títulos de anticorpos neutralizantes contra o BVDV do tipo 1 e 2, melhorou o status clínico, mitigou a redução da população de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e reduziu a ativação das células T em bezerros desafiados com o BVDV tipo 2, dias após a imunização. Este estudo traz evidências que o uso estratégico e sinérgico da vacinação e suplementação mineral injetável resulta em proteção rápida contra o desafio por BVDV-2<sup>[119]</sup>.

## Estresse por calor

A introdução de técnicas agrícolas progressivas em áreas subtropicais, usando raças europeias altamente produtivas, expôs o gado a temperaturas ambientais fora de sua faixa de conforto (-5°C à + 20°C) e hipertermia ou estresse térmico.

Animais homeotérmicos têm uma zona termoneutra na qual mantêm sua temperatura corporal normal com gasto mínimo de energia. Altas temperaturas ambientes, radiação solar e velocidade do vento podem aumentar a temperatura efetiva do ambiente acima da zona termoneutra. Conseqüentemente, a temperatura corporal aumenta, ultrapassa a faixa especificada para sua zona termoneutra e a carga de calor total excede a capacidade do animal de dissipá-la. Essa situação é conhecida como estresse por calor<sup>[120]</sup>. Além disso, se altas temperaturas são acompanhadas por alta umidade, a possibilidade de remoção de calor por evapotranspiração diminui<sup>[121,122]</sup>. O estresse térmico aumenta a taxa de mortalidade de rebanhos expostos e reduz a produção de leite em gado leiteiro, em parte devido ao efeito direto do calor, mas também devido à redução do consumo causado pelo estresse térmico. Em países tropicais e subtropicais, menor desempenho de crescimento, ganho de peso diário e taxa foram relatados<sup>[123]</sup>; menor taxa de prenhez e manifestações de calor, maior mortalidade embrionária e espermática e taxa de anormalidades espermáticas, bem como menor motilidade espermática<sup>[122,124]</sup>.

Vários estudos concluíram que a exposição ao calor aumenta a produção de EROs e induz estresse oxidativo<sup>[125,126]</sup>. Também foi sugerido que o estresse térmico é semelhante ao estresse oxidativo, devido às correspondências em genes expressos após a exposição ao calor (como genes que codificam proteínas de choque térmico e enzimas antioxidantes), com aqueles expressos após exposição a agentes oxidantes. O estresse térmico também mostrou aumentar as atividades de enzimas antioxidantes, como SOD, catalases (CAT) e GSH-Px. Além disso, foi observado que as concentrações de antioxidantes endógenos como glutathiona, vitaminas com funções antioxidantes (E, C e A) e β-caroteno diminuem durante a estação quente<sup>[127,128]</sup>, e que a suplementação com minerais antioxidantes como o Se é capaz de reduzir a temperatura corporal e prevenir a perda de peso.



# Uso de suplemento mineral injetável para melhorar os índices de reprodução





## Considerações gerais

A lucratividade dos sistemas pecuários depende principalmente da existência de reprodutores de reposição e animais com longevidade produtiva. Isso é especialmente verdadeiro em vacas leiteiras, onde a fertilidade é essencial para garantir taxas de reposição adequadas, em um contexto em que a produtividade está frequentemente associada de forma inversa à fertilidade<sup>[129,130]</sup>. Ainda neste cenário, as vacas devem ser inseminadas e iniciar nova prenhez em um contexto de BEN e, como se sabe atualmente, também em um contexto de estresse oxidativo<sup>[131]</sup>.

O efeito do estresse oxidativo no desenvolvimento folicular, e os efeitos da idade na redução das substâncias antioxidantes são temas amplamente investigados<sup>[132]</sup>. O equilíbrio entre a produção de EROs e substâncias antioxidantes no fluido folicular é conhecido por ser crítico para a produção de um oócito competente.

A foliculogênese é um processo em que apenas um folículo por ciclo estral é selecionado para o seu completo desenvolvimento até oócito maduro, apto para desenvolver-se até o termo (Figura 13). Os oócitos passam por um processo particularmente complexo enquanto estão situados nos folículos antrais, cujo microambiente está em constante mudança. Durante esse tempo, o oócito é significativamente afetado por componentes não celulares e celulares do fluido folicular<sup>[132]</sup>.

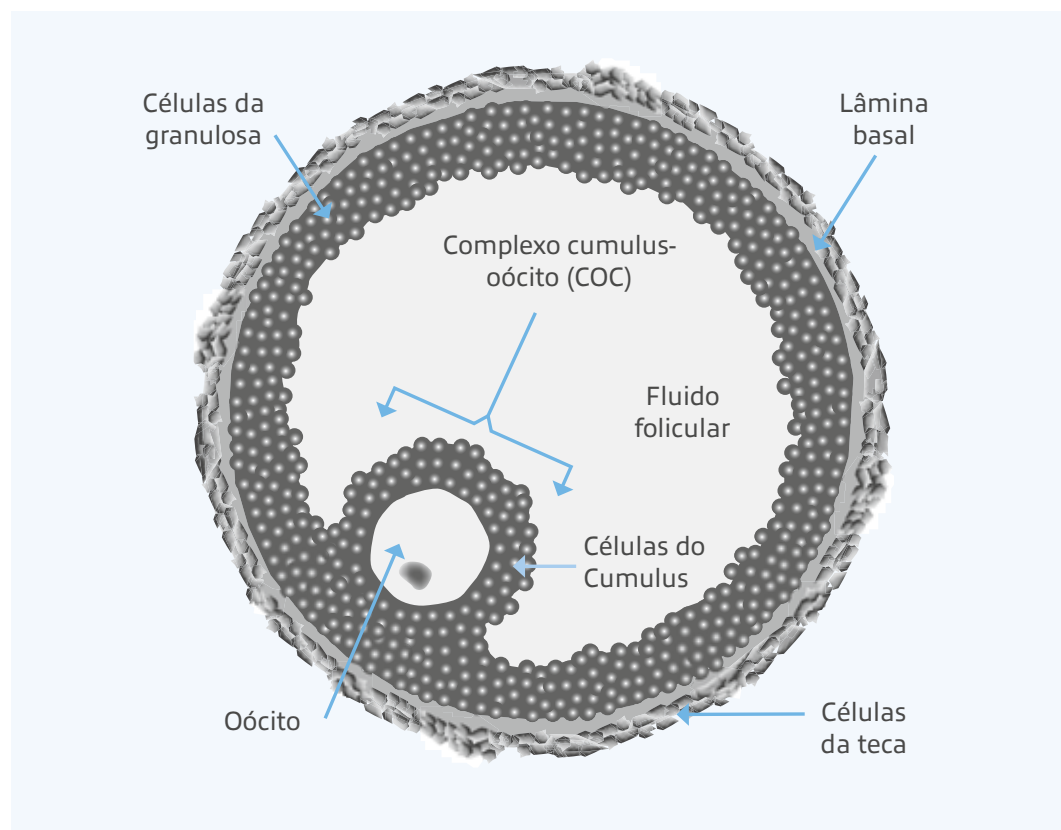


Figura 13 - Representação esquemática de um folículo antral<sup>[75]</sup>.

Dentre estes componentes encontram-se vários minerais. Estudos realizados em bovinos mostram uma alta correlação entre as concentrações de microminerais no plasma e fluido folicular, especialmente Cu e Zn (Figura 14)<sup>[133]</sup>. O fluido folicular é o ambiente no qual ocorre o desenvolvimento e a maturação dos oócitos, sendo a sua composição intimamente ligada à nutrição oocitária e à proteção contra agentes físicos e oxidativos. Nesse sentido, estudo recente mostra que animais com altos níveis de Cu no fluido folicular contém maior atividade antioxidante da enzima ceruloplasmática<sup>[134]</sup>.

Estudos in vitro, a partir da cultura de oócitos bovinos e sua posterior fertilização, mostraram que as concentrações dos microminerais Cu, Zn e Mn no fluido folicular, semelhantes aos observados em bovinos com valores normais de plasma, apresentaram maior capacidade antioxidante e maiores taxas de maturação, fertilização e desenvolvimento embrionário inicial, em relação aos cultivados simulando condições de deficiência<sup>[135,136,137]</sup>.

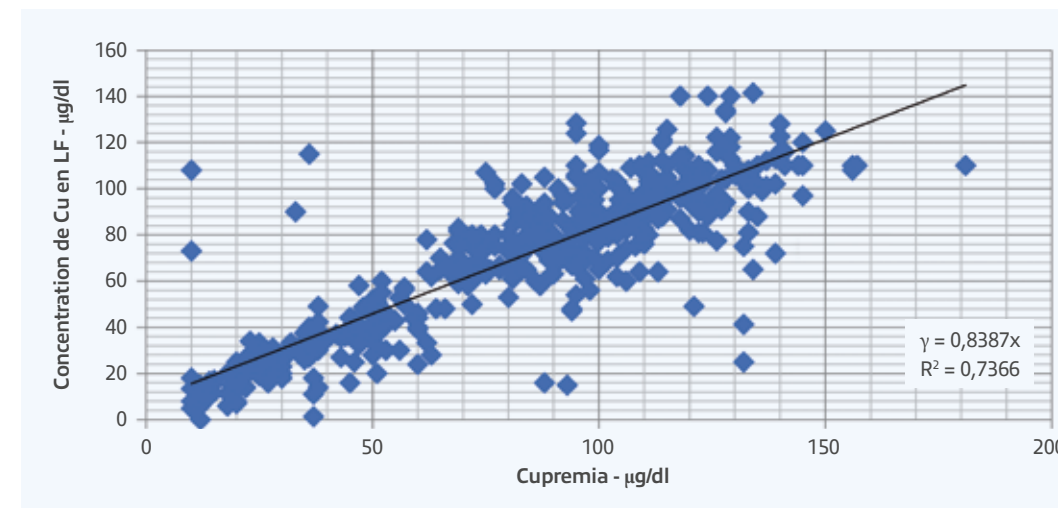


Figura 14 - Relação entre cupremia e concentração de Cu folicular em bovinos<sup>[133]</sup>.

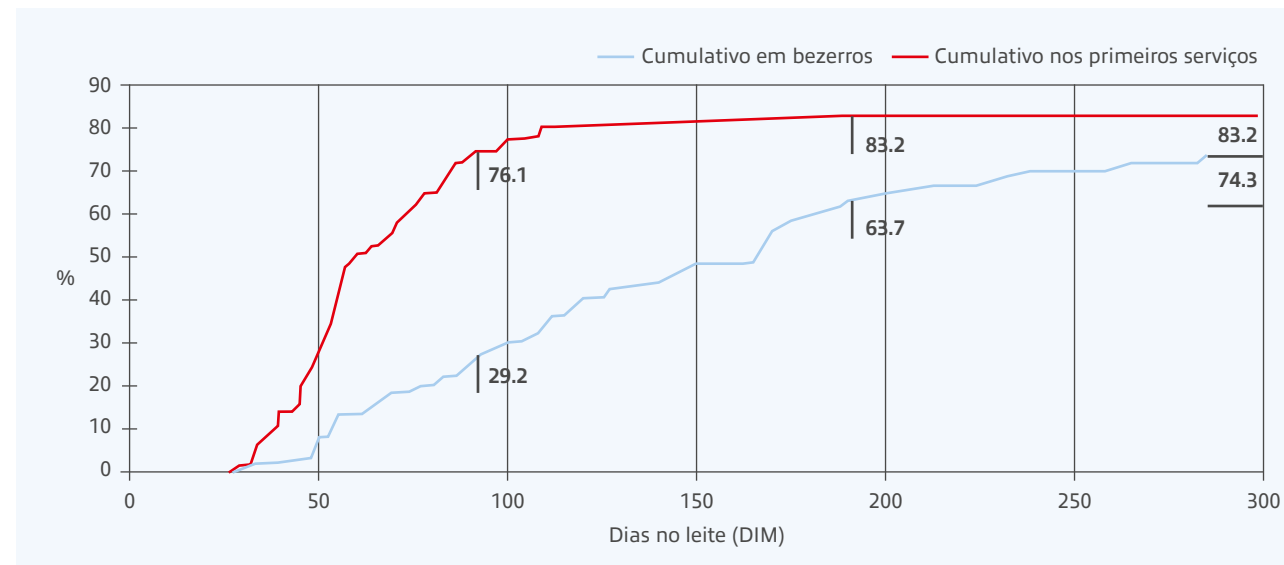
As enzimas antioxidantes dependentes dos microminerais envolvidas no controle do estresse oxidativo são extremamente importantes, como SOD, GSH-Px e vitamina E<sup>[138]</sup>.

Fujii *et al.* demonstraram que muitos genes para antioxidantes e enzimas redox estão expressas durante a reprodução, protegendo os gametas e embriões das agressões causadas pelos agentes pró-oxidantes<sup>[139]</sup>. GSH-Px e Cu, Zn-, Mn-SOD foram considerados os principais antioxidantes enzimáticos que protegem os embriões do estresse oxidativo em bovinos. Essas descobertas sugerem que a quantidade destas metaloenzimas sofrem variações ao longo dos vários estágios de reprodução.

Moreira Da Silva *et al.* também relataram o efeito da redução das substâncias antioxidantes (GSH-Px e SOD) na função reprodutiva, com foco na ovulação, formação do corpo lúteo e desenvolvimento embrionário inicial<sup>[140]</sup>. Eles concluíram que o estresse oxidativo durante esses estágios específicos leva à apoptose e resulta em oócitos de baixa qualidade e morte embrionária.

Os oócitos fertilizados migram 72-96 horas após a fertilização em direção ao útero, onde começa a vida uterina, estendendo-se até o parto. A morte embrionária precoce ocorre no momento da nidificação, entre os dias 16 e 32. Existem múltiplos fatores capazes de causar morte embrionária precoce, incluindo erros nutricionais, oferta inadequada de micronutrientes, fatores climáticos, alterações hormonais e imunológicas, assim como o estresse oxidativo, o qual vem sendo cada vez mais estudado. A morte embrionária precoce não é detectável, devido à ausência de manifestações clínicas, mas explica pelo menos 40% das falhas após inseminação artificial<sup>[129]</sup>, além das diferenças observadas entre o número de animais que apresentam o primeiro cio e aqueles que realmente evoluem para prenhez, principalmente até 100 e 200 dias de lactação (Figura 15).





**Figura 15** - Exemplo mostrando a diferença entre a % de animais que receberam o primeiro atendimento pós-parto (linha vermelha) e aquelas que engravidaram (linha azul), em função do tempo de permanência em uma fazenda leiteira. O valor abaixo da linha azul aos 100 dias corresponde à taxa de bezerras em 100 dias, enquanto o valor em 200 dias corresponde à taxa de bezerras aos 200 dias<sup>[130]</sup>.

## Melhores taxas de concepção, sobrevivência do embrião e taxas de gravidez

A aplicação da suplementação mineral injetável antes da estação de monta traz uma série de efeitos benéficos, como melhoria na taxa de concepção, melhoria na qualidade do esperma com aumento do índice de sobrevivência dos embriões. Nos touros, o status Redox ideal e microminerais contribuem no processo de maturação dos espermatozoides. Aplicação da suplementação mineral injetável antes do início dos protocolos de inseminação artificial (IA) ou IA em tempo fixo aumentam a taxa de concepção e redução da mortalidade embrionária.

Macedo *et al.* avaliaram o efeito de complexo mineral injetável (FOSFOSAL®) sobre o desempenho reprodutivo de fêmeas Nelore criadas a pasto e submetidas à Inseminação Artificial em Tempo Fixo (IATF)<sup>[141]</sup>. As taxas de concepção em novilhas, primíparas e multíparas foram de 58 e 55%, 61 e 56%, e 53 e 47%, respectivamente, nos grupos tratados e controles. Os autores concluíram que a suplementação mineral pode ser uma estratégia nos programas de IATF em gado de corte. Penteado e colaboradores realizaram estudo semelhante em vacas de corte da raça Nelore lactentes<sup>[142]</sup>. A taxa de prenhez foi maior nas fêmeas lactentes tratados com FOSFOSAL® (52%), comparado ao controle não suplementado (46%). O efeito do tratamento também foi verificado quando os animais foram separados em categorias de primíparas (Controle 46%; Fosfosal 52%) e multíparas (Controle 44%; Fosfosal 50%).

Pessoa e colaboradores avaliaram o efeito da suplementação mineral injetável sobre o crescimento folicular de fêmeas bovinas, com bezerro ao pé, submetidas a protocolos de IATF<sup>[143]</sup>. As vacas foram suplementadas com 2 doses de complexo mineral (FOSFOSAL®) durante o protocolo de IATF. Neste estudo, as vacas tratadas apresentaram folículo dominante significativamente maior na data da IA (D11) (Controle= 14,62mm; Fosfosal = 15,42mm). O crescimento folicular entre D9 e D11 foi maior nos animais tratados com complexo mineral (4,5± 0,39mm), em comparação com os animais não tratados (4,2± 0,08mm). A taxa de prenhez também foi maior no grupo tratado (57%) em relação ao

grupo controle (47%). Pessoa e colaboradores reportaram em outro estudo, que a suplementação mineral com FOSFOSAL® aumenta a expressão de estro (Controle = 51,5%; Fosfosal = 67%) e taxa de prenhez (Controle = 46,5%; Fosfosal = 53,5%) em programas de IATF em vacas de corte.

O efeito da suplementação mineral (FOSFOSAL®) e/ou vacinação sobre a performance reprodutiva foi avaliada em rebanho nelore desafiado com o BVDV, BoHV-1 e *Leptospira* spp. Neste rebanho 100% dos animais eram soropositivos para *Leptospira* spp.; 90,8 % para BoHV-1 e 86,9% para BVDV<sup>[144]</sup>. As fêmeas bovinas foram submetidas a 4 diferentes tratamentos: grupo controle; grupo vacinado com a Bovigen® Repro Total SE (Virbac)– vacinação dias -21 e 0 (dia do início do protocolo de IATF); grupo tratado com 15 mL de complexo mineral injetável (FOSFOSAL®); e grupo misto, no qual foi instituída uma combinação entre protocolo de vacinação e suplementação mineral. Avaliação ultrassonográfica foi conduzida no dia 40 para diagnóstico de gestação, e a taxa de concepção foi calculada no dia 30 após a IA. Por fim, uma 2ª avaliação foi realizada ao final da estação de monta no dia 100 (90 dias após a IA) para calcular a taxa de concepção e perdas gestacionais. Os autores reportaram aumento na taxa de concepção aos 30 dias após a IA nos animais tratados com a vacina e/ou suplementação mineral. Similarmente, a taxa de concepção aos 90 dias após a IA foi maior nas fêmeas tratadas. A combinação entre tratamentos resultou em menor perda gestacional, avaliada aos 90 dias após a inseminação artificial, em comparação às vacas que receberam tratamento isolado<sup>[144]</sup>.



# Conclusão





Minerais são essenciais para uma ampla gama de funções fisiológicas relacionadas ao crescimento, reprodução e imunidade dos bovinos. As forragens e rações são as principais fontes de minerais para os bovinos. FOSFOSAL® destina-se a ser uma fonte complementar para suplementação estratégica de minerais a ser fornecida em momentos de maior demanda de produção, quando os animais passam por uma ingestão oral reduzida. FOSFOSAL® não substitui uma boa alimentação mineral fornecida via oral.

Mesmo quando os planos nutricionais orais são bem elaborados, a variação da ingestão oral em momentos de estresse é um problema difícil de superar. Por exemplo, a ingestão de matéria seca pode ser reduzida em até 30-40% nas últimas 3 semanas antes do parto. As limitações fisiológicas dos ruminantes para mobilizar rapidamente os estoques minerais em tempos de maior demanda significam que o uso estratégico de FOSFOSAL® mostrou melhor desempenho tanto em estudos de pesquisa quanto em testes em fazendas.

O conteúdo mineral da ração é fortemente influenciado por fatores ambientais como solo e água... Em muitos ambientes, essas fontes não suprirão satisfatoriamente os requisitos para a produção pecuária. A suplementação mineral é, portanto, muitas vezes necessária. A suplementação é geralmente fornecida através de métodos básicos, incluindo misturas minerais soltas de livre escolha, blocos de sal mineral fortificado e outros suplementos minerais de energia/proteína fortificados.

Na agricultura moderna, deficiências graves de minerais que resultam em doenças clínicas são agora raras. No entanto, variações dramáticas nas necessidades minerais, bem como na ingestão mineral são observadas ao longo do ciclo de produção e reprodução dos animais, mesmo quando a oferta mineral parece adequada.

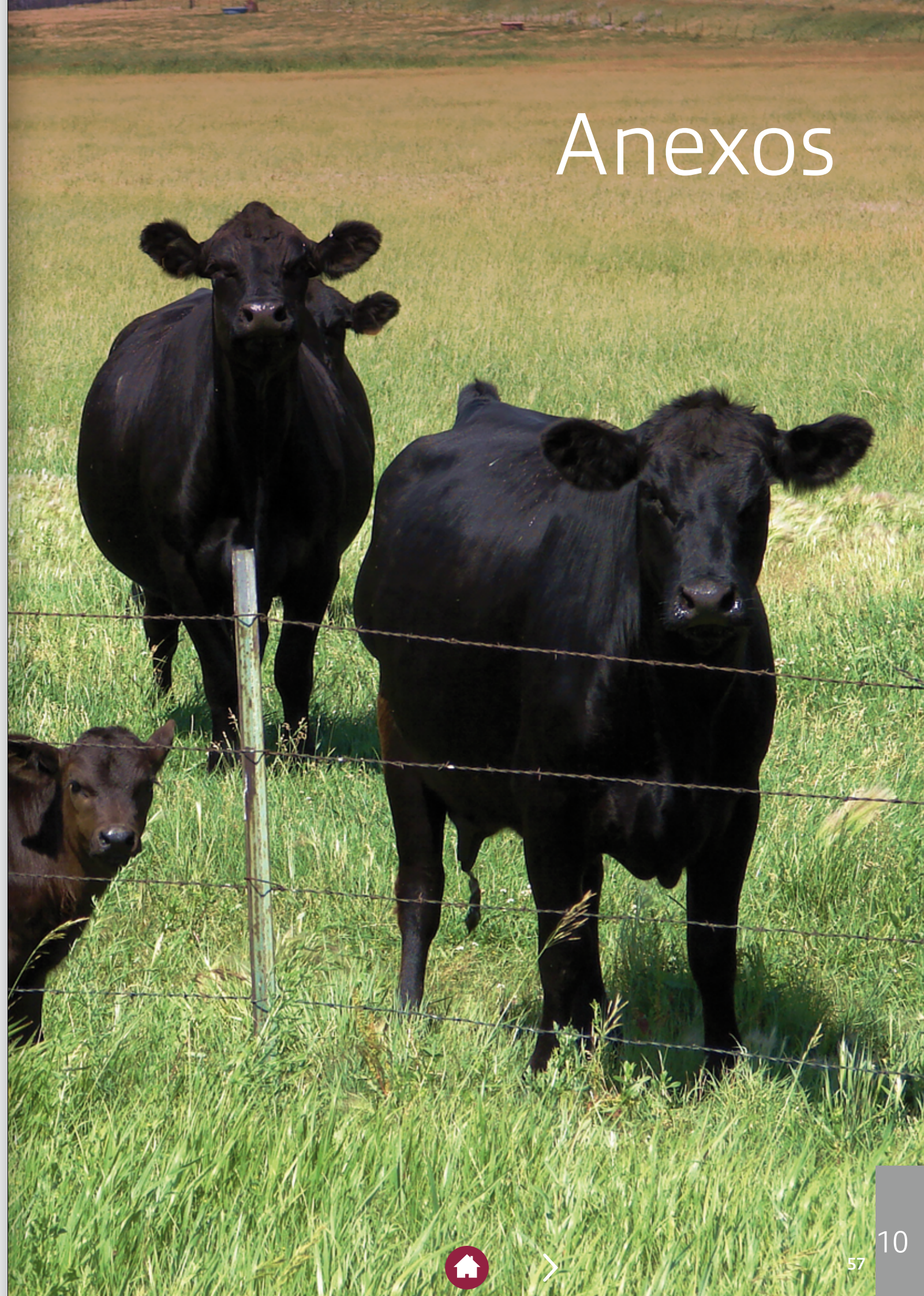
Crescimento, desmame, gestação e parto são grandes mudanças na vida do animal. Essas alterações estão frequentemente associadas ao aumento do estresse oxidativo e à produção de radicais livres. O controle dos radicais livres depende de uma síntese aumentada de várias enzimas à base de minerais, as superóxido dismutases e as selenoenzimas. Como consequência, durante esses períodos críticos, a suplementação com oligoelementos orais muitas vezes não é suficiente para atender às crescentes demandas dos sistemas reprodutivo e imunológico. A disponibilidade limitada de um ou vários minerais resulta em gargalos que limitam o desempenho dos animais e sua resistência a doenças.

FOSFOSAL® é formulado para suprir esses requisitos adicionais. FOSFOSAL® é um suplemento mineral injetável de P, Mg, K, Se e Cu. Esses minerais são agora reconhecidos por desempenharem papéis vitais no controle do estresse oxidativo em processos redox fisiológicos.

A absorção de minerais através do trato gastrointestinal é geralmente pobre e frequentemente limitada por minerais antagonistas (por exemplo, Ca, S, Mo e Fe). FOSFOSAL® injection evita os problemas de antagonismo e absorção dos programas de suplementação oral. Sendo um suplemento mineral injetável, FOSFOSAL® é uma forma confiável e eficaz de gerenciar o consumo de ração baixo ou variável e, conseqüentemente, o consumo de minerais baixo ou variável.

Muitos especialistas em nutrição e pesquisadores agora apoiam os benefícios econômicos e de saúde de um programa injetável de animais com P, Mg, K, Se e Cu em operações pecuárias bem manejadas, antes dos períodos críticos do ciclo de produção e reprodução.

# Anexos





## O que é Fosfosal®?

FOSFOSAL® é um Multimineral Injetável à base de macro e microminerais em alta concentração com resultados rápidos e duradouros no metabolismo dos animais. A dupla ação do Fósforo nas formas orgânica e inorgânica associado ao Selênio, Cobre, Potássio e Magnésio, fazem do produto um suplemento estratégico para melhorar os índices produtivos na fazenda.

A formulação única de FOSFOSAL® garante uma SUPLEMENTAÇÃO MINERAL em situações de grandes desafios metabólicos-nutricionais, como:

- Reprodução
- Ganho e manutenção de peso
- Período de transição de vacas de leite
- Período seco
- Melhoria da imunidade de animais jovens

## Protocolos para utilização de Fosfosal®

### ■ REPRODUÇÃO

- 2 doses de 10 mL de Fosfosal® na via intramuscular (IM) e/ou subcutânea (SC) junto com o protocolo de IATF, sendo: uma dose de 10 mL/IM no Dia 0 do protocolo de IATF e outra dose de 10 mL/IM na retirada do implante intravaginal.  
(Macedo, G.G et al. *Uso de suplementação mineral injetável de glicerofosfato de sódio, fosfato monossódico e selenito de sódio durante o protocolo de sincronização da ovulação na concepção de fêmeas nelore. SBTE, 2009.*)
- 1 dose de 15 mL/IM de Fosfosal® na via IM e/ou SC, junto com o protocolo de IATF, no Dia 0.  
*Penteado L.; Santos FB.; Lima BS.; Decuadro-Hansen G.; Durel L.; Colli MHA.; Gonçalves Junior WA.; Zanatta GM.; Mingoti RD.; Baruselli PS. Effect of Fosfosal® supplementation on pregnancy rate at FTAI of suckled Nelore cows: preliminary results [Internet]. Animal Reproduction. 2017 ; 14( 3): 687.)*

### ■ GANHO E MANUTENÇÃO DE PESO

- 10 ml de Fosfosal® na desmama ou previamente a eventos (mudança de pastagens, entrada de novos animais na fazenda, escassez de alimentos, mudança de dieta) que possam gerar redução de consumo de alimentos e/ou estresse.  
(Lima B. S. et al. *Injectable Mineral supplementation of phosphorus and selenium in addition to oral free-choice mineral mixes in young Nelore cattle in Brazil. WBC Abstract Nutrition & Metabolic Diseases, 2015.*)
- 2 doses de 10 ml de Fosfosal® IM a 14 dias de intervalo em animais de sobreano antes de ingressar em pastagens melhoradas para promover a engorda.  
(Lorenzo, P.; Decuadro-Hansen, G.; Durel, L. *Impact of injectable mineral supplementation on the growth of beef cattle fed on a rotational grazing system in Uruguay. XXXI World Buiatric Congress, Madrid, Spain, 2022.*)

### ■ PERÍODO DE TRANSIÇÃO DE VACAS DE LEITE

- 3 aplicações 10 ml de Fosfosal® por animal na via IM e/ou SC; nos seguintes momentos: D-20 à -30 pré-parto; D0 dia do parto; D+30 pós-parto.  
(Solda, N. M.; Glombowsky, P.; Campigotto, G. et al. *Injectable mineral supplementation to transition period dairy cows and its effects on animal health. Comp Clin Pathol (2016).*)

### ■ MELHORIA DA IMUNIDADE DE ANIMAIS JOVENS

- 2 aplicações 3 ml de Fosfosal® por animal na via IM e/ou SC; nos seguintes momentos: D 3 e D 14 de vida  
*Glombowsky, P.; Silva, A. S.; Soldá, N. M. Mineralization in newborn calves contributes to health, improve the antioxidant system and reduces bacterial infections. 6 f. Elsevier - Microbial Pathogenesis, Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Chapecó, 2017.*

## Importância dos minerais na formulação do Fosfosal®



### Fósforo

- Auxilia na construção do esqueleto animal, suporte do crescimento dos órgãos e dos músculos (carne)<sup>[4]</sup>
- Fonte de energia para metabolismo celular (creatina-fosfato e adenosina di e trifosfato). Gera energia para as funções do organismo e a construção do tecido muscular<sup>[4]</sup>
- Participa no metabolismo das proteínas e de outros elementos minerais<sup>[146]</sup>
- Importante para todas as fases de reprodução dos animais<sup>[146]</sup>



### Magnésio

- Diretamente ligado ao metabolismo dos carboidratos e lipídeos<sup>[146]</sup>
- Essencial para bovinos leiteiros<sup>[4]</sup>
- Presente na composição dos ossos e tecidos moles
- É essencial em muitas reações enzimáticas no metabolismo dos animais
- Envolvido na síntese proteica e exerce uma importante função na transmissão e atividade neuromuscular



### Cobre

- Fortalece o sistema imune, diminuindo a suscetibilidade do animal em adquirir infecções, também tem papel na fertilidade, desenvolvimento ósseo<sup>[147]</sup> e crescimento<sup>[148]</sup>
- O cobre está envolvido em inúmeras funções fisiológicas do organismo dos animais, tais como a formação de hemoglobina, absorção e mobilização do ferro e metabolismo do tecido conjuntivo, além de ser essencial para a formação de tecidos córneos<sup>[149]</sup>



Selenium  
34  
Se  
78.96**Selênio**

- Ação antioxidante: as funções do selênio no organismo animal estão ligadas a várias enzimas (mais de 50), em especial a Glutathione Peroxidase (GSH-Px), que tem por principal função evitar a formação de lipoperóxidos tóxicos, diminuindo a degeneração, envelhecimento e a morte das células. Selênio e GSH-Px têm importante papel no crescimento<sup>[150]</sup>, sistema imunológico<sup>[116]</sup> e fertilidade<sup>[150]</sup>
- Importante para a fisiologia do ovário, útero, gestação e nas contrações uterinas<sup>[149]</sup>

Potassium  
19  
K  
39.10**Potássio**

- Importante na regulação metabólica e no estímulo do apetite dos animais

**FORMULAÇÃO**

Cada 100 mL do produto contêm:

Glicerofosfato de sódio	14,00 g
Fosfato monossódico	20,10 g
Cloreto de cobre	0,40 g
Cloreto de potássio	0,60 g
Cloreto de magnésio	2,50 g
Selenito de sódio	0,24 g
Veículo q.s.p	100 mL

**APRESENTAÇÃO**

Frascos de 100 e 500 mL

**ADMINISTRAÇÃO**

Injetável por via SC ou IM (de preferência IM)

**POSOLOGIA**

Bovinos adultos	10 mL
Bezerros	5 mL
Suínos	5 mL
Dose única.	

**Referências bibliográficas**

1. **SUTTLE, N.F.** Selenium. In: Suttle NF, ed. Mineral Nutrition of Livestock. 4th ed. CABI Publishing; 2010:377-425.
2. **MATTIOLI, G.A.** In: Nutrición Mineral y Vitamínica de Bovinos. 2a Edición. (Mattioli GA, ed.). CCB Academic Press; 2019. Capítulo 4.
3. **PICCO, S.J.** In: Nutrición Mineral y Vitamínica de Bovinos. 2a Edición. (Mattioli GA, ed.). CCB Academic Press; 2019. Capítulo 1.
4. **UNDERWOOD, E.J.; SUTTLE, N.F.** The Mineral Nutrition of Livestock. 3rd ed. Wallingford: CABI Publishing; 1999. doi:10.1017/S0007114500001689.
5. **PICCO, S.J.** Pig Veterinary Society Congress. La Plata. Argentina, 2020. Nutrición y alimentación en especies domésticas. Capítulo 5. Risso A y Picco SJ, eds. CCB Academic Press.
6. **TURSKI, M.L.; THIELE, D.J.** New roles for copper metabolism in cell proliferation, signaling, and disease. J Biol Chem. 2009;284(2):717-721. doi:10.1074/jbc.R800055200
7. **WYSOCKA, D.; SNARSKA, A.; SOBIECH, P.** Copper – An essential micronutrient for calves and adult cattle. J Elem. 2019;24(1):101-110. doi:10.5601/jelem.2018.23.2.1645.
8. **SPEARS, J.W.** Trace mineral bioavailability in ruminants. J Nutr. 2003;133(5):1506S-1509S.
9. **COUSINS, R.J.** Absorption, transport, and hepatic metabolism of copper and zinc: Special reference to metallothionein and ceruloplasmin. Physiol Rev. 1985;65(2):238-309. doi:10.1152/physrev.1985.65.2.238.
10. **BUCKLEY, W.T.** A kinetic model of copper metabolism in lactating dairy cows. Can J Anim Sci. 1991;71(1):155-166. doi:10.4141/cjas91-017.
11. **National Research Council.** Nutrient Requirements of Dairy Cattle: Seventh Revised Edition, 2001. National Academies Press; 2001. doi:10.17226/9825.
12. **PICCO, S.J.** Consecuencias genotóxicas y clastogénicas de la deficiencia de cobre en bovinos. Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata. 2004.
13. **TAPIERO, H.; TEW, K.D.** Trace elements in human physiology and pathology: Zinc and metallothioneins. Biomed Pharmacother. 2003;57(9):399-411. doi:10.1016/S0753-3322(03)00081-7.
14. **SEKLER, I.; SENSI, S.L.; HERSHFINKEL, M.; SILVERMAN, W.F.** Mechanism and regulation of cellular zinc transport. Mol Med. 2007;13(7-8):337-343. doi:10.2119/2007-00037.
15. **COUSINS, R.J.; LIUZZI, J.P.; LICHTEN L.A.** Mammalian zinc transport, trafficking, and signals. J Biol Chem. 2006;281(34):24085-24089. doi:10.1074/jbc.R600011200.
16. **NEATHERY, M.W.; MILLER, W.P.; BLACKMON, D.M.; GENTRY, R.P.; JONES, J.B.** Absorption and tissue zinc content in lactating dairy cows as affected by low dietary zinc. J Anim Sci. 1973;37(3):348-352. doi:10.2527/jas1973.373848x.
17. **MILLER, A.F.** Superoxide dismutases: Active sites that save, but a protein that kills. Curr Opin Chem Biol. 2004;2(8):162-168. doi:10.1016/j.cbpa.2004.02.011.
18. **AROLAS, J.L.; VENDRELL, J.; AVILES, F.X.; FRICKER, L.D.** Metalloproteinases: Emerging Drug Targets in Biomedicine. Curr Pharm Des. 2007;13(4):349-366. doi:10.2174/138161207780162980.
19. **EVANS, S.A.; OVERTON, J.M.; ALSHINGITI, A.; LEVENSON, C.W.** Regulation of metabolic rate and substrate utilization by zinc deficiency. Metabolism. 2004;53(6):727-732. doi:10.1016/j.metabol.2004.01.009.
20. **CHESTERS, J.K.; PETRIE, L.A.** A possible role for cyclins in the zinc requirements during G1 and G2 phases of the cell cycle. J Nutr Biochem. 1999;10(5):279-290. doi:10.1016/S0955-2863(99)00009-1.
21. **MACDONALD, R.S.** The role of zinc in growth and cell proliferation. J Nutr. 2000;130(5):1500-1508. doi:10.1093/jn/130.5.1500s.

22. ENGLE, T.E.; NOCKELS, C.F.; KIMBERLING, C.V.; WEABER, D.L.; JOHNSON, A.B. Zinc Repletion with Organic or Inorganic Forms of Zinc and Protein Turnover in Marginally Zinc-Deficient Calves. *J Anim Sci*. 1997;75(11):3074-3081. doi:10.2527/1997.75113074X.
23. ENJALBERT, F.; LEBRETON, P.; SALAT, O. Effects of copper, zinc and selenium status on performance and health in commercial dairy and beef herds: Retrospective study. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2006;90(11-12):459-466. doi:10.1111/j.1439-0396.2006.00627.x.
24. BOLAND, M.P. Effects of copper, zinc and selenium status on performance and health in commercial dairy and beef herds: Retrospective study. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2006;90(11-12):459-466. doi:10.1111/j.1439-0396.2006.00627.x.
25. WILDE, D. Influence of macro and micro minerals in the peri-parturient period on fertility in dairy cattle. *Anim Reprod Sci*. 2006;96(3-4):240-249. doi:10.1016/j.anireprosci.2006.08.004.
26. SOCHA, M. T., TOMLINSON, D. J., JOHNSON, A. B., *et al*. Improved claws through improved micronutrient nutrition. In : Orlando: Proceedings of the 12th International Symposium on Lameness in Ruminants. 2002.
27. HOSNEDLOVA, B.; KEPINSKA, M.; SKALICKOVA, S. *et al*. A summary of new findings on the biological effects of selenium in selected animal species—a critical review. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10). doi:10.3390/ijms18102209.
28. WEISS, W.P. Selenium Sources for Dairy Cattle. Tri-State Dairy Nutrition Conference. 2005.
29. SMITH, K. Larry, HARRISON, J. H., HANCOCK, D. D., *et al*. Effect of vitamin E and selenium supplementation on incidence of clinical mastitis and duration of clinical symptoms. *J dairy sci*, 1984; 67(6):1293-1300.
30. ERSKINE, R.J.; EBERHART, R.J.; HUTCHINSON, L.J.; SCHOLZ, R.W. Blood selenium concentrations and glutathione peroxidase activities in dairy herds with high and low somatic cell counts. *J Am Vet Med Assoc*. 1987;190(11):1417-1421. <https://europepmc.org/article/med/3301763>.
31. WEISS, W.P. Relationship of mineral and vitamin supplementation with mastitis and milk quality. In : Proceedings of the 41st National Mastitis Council Annual Meeting. National Mastitis Council; 2002. p. 37-44..
32. WEISS, W.P.; HOGAN, J.S.; SMITH, K.L.; HOBLET, K.H. Relationships Among Selenium, Vitamin E, and Mammary Gland Health in Commercial Dairy Herds. *J Dairy Sci*. 1990;73:381-390. doi:10.3168/jds.S0022-0302(90)78684-5.
33. SALMAN S.; DINSE, D.; KHOL-PARISINI, A *et al*. Colostrum and milk selenium, antioxidative capacity and immune status of dairy cows fed sodium selenite or selenium yeast. *Arch Anim Nutr*. 2013;67(1):48-61. doi:10.1080/1745039X.2012.755327.
34. MEHDI, Y.; DUFRASNE, I. Selenium in cattle: A review. *Molecules*. 2016;21(4):545. doi:10.3390/molecules21040545.
35. ROWNTREE, J.E.; HILL, G.M.; HAWKINS, D.R. *et al*. Effect of Se on selenoprotein activity and thyroid hormone metabolism in beef and dairy cows and calves. *J Anim Sci*. 2004;82(10):2995-3005. doi:10.2527/2004.82102995x.
36. GONG, J.; NI, L.; WANG, D.; SHI, B.; YAN, S. Effect of dietary organic selenium on milk selenium concentration and antioxidant and immune status in midlactation dairy cows. *Livest Sci*. 2014;170:84-90. doi:10.1016/j.livsci.2014.10.003.
37. LEACH, R.M.; HARRIS, E.D. Manganese (p.335). In: Handbook of Nutritionally Essential Mineral Elements. O'Dell D.L. & Sunde R.A. (Ed). Marcel Dekker, Inc, New York, NY. 1997.
38. TSOPANAKIS, A.D.; HERRIES, D.G. Bovine galactosyl transferase. Substrate manganese complexes and the role of manganese ions in the mechanism. *European Journal of Biochemistry*, v.83, n.1, p.179-188, 1978.
39. HANSEN, S.L.; SPEARS, J.W.; LLOYD, K.D.; WHISNANT C.S. Growth, reproductive performance, and manganese status of heifers fed varying concentrations of manganese. *J Anim Sci*. 2006;84(12):3375-3380. doi:10.2527/jas.2005-667.
40. ARREDONDO, M.; NUÑEZ M.T. Iron and copper metabolism. *Mol Aspects Med*. 2005;26(4-5 SPEC. ISS.):313-327. doi:10.1016/j.mam.2005.07.010.

41. WHITE, P.J.; WINDSOR, P.A. Congenital chondrodystrophy of unknown origin in beef herds. *Vet J*. 2012;193(2):336-343. doi:10.1016/j.tvjl.2012.04.016.
42. ROJAS, M.A.; DYER, I.A.; CASSATT, W.A. Manganese deficiency in the bovine. *J Anim Sci*. 1965;24:664-667. doi:10.2527/jas1965.243664x.
43. DAVIS, C.D.; NEY, D.M.; GREGER, J.L. Manganese, iron and lipid interactions in rats. *J Nutr*. 1990;120(5):507-513. doi:10.1093/jn/120.5.507.
44. ANCHORDOQUI, J.P.; ANCHORDOQUI, J.M.; SIRINI, M.A. *et al*. Effect of different manganese concentrations during in vitro maturation of bovine oocytes on dna integrity of cumulus cells and subsequent embryo development. *Reprod Domest Anim*. 2013;48(6):905-911. doi:10.1111/rda.12184.
45. CHEEMA, R.S.; BANSAL, A.K.; BILASPURI, G.S. Manganese provides antioxidant protection for sperm cryopreservation that may offer new consideration for clinical fertility. *Oxid Med Cell Longev*. 2009;2(3):152-159. doi:10.4161/oxim.2.3.8804.
46. MARÍN, R.E.; CANTÓN, G.; CAMPERO, C.M. Pérdidas reproductivas por Causas Infecciosas Asociadas a Deficiencia de Yodo en un rodeo de cría del noroeste argentino. *Rev Vet Argentina*. 2009;26(253):1-10. Accessed December 17, 2021. <https://www.veterinariargentina.com/revista/2009/05/1334/>.
47. DVORKIN, M.A.; CARDINALI, D.P.; LERMOLI, R.H. Bases Fisiológicas de la Práctica Médica. 14º ed. Buenos Aires. Editora Panamericana. 2010.
48. YEN, P.M. Physiological and molecular basis of Thyroid hormone action. *Physiol Rev*. 2001;81(3):1097-1142. doi:10.1152/PHYSREV.2001.81.3.1097.
49. SONG, Y.; YAO, X.; YING, H. Thyroid hormone action in metabolic regulation. *Protein Cell*. 2011;2(5):358-368. doi:10.1007/s13238-011-1046-x.
50. RICHARD, D.; PICARD, F. Brown fat biology and thermogenesis. *Front Biosci*. 2011;16(4):1233-1260. doi:10.2741/3786.
51. VINCENT, J.B. Chromium: Celebrating 50 years as an essential element? *Dalt Trans*. 2010;39(16):3787-3794. doi:10.1039/b920480f.
52. VINCENT, J.B. The biochemistry of chromium. *J Nutr*. 2000;130(4):715-718. doi:10.1093/jn/130.4.715.
53. COOK, N.B.; WARD, W.R.; DOBSON, H. Concentrations of ketones in milk in early lactation, and reproductive performance of dairy cows. *Vet Rec*. 2001;148(25):769-772. doi:10.1136/vr.148.25.769.
54. SPEARS, J.W. Micronutrients and immune function in cattle. In: Proceedings of the Nutrition Society. Vol 59. ; 2000:587-564.
55. SPEARS, J.W.; WEISS, W.P. Role of antioxidants and trace elements in health and immunity of transition dairy cows. *Vet J*. 2008;176(1):70-76.
56. LEBLANC, S. Monitoring metabolic health of dairy cattle in the transition period. *J Reprod Dev*. 2010;56(SUP-PL.). doi:10.1262/jrd.1056S29.
57. DISKIN, M.G.; PARR, M.H.; MORRIS, D.G. Embryo death in cattle: An update. *Reprod Fertil Dev*. 2012;24(1):244-251. doi:10.1071/RD11914.
58. MOONSIE-SHAGEER, S.; MOWAT, D.N. Effect of level of supplemental chromium on performance, serum constituents, and immune status of stressed feeder calves. *J Anim Sci*. 1993;71(1):232-238. doi:10.2527/1993.711232x.
59. CHANG, G.X.; MALLARD, B. A.; MOWAT, D.N.; *et al*. Effect of supplemental chromium on antibody responses of newly arrived feeder calves to vaccines and ovalbumin. *Can J Vet Res*. 1996;60(2):140-144. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1263820/>.
60. BOWEN, M.K.; CHUDLEIGH F.; DIXON R.M. *et al*. The economics of phosphorus supplementation of beef cattle grazing northern Australian rangelands. *Anim Prod Sci*. 2020;60(5):683-693. doi:10.1071/AN19088.
61. HOPKINS, K.; SULLIVAN, M. Phosphorus supplementation of cattle in Northern australia. *Austrália*, July. 2021. Queensland Department of Agriculture and Fisheries.





62. **COSTA, E.F. et al.** Causas de mortandade y abortos em bovinos. *Revista de Medicina Veterinaria* 2004; 85(1):16-22.
63. **THORNDYKE, M.P.; GUIMARAES, O.; KISTNER, M.J. et al.** Influence of molybdenum in drinking water or feed on copper metabolism in cattle—a review. *Animals*. 2021;11(7):2083. doi:10.3390/ani11072083.
64. **MCDOWELL, L.R.** Minerals for Grazing Ruminants in Tropical Regions. 3rd ed. University of Florida Press; 1997.
65. **MCDOWELL, L.R.** Minerals in Animal and Human Nutrition. 2nd ed. Academic Press Inc.; 2003. doi:10.1016/B978-0-444-51367-0.X5001-6.
66. **National Academies of Sciences, Engineering and Medicine.** Nutrient Requirements of Beef Cattle: Eighth Revised Edition. National Academies Press; 2016. doi:10.17226/19014.
67. **National Academies of Sciences, Engineering and Medicine.** Nutrient Requirements of Dairy Cattle: Eighth Revised Edition. National Academies Press; 2021. doi:10.17226/25806.
68. **HILAL, E.Y.; ELKHAIREY, M.A.E.; OSMAN, A.O.A.** The Role of Zinc, Manganese and Copper in Rumen Metabolism and Immune Function: A Review Article. *Open J Anim Sci*. 2016;06(04):304-324. doi:10.4236/ojas.2016.64035.
69. **WEISS, W.P.; SOCHA, M.T.** Dietary manganese for dry and lactating Holstein cows. *J Dairy Sci*. 2005;88(7):2517-2523. doi:10.3168/jds.S0022-0302(05)72929-5.
70. **National Research Council.** Nutrient Requirements of Beef Cattle: Seventh Revised Edition: Update 2000. National Academies Press; 2000. doi:10.17226/9791.
71. **GIULIODORI, M.J.; RAMÍREZ, R.E.; AYALA, M.** Acute copper intoxication after a Cu-Ca EDTA injection in rats. *Toxicology*. 1997;124(3):173-177. doi:10.1016/S0300-483X(97)00148-0.
72. **PICCO, S.J. et al.** Genotoxic and Clastogenic effect of Parenteral Cu-Ca EDTA supplementation in Cattle. *J Basic App Genetics* 2006;17(2):33-39.
73. **FAZZIO, L.E.; ROSA, D.E.; PICCO, S.J. et al.** Assessment of Cu-Zn EDTA Parenteral Toxicity in Calves. *Biol Trace Elem Res*. 2017;179(2):213-217. doi:10.1007/s12011-017-0965-7.
74. **MAVANGIRA, V.; SORDILLO, L.M.** Role of lipid mediators in the regulation of oxidative stress and inflammatory responses in dairy cattle. *Res Vet Sci*. 2018;116:4-14. doi:10.1016/j.rvsc.2017.08.002.
75. **DUREL, L.; O'NEILL, P.; VAN WYK, L.; ROSE, C.; BATARD, A.** Multimin Technical Manual. Virbac; 2020; 100p.
76. **LYKKESFELDT J.; SVENSEN O.** Oxidants and antioxidants in disease: Oxidative stress in farm animals. *Vet J*. 2007;173:502-511
77. **CASTILLO C.; PEREIRA V.; ABUELO Á.; HERNANDEZ J.** Effect of Supplementation with Antioxidants on the Quality of Bovine Milk and Meat Production. *Sci World J*. 2013;2013(Article ID 616098):1-8. doi:http://dx.doi.org/10.1155/2013/616098
78. **GOMES V.; PINHEIRO F.A.; SILVA K.N. et al.** Morbidity and mortality in Holstein calves from birth to 145 days of age on a large dairy farm in Brazil. *Arq Bras Med Veterinária e Zootec*. 2021;73(5):1029-1038. doi:10.1590/1678-4162-12284
79. **BERNABUCCI, U.; RONCHI, B.; LACETERA, N.; NARDONE, A.** Influence of body condition score on relationships between metabolic status and oxidative stress in periparturient dairy cows. *J Dairy Sci*. 2005;88(6):2017-2026. doi:10.3168/jds.S0022-0302(05)72878-2.
80. **KONVICNÁ, J.; VARGOVÁ, M.; PAULÍKOVÁ, I. et al.** Oxidative stress and antioxidant status in dairy cows during prepartal and postpartal periods. *Acta Vet Brno*. 2015;84(2):133-140. doi:10.2754/avb201584020133.
81. **ABUELO, A.; HERNÁNDEZ, J.; BENEDITO, J. L.; CASTILLO, C.** The importance of the oxidative status of dairy cattle in the periparturient period: Revisiting antioxidant supplementation. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2015;99(6):1003-1016. doi:10.1111/jpn.12273.
82. **MACHADO, V.S. et al.** The effect of injectable trace minerals (selenium, copper, zinc, and manganese) on peripheral blood leukocyte activity and serum superoxide dismutase activity of lactating Holstein cows. *Vet J*. 2014;199(28 February 2014):451-456.

83. **KEGLEY, E.B.; BALL, J.J.; BECK, P.A. Bill E.** Kunkle interdisciplinary beef symposium: Impact of mineral and vitamin status on beef cattle immune function and health. In: *Journal of Animal Science*. Vol 94. ; 2016:5401-5413. doi:10.2527/jas.2016-0720.
84. **MURPHY, K.M.; TRAVERS, P.; WALPORT, M.** *Janeway's Immunobiology*. 7th ed. Garland Science; 2008.
85. **CHASE, C.L.** The impact of BVDV infection on adaptive immunity. *Biologicals*. 2013;41(1):52-60. doi:10.1016/j.biologicals.2012.09.009.
86. **ZHOU, X.; WANG, H.; LIAN, S.; WANG, J.; WU, Y.** Effect of Copper, Zinc, and Selenium on the Formation of Bovine Neutrophil Extracellular Traps. *Biol Trace Elem Res*. 2021;199(9):3312-3318. doi:10.1007/s12011-020-02477-1.
87. **PICCO, S.J.; DE LUCA, J.C.; MATTIOLI, G.A.; DULOUT, F.N.** DNA damage induced by copper deficiency in cattle assessed by the Comet assay. *Mutat Res*. 2001;498(1-2):1-6. doi:10.1016/S1383-5718(01)00242-X.
88. **PICCO, S.J.; MATTIOLI, G.A.; FAZZIO, L.E.; ROSA D.E.; DE LUCA, J.C.; DULOUT, F.N.** Effect of 3-aminobenzamide on lymphocytes of copper-deficient cattle. *J Basic and App Gen*. 2004;16(1-2):13-17.
89. **PICCO, S.J.; ABBA, M.C.; MATTIOLI, G.A.; FAZZIO, L.E.; ROSA, D.; DE LUCA, J.C.; DULOUT, F.N.** Association between copper deficiency and DNA damage in cattle. *Mutagenesis*. 2004;19(6):453-456. doi:10.1093/mutage/geh056.
90. **BOBE, G.; YOUNG, J. W.; BEITZ, D.C.** Invited review: Pathology, etiology, prevention, and treatment of fatty liver in dairy cows. *J Dairy Sci*. 2004;87(10):3105-3124. doi:10.3168/jds.S0022-0302(04)73446-3.
91. **MCART, J. A. A.; NYDAM, D. V.; OETZEL, G. R.** Epidemiology of subclinical ketosis in early lactation dairy cattle. *J Dairy Sci*. 2012;95(9):5056-5066.
92. **MARTINEZ, N. et al.** Evaluation of periparturient calcium status, energetic profile, and neutrophil function in dairy cows at low or high risk of developing uterine disease. *J Dairy Sci*. 2012;95(12):7158-7172. doi:10.3168/jds.2012-5812.
93. **MARTINEZ, N. et al.** Effect of induced subclinical hypocalcemia on physiological responses and neutrophil function in dairy cows. *J Dairy Sci*. 2014;97(2):874-887. doi:10.3168/jds.2013-7408.
94. **LING, T.; HERNANDEZ-JOVER, M.; SORDILLO, L. M.; ABUELO, A.** Maternal late-gestation metabolic stress is associated with changes in immune and metabolic responses of dairy calves. *J Dairy Sci*. 2018;101(7):6568-6580. doi:10.3168/jds.2017-14038.
95. **SOLDÁ, N.M. et al.** Injectable mineral supplementation to transition period dairy cows and its effects on animal health. *Comp Clin Path*. 2016;26(2):335-342. doi:10.1007/s00580-016-2378-y.
96. **WARKEN, S.F. et al.** Reconstruction of late Holocene autumn/winter precipitation variability in SW Romania from a high-resolution speleothem trace element record. *Earth Planet Sci Lett*. 2018;499:122-133. doi:10.1016/j.epsl.2018.07.027.
97. **GODDEN, S.M.; LOMBARD, J.E.; WOOLUMS, A.R.** Colostrum management for dairy calves. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, v.35, n.3, p.535-556, 2019.
98. **National Animal Health Monitoring System (NAHMS).** Dairy 2014: Health and Management Practices on U.S. Dairy Operations. Report 3. February 2018, USDA-APHIS-VS-CEAH-NAHMS, Fort Collins, CO, USA.
99. **AZEVEDO, R.A.; TEIXEIRA, A de M.; BITTAR, CMM. et al.** Alta CRIA 2020 [Internet]. 2020 ;Available from: <https://doi.org/10.26626/978-65-5668-018-7.2020B0001>.
100. **WINDEYER, M. C.; LEISE, K. E.; GODDEN, S. M. et al.** Factors associated with morbidity, mortality, and growth of dairy heifer calves up to 3 months of age. *Prev Vet Med*. 2014;113(2):231-240. doi:10.1016/j.prevet-med.2013.10.019.
101. **DONOVAN, G. A.; DOHOO, I. R.; MONTGOMERY, D. M.; BENNETT, F. L. Donovan GA, Dohoo IR, Montgomery DM, Bennett FL.** Associations between passive immunity and morbidity and mortality in dairy heifers in Florida, USA. *Prev Vet Med*. 1998;34(1):31-46. doi:10.1016/S0167-5877(97)00060-3.

102. **WALTNER-TOEWS, D.; MARTIN, S. W.; MEEK, A. H.** The effect of early calthood health status on survivorship and age at first calving. *Can J Vet Res.* 1986;50(3):314-317. Accessed January 24, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc1255219/>.
103. **AGHAKESHMIRI, F.; AZIZZADEH, M.; FARZANEH, N.; GORJIDOOZ, M.** Effects of neonatal diarrhea and other conditions on subsequent productive and reproductive performance of heifer calves. *Vet Res Commun.* 2017;41(2):107-112. doi:10.1007/s11259-017-9678-9.
104. **HULTGREN, J.; SVENSSON, C.; MAIZON, D.O.; OLTENACU, P.A.** Rearing conditions, morbidity and breeding performance in dairy heifers in southwest Sweden. *Prev Vet Med.* 2008;87(3-4):244-260. doi:10.1016/j.prevetmed.2008.04.003
105. **STANTON, A.L. et al.** The effect of respiratory disease and a preventative antibiotic treatment on growth, survival, age at first calving, and milk production of dairy heifers. *J Dairy Sci.* 2012;95(9):4950-4960. doi:10.3168/jds.2011-5067.
106. **ADAMS, E. A.; BUCZINSKI, S.** Ultrasonographic assessment of lung consolidation postweaning and survival to the first lactation in dairy heifers. Elsevier. Accessed January 24, 2022. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022030215009017>.
107. **TEIXEIRA, A.G.V.; McArt, J.A.A.; BICALHO, R.C.** Thoracic ultrasound assessment of lung consolidation at weaning in Holstein dairy heifers: Reproductive performance and survival. *J Dairy Sci.* 2017;100(4):2985-2991. doi:10.3168/jds.2016-12016.
108. **DUNN, T.R. et al.** The effect of lung consolidation, as determined by ultrasonography, on first-lactation milk production in Holstein dairy calves. *J Dairy Sci.* 2018;101(6):5404-5410. doi:10.3168/jds.2017-13870.
109. **HEINRICHS, A. J.; HEINRICHS, B. S.** A prospective study of calf factors affecting first-lactation and lifetime milk production and age of cows when removed from the herd. *J Dairy Sci.* 2011;94(1):336-341. doi:10.3168/jds.2010-3170.
110. **VAN EMON, M.; SANFORD, C.; MCCOSKI, S.** Impacts of bovine trace mineral supplementation on maternal and offspring production and health. *Animals.* 2020;10(12):1-19. doi:10.3390/ani10122404.
111. **HIDIROGLOU, M.** Zinc, Copper and Manganese deficiencies and the ruminant skeleton: A review. *Can J Anim Sci.* 1980;60(3):579-590. doi:10.4141/cjas80-068.
112. **SLAVIK, R.; ILLEK, J.; BRIX, M.; HLAVICOVA, J.; RAJMON, R.; JILEK, F.** Influence of organic versus inorganic dietary selenium supplementation on the concentration of selenium in colostrum, milk and blood of beef cows. *Acta Vet Scand.* 2008;50:43. doi:10.1186/1751-0147-50-43.
113. **JAAF, S.; BATTY, B.; KRUEGER, A.; ESTILL, C.T.; BIONAZ, M.** Selenium biofortified alfalfa hay fed in low quantities improves selenium status and glutathione peroxidase activity in transition dairy cows and their calves. *J Dairy Res.* 2020;87(2):184-190. doi:10.1017/S002202992000028X.
114. **WALLACE, S.K. et al.** Candidate photoferroic absorber materials for thin-film solar cells from naturally occurring minerals: enargite, stephanite, and bournonite. *Sustain Energy Fuels.* 2017;1(6):1339-1350. doi:10.1039/c7se00277g.
115. **TEIXEIRA, A. G. V. et al.** Effect of an injectable trace mineral supplement containing selenium, copper, zinc, and manganese on immunity, health, and growth of dairy calves. *J Dairy Sci.* 2014;97(7):1-11. doi:10.3168/jds.2013-7625.
116. **GLOMBOWSKY, P. et al.** Mineralization in newborn calves contributes to health, improve the antioxidant system and reduces bacterial infections. *Microb Pathog.* 2018;114:344-349. doi:10.1016/j.micpath.2017.12.012.
117. **PALOMARES, R. A. et al.** Effects of injectable trace minerals on humoral and cell-mediated immune responses to Bovine viral diarrhea virus, Bovine herpes virus 1 and Bovine respiratory syncytial virus following administration of a modified-live virus vaccine in dairy calves. *Vet Immunol Immunopathol.* 2016;178:88-98. doi:10.1016/j.vetimm.2016.07.003.
118. **MATTIOLI, G.A. et al.** Effects of parenteral supplementation with minerals and vitamins on oxidative stress and humoral immune response of weaning calves. *Animals.* 2020;10(8):1-9. doi:10.3390/ani10081298.
119. **BITTAR, J.H.J. et al.** Immune response and onset of protection from Bovine viral diarrhea virus 2 infection induced by modified-live virus vaccination concurrent with injectable trace minerals administration in newly received beef calves. *Vet Immunol Immunopathol.* 2020;225:110055. doi:10.1016/j.vetimm.2020.110055.
120. **BELHADJ S.I.; NAJAR, T.; GHRAM, A.; ABDRRABBA M. M.** Heat stress effects on livestock: Molecular, cellular and metabolic aspects, a review. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl).* 2016;100(3):401-412. doi:10.1111/jpn.12379.
121. **LIN H, DU R, ZHANG ZY.** Peroxide Status in Tissues of Heat-Stressed Broilers. *Asian-Australasian J Anim Sci.* 2000;13(10):1373-1376. doi:10.5713/ajas.2000.1373
122. **MARAI IFM, EL-DARAWANY AA, FADIELI A, ABDEL-HAFEZ MAM.** Physiological traits as affected by heat stress in sheep-A review. *Small Rumin Res.* 2007;71(1-3):1-12. doi:10.1016/j.smallrumres.2006.10.003
123. **HAHN, G.L.; NIENABER, J.A.; EIGENBERG, R.A.** Quantifying livestock responses for heat stress management: A review. *Int J Biometeorol.* 1999;42(4):183-188. doi:10.1007/s004840050103
124. **HANSEN PJ.** Effects of heat stress on mammalian reproduction. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2009;364(1534):3341-3350. doi:10.1098/rstb.2009.0131
125. **BERNABUCCI, U. et al.** Markers of Oxidative Status in Plasma and Erythrocytes of Transition Dairy Cows During Hot Season. *J Dairy Sci.* 2002;85(9):2173-2179. doi:10.3168/jds.s0022-0302(02)74296-3.
126. **LORD--FONTAINE S.; AVRIL-BATES, D.A.** Heat shock inactivates cellular antioxidant defenses against hydrogen peroxide: Protection by glucose. *Free Radic Biol Med.* 2002;32(8):752-765. doi:10.1016/S0891-5849(02)00769-45
127. **KUMAR, A.; SINGH, G.; KUMAR, B.V.S.; MEUR, S.K.** Modulation of antioxidant status and lipid peroxidation in erythrocyte by dietary supplementation during heat stress in buffaloes. *Livest Sci.* 2011;138(1-3):299-303. doi:10.1016/j.livsci.2010.12.021
128. **PANDEY, N.; KATARIA, N.** Ambient Stress Associated Variations in Metabolic Responses of Marwari Goat of Arid Tracts in India. *J Stress Physiol Biochem.* 2012;8(3):120-127.
129. **HEJEL, P.; SÁFAR, J.; BOGNÁR, B.; KISS, L.; JURKOVICH, V.; BRYDL, E.; KÖNYVES, L.** The impact of the oxidative status on the reproduction of cows and the calves' health – a review. *Acta Vet Brno.* 2021;90:3-11. doi:10.2754/avb202190010003.
130. **SMITH, R. F.; OUTRAM, J.; DOBSON, H.** Herd monitoring to optimise fertility in the dairy cow: Making the most of herd records, metabolic profiling and ultrasonography (research into practice). *Animal.* 2014;8(SUPPL. 1):185-198. doi:10.1017/S1751731114000597.
131. **MIKULKOVÁ, K.; ILLEK, J.; KADEK, R.** Glutathione redox state, glutathione peroxidase activity and selenium concentration in periparturient dairy cows, and their relation with negative energy balance. *J Anim Feed Sci.* 2020;29(1):19-26. doi:10.22358/jafs/117867/2020.
132. **HENNET, M.L.; COMBELLES, C.M.H.** The antral follicle: A microenvironment for oocyte differentiation. *Int J Dev Biol.* 2012;56:819-831. doi:10.1387/ijdb.120133cc.
133. **TESTA, J.; PERUZZO, E.; ARIAS, R.; SADABA, S.; RISSO, A.; PICCO, S.J.** Asociación entre concentraciones de Cobre y Zinc en plasma y folículos ováricos de bovinos. *Revista Argentina de Producción Animal.* 2018;38(1):33-56.
134. **PELLEGRINO, F.; PERUZZO, E.; ARIAS, R.; RISSO, A.; TESTA, J.; PICCO, S.J.** Asociación entre la concentración de cobre y ceruloplasmina en plasma con la concentración en líquido folicular en bovinos. Universidad Nacional de Casilda. Santa Fe. Argentina, 2019. XX Jornadas de Divulgación Técnico-Científicas.
135. **PICCO, S.J.; ROSA, D.E.; ANCHORDOQUI, J.P.; ANCHODOQUI, J.M.; SEOANEA, A.; MATTIOLI, G.A.; FURNUS, C.C.** Effects of copper sulphate concentrations during in vitro maturation of bovine oocytes. *The-riogenology.* 2012;77(2):373-381. doi:10.1016/j.theriogenology.2011.08.009.
136. **ANCHORDOQUI, J.P.; ANCHORDOQUI, J.M.; PICCO, S.J.; SIRINI, M.A.; ERRECALDE, A.L.; FURNUS, C.C.** Influence of manganese on apoptosis and glutathione content of cumulus cells during in vitro maturation in bovine oocytes. *Cell Biol Int.* 2014;38(2):246-253. doi:10.1002/cbin.10195.





137. ANCHORDOQUI, J.M.; ANCHORDOQUI, J.P.; SIRINI, M.A.; PICCO, S.J.; PERAL GARCÍA, P.; FURNUS, C.C. The importance of having zinc during in vitro maturation of cattle cumulus-oocyte complex: Role of cumulus cells. *Reprod Domest Anim.* 2014;49(5):865-874. doi:10.1111/rda.12385.
138. REVELLI, A.; DELLE PIANE, L.; CASANO, S.; MOLINARI, E.; MASSOBRIO, M.; RINAUDO P. Follicular fluid content and oocyte quality: from single biochemical markers to metabolomics. *Reproductive Biology and Endocrinology*, v.7, p.40, 2009.
139. FUJII, J.; IUCHI, Y.; OKADA, F. Fundamental roles of reactive oxygen species and protective mechanisms in the female reproductive system. *Reproductive Biology and Endocrinology*, v.3, p.43, 2005.
140. MOREIRA DA SILVA, F.; MARQUES, A.; CHAVEIRO, A. Reactive Oxygen Species: A Double-Edged Sword in Reproduction. *Journal of Veterinary Science*, v.4, p.127-33, 2010.
141. MACEDO, G.G. *et al.* Uso de suplementação mineral injetável de glicerofosfato de sódio, fosfato monossódico e selenito de sódio durante o protocolo de sincronização da ovulação na concepção de fêmeas Nelore. XXX ANUAL MEETING OF THE BRAZILIAN EMBRYO TECHNOLOGY SOCIETY, 2016.
142. PENTEADO, L.; SANTOS, F.B.; LIMA, B.S.; DECUADRO-HANSEN, G.; DUREL, L.; COLLI, M.H.A.; GONÇALES, JR W.A.; ZANATTA, G.M.; MINGOTI, R.D.; BARUSELLI, P.S. Effect of Fosfosal® supplementation on pregnancy rate at FTAI of suckled Nelore cows: preliminary results. *Animal Reproduction*. 2017; 14( 3): 687.
143. PESSOA, G.A. *et al.* Efeito da suplementação mineral injetável com fósforo, selênio, magnésio, cobre e potássio sobre crescimento folicular de vacas *Bos taurus* e cruzadas durante protocolo de IATF. XII Congresso Brasileiro de Buiatria, 2017.
144. DECUADRO-HANSEN, G.; LIMA, B.; SILVA, R.; LIMA, J.; GHELLER, J.; DUREL, L.; COSTA E SILVA, E.V.; MACEDO, G. Vaccination against affecting reproductive diseases and mineral supplementation increase pregnancy of inseminated bovine females. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, 2019, no prelo.
145. LORENZO, P.; DECUADRO-HANSEN, G.; DUREL, L. Impact of injectable mineral supplementation on the growth of beef cattle fed on a rotational grazing system in Uruguay. XXXI World Buiatric Congress, Madrid, Spain, 2022.
146. SOUTELLO, R.V.G.; MARIN C.M.; TAVONE A.; CARDOSO J.F.; BARBOSA M.C.; PEREIRA R.C. Importância do Fosforo na suplementação mineral de corte. *Cien. Agr. Saude. FEA, Andradina*, v. 3, n.1, jan-jun, p.49 – 54, 2003.
147. COUNTDOWN DOWNUNDER: Farm guidelines for Mastitis control, 1998.
148. MCDONALD, P.; EDWARDS, RA.; GREENHALGH, JFD.; MORGAN, CA. *Animal Nutrition*. 6th ed. 2002.
149. MITCHELL K. Trace minerals and Dairy Cattle. *Bovine veterinarian*. Sep, 2003.
150. AUSTRALIAN PESTICIDES AND VETERINARY MEDICINES AUTHORITY. *Veterinary Guideline*, no.8, October, 2004.







Conheça mais em  
[fosfosal.com.br](https://fosfosal.com.br)

©Virbac 03/2022 - all rights reserved

Credits: Virbac library - Adobe stock



Construindo o futuro  
da saúde animal

