

**Universidade Federal de Minas Gerais**  
**Escola de Veterinária**  
**Programa de Pós-Graduação em Zootecnia**

**VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E FONTES DE FERRO PARA LEITÕES  
NA MATERNIDADE**

Clarice Speridião Silva Neta

Belo Horizonte  
Escola de Veterinária - UFMG

2019

Clarice Speridião Silva Neta

## **Vias de administração e fontes de ferro para leitões na maternidade**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Zootecnia da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para Obtenção do grau de Doutora em Zootecnia.

Área: Nutrição e Alimentação Animal

Orientador: Dr. Dalton de Oliveira Fontes

Belo Horizonte  
Escola de Veterinária - UFMG  
2019

043

Silva Neta, Clarice Speridião.

Vias de administração e fontes de ferro para leitões na maternidade [manuscrito] / Clarice Speridião Silva Neta. – 2019.

70 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: **Dr. Dalton de Oliveira Fontes.**

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, **Escola de Veterinária.**

1. Leitão - Criação - Teses. 2. Ferro - DeCS. 3. Creches - DeCS. 4. Suíno - Criação - Aspectos ambientais - Teses. 5. Suplementação alimentar - DeCS.

I. Fontes, Dalton de Oliveira. II. Universidade Federal de Minas Gerais. **Escola de Veterinária.** III. Título.

CDD: 636.08

TESE defendida e aprovada em 26/02/2019 pela Comissão Examinadora composta pelos seguintes membros:



---

Dr. Dalton de Oliveira Fontes  
(Orientador)



---

Dr. Leonardo José Camargos Lara



---

Dr. Itallo Conrado Sousa de Araújo



---

Dr. Francisco Carlos de Oliveira Silva



---

Dr. Bruno Oliver Rosa

*A meu pai (in memoriam) e a minha mãe pelo imensurável amor.*

*Dedico.*

## AGRADECIMENTOS

À Deus por ser fonte de luz e força durante todo o meu caminho, por renovar a minha fé a cada dia e, me mostrar que sonhos não são impossíveis quando se acredita;

À meus pais, Sebastião (*in memoriam*) e Eva, que abraçaram com amor e carinho a missão de zelar e direcionar com sabedoria os meus passos e, mesmo em tempo de adversidades foram perseverantes e grandes exemplos;

À Universidade Federal de Minas Gerais e ao Departamento de Zootecnia da Escola de Veterinária pela oportunidade de cursar o doutorado;

Ao Prof. Dr. Dalton de Oliveira Fontes pela orientação, amizade e constantes ensinamentos;

Ao Felipe Norberto por toda cumplicidade, amizade e amor, por acreditar a cada momento que eu poderia alcançar este e tantos outros sonhos, pelas palavras de conforto, por simplesmente existir em minha vida;

À Walter Motta Ferreira, co-orientador, conselheiro e amigo ao longo dessa jornada;

À Ana Paula Caríssimo, pela amizade, confiança e pelo incentivo constante, desde quando este sonho era apenas uma semente;

Aos professores Leonardo José Camargos Lara, Ítallo Conrado Sousa de Araújo e Francisco Carlos de Oliveira Silva pela colaboração e enriquecimento desta tese;

À Agrocerec Multimix® Nutrição Animal pelo financiamento do projeto de pesquisa;

Ao Bruno Oliver Rosa, pela disponibilidade e empenho, para que todo o experimento fosse conduzido da melhor maneira possível;

Aos meus amigos, Ana Paula Brustolini, Soraia Viana, Leonardo, Martolino, Diogo e Matheus, pelos momentos de diversão, pelo apoio e por sempre se colocarem à disposição em ajudar;

À todos os funcionários da Granja Paraíso e do Centro de Pesquisa “Professor José Maria Lamas da Silva” pelo carinho e ajuda na execução do experimento;

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de doutorado;

Aos colegas e professores da UFMG, pelo convívio, amizade e conhecimento transmitido;

À todos os novos e antigos amigos, pelo simples fato de existirem;

Aos suínos, o meu respeito e dedicação.

*Renova-te.  
Renasce em ti mesmo.  
Multiplica os teus olhos, para verem mais.  
Multiplica-se os teus braços para semeares tudo.  
Destrói os olhos que tiverem visto.  
Cria outros, para as visões novas.  
Destrói os braços que tiverem semeado,  
Para se esquecerem de colher.  
Sê sempre o mesmo.  
Sempre outro. Mas sempre alto.  
Sempre longe.  
E dentro de tudo.*

*Cecília Meireles*

## SUMÁRIO

<b>RESUMO GERAL</b> .....	12
<b>GENERAL ABSTRACT</b> .....	13
<b>CAPÍTULO I - REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	14
<b>1. Introdução</b> .....	14
<b>2. Ferro (Fe)</b> .....	15
2.1 <i>Metabolismo do Ferro</i> .....	17
<b>3. Anemia ferropriva em leitões</b> .....	20
<b>4. Fatores que afetam a absorção do ferro</b> .....	21
4.1 <i>Categoria e idade</i> .....	21
4.2 <i>Fontes e vias de administração de ferro</i> .....	23
4.3 <i>Dosagem de ferro</i> .....	25
<b>5 Parâmetros sanguíneos relacionados ao ferro</b> .....	25
<b>6 Considerações finais</b> .....	29
<b>7. Referências bibliográficas</b> .....	30
<b>CAPÍTULO II - UTILIZAÇÃO DE DIFERENTES FONTES DE FERRO SOBRE O DESEMPENHO E PARÂMETROS SANGUÍNEOS DE LEITÕES LACTENTES</b> .....	36
<b>RESUMO</b> .....	36
<b>ABSTRACT</b> .....	37
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	38
<b>2. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	38
2.1 <i>Local de estudo</i> .....	38
2.2 <i>Animais, tratamentos e delineamento experimental</i> .....	39
2.3 <i>Descrição e características dos suplementos</i> .....	40
2.4 <i>Coleta das amostras de sangue</i> .....	40
2.5 <i>Análises hematológicas</i> .....	41
2.6 <i>Análise estatística</i> .....	41
<b>3. RESULTADOS</b> .....	41
3.1 <i>Desempenho produtivo</i> .....	41
3.2 <i>Resultados dos parâmetros hematológicos</i> .....	42
<b>4. DISCUSSÃO</b> .....	46
<b>5. CONCLUSÃO</b> .....	50
<b>6. Referências bibliográficas</b> .....	50
<b>CAPÍTULO III - PARÂMETROS PRODUTIVOS E FISIOLÓGICOS DO FERRO DE LEITÕES EM LACTAÇÃO E CRECHE SUPLEMENTADOS COM FUMARATO</b>	



<b>FERROSO POR VIA ORAL E FERRO DEXTRANO INJETÁVEL .....</b>	<b>53</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>53</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>54</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>55</b>
<b>2. MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>55</b>
2.1. <i>Local de estudo .....</i>	55
2.2. <i>Animais, tratamentos e delineamento experimental.....</i>	56
2.3. <i>Descrição e características dos suplementos.....</i>	57
2.4. <i>Coleta das amostras de sangue.....</i>	57
2.5. <i>Análises hematológicas.....</i>	58
2.6. <i>Colheita de fezes.....</i>	58
2.7. <i>Análise laboratorial do conteúdo de ferro nas fezes.....</i>	59
2.8. <i>Análise estatística.....</i>	59
<b>3. RESULTADOS.....</b>	<b>59</b>
3.1. <i>Desempenho produtivo.....</i>	59
3.2. <i>Parâmetros hematológicos.....</i>	60
3.3. <i>Concentração de ferro nas fezes .....</i>	62
<b>4. DISCUSSÃO .....</b>	<b>63</b>
4.1. <i>Desempenho produtivo.....</i>	63
4.2. <i>Parâmetros hematológicos.....</i>	64
4.3. <i>Concentração de ferro nas fezes .....</i>	68
<b>5. CONCLUSÃO .....</b>	<b>68</b>
<b>6. Referências bibliográficas.....</b>	<b>68</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Peso médio e peso total da leitegada de leitões suplementados com diferentes fontes de ferro.....	42
<b>Tabela 2.</b> Ganho de peso diário (GPD) e perda de animais de leitões suplementados com diferentes fontes de ferro .....	42
<b>Tabela 3.</b> Células vermelhas do sangue (RBC), hemoglobina (Hgb), hematócrito (Htc), ferro sérico (FeS), volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) e distribuição de células vermelhas (RDW) de leitões suplementados com diferentes fontes de ferro .....	44
<b>Tabela 4.</b> Desempenho de leitões suplementados com ferro dextrano injetável ou fumarato ferroso oral.....	60
<b>Tabela 5.</b> Mortalidade total e por causas, de leitões suplementados com ferro dextrano injetável ou fumarato ferroso oral .....	60
<b>Tabela 6.</b> Teor de eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), distribuição de células vermelhas (RDW) ferro sérico, contagem de reticulócitos, ferritina sérica, capacidade total de ligação do ferro (CTLF) e transferrina sérica de leitões suplementados com ferro dextrano injetável e fumarato ferroso oral .....	61

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Absorção do ferro .....	18
<b>Figura 2.</b> Influência de diferentes fontes de ferro e dias de avaliação sobre o conteúdo de ferro sérico (mg/dL), hematócrito (%), hemoglobina (g/dL) e distribuição de células vermelhas (%).....	44
<b>Figura 3.</b> Concentração de ferro (mg/kg) nas fezes de leitões submetidos ao ferro dextrano injetável e fumarato ferroso oral.....	63

---

**LISTA DE QUADROS**

---

**Quadro 1.** Classificação do nível de hemoglobina (g/dl) para suínos .....26

## LISTA DE ABREVIATURAS

AOAC: Association of Official Analytical Chemists;

CA: conversão alimentar;

CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média;

CRD: consumo de ração diário;

CTLF: capacidade total de ligação do ferro;

DMT1: transportador de metais divalentes;

FAWC: Farm Animal Welfare Council;

GPD: ganho de peso diário;

HCM: hemoglobina corpuscular média;

RBC: *Red blood cells* – Contagem de células vermelhas;

RDW: *Red Cell Distribution Width* – Amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos;

USDA: United States Department of Agriculture;

VCM: volume corpuscular médio;

K<sub>3</sub>EDTA: ácido etilenodiamino tetra-acético tripotássio.

## RESUMO GERAL

A suplementação de ferro na produção de suínos é substancial para o fornecimento adequado desse mineral em virtude das reservas limitadas do ferro em leitões, a fim de minimizar os efeitos provocados pela anemia ferropriva no período de aleitamento. Este trabalho tem como tema principal a comparação de diferentes fontes de ferro sob via de administração oral em substituição a forma injetável a partir de avaliações sobre o desempenho e parâmetros sanguíneos de leitões lactentes na maternidade e creche. No capítulo 1 está descrita a revisão de literatura o qual discorre sobre a importância do mineral, forma de fornecimento e a influência exercida no desenvolvimento da anemia ferropriva em leitões. O experimento 1, descrito no capítulo 2, avaliou os efeitos da suplementação de diferentes fontes de ferro sobre o desempenho e parâmetros sanguíneos de leitões lactentes. A avaliação foi realizada durante a fase de aleitamento com pesagens individuais e coletas de sangue aos 7, 14 e 21 dias de idade. Pode-se inferir que a suplementação de ferro não exerceu efeito sobre o desempenho dos leitões de modo que a suplementação oral foi suficiente para a manutenção dos níveis normais dos parâmetros sanguíneos avaliados. No experimento 2, descrito no capítulo 3, avaliou-se o status fisiológico do ferro a partir do ferro dextrano injetável e fumarato ferroso oral por meio da avaliação de parâmetros sanguíneos e desempenho de leitões na maternidade e creche. A avaliação foi realizada durante 21 dias na maternidade a partir de pesagem individual dos leitões no 1º e 21º dia e coleta de sangue nesse período. Além disso, foi avaliado a concentração de ferro nas fezes e a mortalidade no período de aleitamento. Na fase de creche, os animais foram identificados e pesados aos 23 e 63 dias de idade. A suplementação de ferro não exerceu efeito sobre o desempenho nos períodos estudados. Entretanto, a dinâmica do ferro foi influenciada pelo uso do ferro dextrano oral o qual proporciona resultados satisfatórios nos parâmetros sanguíneos. Não ocorreu mortalidade em função das fontes utilizadas durante a lactação.

**Palavras-chave:** creche, desempenho, ferro dextrano, leitões, maternidade

## GENERAL ABSTRACT

Iron supplementation in swine production is substantial for the adequate supply of this mineral due to the limited reserves of iron in piglets, in order to minimize the effects caused by iron deficiency anemia in the period of lactation. The main theme of this study is to compare different sources of iron under oral administration to replace the injectable form from evaluations on performance and blood parameters of piglets in lactation and nursery. In Chapter 1 is described in the literature review which discusses the importance of the mineral supply form and the influence exerted in developing iron deficiency anemia in piglets. The experiment 1, described in Chapter 2, evaluated the effects of supplementation of different iron sources on performance and blood parameters of piglets. The evaluation was carried out during the stage of lactation with individual weights and blood samples to the 7, 14 and 21 days of age. It can be inferred that iron supplementation yielded effect on the performance of piglets so that oral supplementation was sufficient to maintain normal levels of blood parameters evaluated. In experiment 2, described in Chapter 3, was evaluated the physiological status of the iron from the iron dextran injectable and oral ferrous fumarate by assessing performance and blood parameters of piglets in lactation and nursery. The evaluation was performed during 21 days in the lactation ward from individual weighing of piglets in 1st and 21st day and blood collection during this period. In addition, was evaluated the iron concentration in faeces and mortality in the period of lactation. In the nursery, the animals were identified and weighed to 23 and 63 days old. Iron supplementation exercised effect on performance in the periods studied. However, the dynamics of iron was influenced by the use of iron dextran oral which provides satisfactory results in blood parameters. No mortality occurred in function of the sources used during lactation.

**Keywords:** nursery, performance, iron dextran, piglets, lactation

# CAPÍTULO I

## REVISÃO DE LITERATURA

### 1. Introdução

A eficiência produtiva é a principal meta no sistema de produção de suínos, em decorrência da pressão exercida pelo mercado externo que busca a garantia da origem e qualidade dos produtos e processos agroindustriais (Faria et al., 2006). Além disso, a exigência dos consumidores pela qualidade microbiológica tem sido cada vez maior e, se tratando da carne suína, essa possui quantidades substanciais de proteínas e vitaminas do complexo B e alguns minerais, o que a torna atrativa ao consumo (Mateos et al., 2005; Faria et al., 2006; Almeida et al., 2016).

O Brasil é considerado o quarto maior produtor mundial de carne suína e, em 2018, a produção continuou aumentando e alcançou valores de 3,8 milhões de toneladas (USDA, 2018). Os avanços tecnológicos obtidos em parâmetros como o melhoramento genético, sanidade, instalações, ambiência, manejo e nutrição contribuíram para a evolução da cadeia produtiva. Em relação à nutrição, ressalta-se a importância do uso de minerais na dieta dos suínos podendo ser um instrumento para auxiliar na qualidade do produto final (Alves et al., 2007; Bhattarai e Nielsen, 2015b).

Na suinocultura, uma das maiores preocupações com o mineral ferro, refere-se à sua maior exigência dietética e, também, o que se têm maiores estudos sobre a sua suplementação (Beterchini, 2012; Luiggi et al., 2014). O ferro é um mineral essencial e o principal componente da hemoglobina. Além disso, está envolvido no transporte de elétrons, fosforilação oxidativa e atua como componente do ribonucleotídeo redutase que participa da síntese de DNA na célula (Mateos et al., 2005; Kim et al., 2018).

A suplementação de ferro na produção de suínos é substancial para o fornecimento adequado desse mineral para leitões lactentes, pois uma suplementação ou absorção insuficiente provoca a anemia ferropriva que é caracterizada pela falta de eritrócitos e hemoglobina, perda de apetite, letargia, aumento na taxa respiratória, refugagem e mortalidade (Victor & Mary, 2012; Perri et al., 2016). O fato dos leitões recém-nascidos possuírem reservas limitadas desse mineral, (aproximadamente 50 mg de ferro) e possuírem necessidade de 7-10mg/dia nas primeiras semanas de vida (Almeida et al., 2016), implica na suplementação adicional do ferro a fim de minimizar os efeitos provocados pela anemia ferropriva entre 10 a 14 dias após o nascimento.



Desde a década de 70 os sistemas de produção comercial de suínos no Brasil deixaram de ser criações pequenas e extensivas e tornaram-se gradativamente criações confinadas e intensivas acarretando na restrição do acesso ao solo pelos animais, sendo este considerado uma fonte de ferro disponível (Rincker et al., 2004; Alves et al., 2007, Almeida et al., 2016).

Atualmente o método mais utilizado para prevenir a deficiência ou a ocorrência de anemia ferropriva em leitões é por meio da injeção parenteral de ferro. Entretanto, a introdução de novas linhas genéticas e as práticas preconizadas de bem-estar animal, suscitaram preocupações quanto a região de aplicação, que pode desencadear maior sensibilidade à dor quando aplicado de forma incorreta (Antonides et al., 2016). Dessa forma, a preocupação dos consumidores sobre os produtos disponibilizados para consumo e a aparente demanda sobre bem-estar animal levaram a criação do projeto Welfare Quality® (Manteca et al., 2013) o qual estabelece princípios e critérios a serem aplicados no sistema de produção para garantir que as práticas de bem-estar animal sejam implantadas.

A suplementação via oral a partir de diferentes fontes de ferro poderia ser uma alternativa em substituição a forma injetável visto que, quando administrado oralmente, uma série de nutrientes podem ser incluídos, como ácidos graxos essenciais, fontes de proteína de alta digestibilidade, entre outros, que podem contribuir para o aporte nutricional dos leitões, além do mineral ferro que pode ser disponível rapidamente para a eritropoiese (Almeida et al., 2016; Pu et al., 2018) e, conseqüentemente, garantir desempenho adequado dos leitões.

Diante disto, o objetivo com esta revisão de literatura foi discorrer sobre a importância do mineral ferro e a forma que pode ser fornecido e administrado, além da influência exercida no desenvolvimento da anemia ferropriva em leitões.

## **2. Ferro (Fe)**

O ferro é considerado o mineral mais abundante no organismo animal sendo essencial para a homeostase celular. Na natureza o ferro pode ser encontrado na composição de diversos minerais, entre eles os óxidos ferrosos ou como óxidos férricos. O ferro dietético existe nas duas formas: ferro-heme (orgânica) derivado da hemoglobina e mioglobina (maior biodisponibilidade) e; ferro não-heme (inorgânica), presente nos vegetais (Svoboda et al., 2017). O ferro não-heme dar-se na forma férrica ( $Fe^{3+}$ ), possui baixa biodisponibilidade e deve ser reduzida à valência ferrosa ( $Fe^{2+}$ ), que é solúvel ao pH do lúmen intestinal (Cocato et al., 2008), sendo assim, mais biodisponível, podendo ser absorvido cerca de 16 vezes mais do que o  $Fe^{3+}$  (Svoboda et al., 2002).

Primariamente, o ferro funciona como componente do grupo heme encontrado na hemoglobina e na mioglobina. Aproximadamente 60% do ferro está presente sob a forma de hemoglobina na corrente sanguínea que por sua vez, é responsável por transportar o oxigênio dos pulmões para os tecidos na forma de oxi-hemoglobina e retorna dióxido de carbono como carboxi-hemoglobina (Suttle, 2010). Ainda, o ferro pode ser encontrado nos eritrócitos e na transferrina (Goff, 2006) e, por aceitar prontamente ou doar elétrons, o ferro livre na corrente sanguínea é altamente reativo e tóxico (Ganz, 2013).

Além disso, o ferro atua na respiração celular e funciona como co-fator de enzimas envolvidas na oxidação biológica, como as enzimas da cadeia de transporte de elétrons, citocromo oxidase, ferredoxina, succinato-desidrogenase, mieloperoxidase, catalase e citocromo P450 (Goff, 2006; Ganz, 2013). Tanto o excesso como a deficiência de ferro podem acarretar problemas no organismo dos animais.

Em suínos a deficiência de ferro pode resultar na inibição do crescimento, pelagens ásperas, mucosas pálidas, letargia e contração espasmódica do diafragma podendo acarretar no desenvolvimento da anemia ferropriva devido à falha em produzir hemoglobina, não sendo comum em animais adultos, devido à necessidade reduzida (Ganz, 2013; Almeida et al., 2016).

O excesso de ferro pode interferir na absorção de outros minerais, principalmente do cobre e do zinco. Além disso, se o ferro dietético absorvido exceder a capacidade de ligação da transferrina e da lactoferrina no sangue e tecidos, os níveis de ferro livre poderão aumentar nos tecidos (Goff, 2006). O ferro livre é muito reativo provocando a geração de peroxidação lipídica e produção de radicais livres, levando ao “estresse oxidativo” aumentando as necessidades de antioxidantes do animal (Ganz, 2013; Perri et al., 2016). A toxicidade pelo ferro está associada a diarreia, ingestão alimentar e ganho de peso reduzido.

O ferro é considerado um mineral chave para as bactérias patogênicas, pois a síntese de DNA bacteriano e os mecanismos antioxidantes dependem da redução do ferro (Kim et al., 2018). Por essa razão, os agentes patogênicos desenvolveram a capacidade de utilizar o ferro heme, aumentando a expressão de proteínas de ligação de ferro na parede celular bacteriana (Doherty, 2007) e, conseqüentemente, maior incidência de doenças no aparelho digestivo culminando em diarreia mais ou menos severa. Estudos *in vitro* evidenciaram a proliferação de *Escherichia coli* quando a suplementação de ferro foi aumentada (Kortman et al., 2012). Comprovou-se que este fato estava relacionado ao excesso de ferro presente no trato gastrointestinal que favorecia o crescimento da população bacteriana.

Desse modo, o ferro desempenhando um papel relevante na proliferação de *E.coli* associado a fisiologia de absorção deste, a indústria de suínos têm sido cautelosa em complementar o ferro na fase pós-desmame (Flohr et al., 2016).

Sendo assim, o conhecimento da fisiologia é importante para o desenvolvimento de estratégias nutricionais adequadas para neutralizar a toxicidade ou a deficiência de ferro em leitões.

### 2.1 Metabolismo do Ferro

A fisiologia de translocação do ferro no metabolismo tem sido avaliada nos últimos 20 anos. Sabe-se que diversas proteínas estão envolvidas nesse processo, como a ferritina ou transferrina (Tf) que atuam no armazenamento e transporte do ferro no sangue, peptídeos como proteínas regulatórias do ferro e a hepcidina e matriptase (Mt2) que são determinantes para a regulação do ferro (Ganz, 2013; Waldvogel-Abramowski et al., 2014).

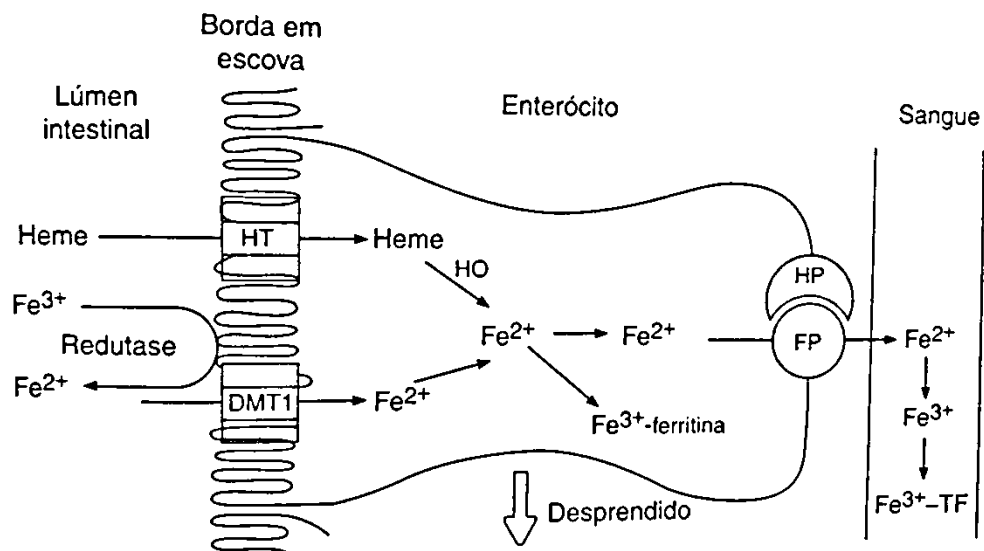
O ferro férrico, heme que chega sob a forma ( $\text{Fe}^{3+}$ ) é reduzido por uma ferriredutase presente na superfície dessas células a ferro ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Basicamente o que difere os dois tipos de ferro está relacionada a sua origem, o ferro heme está ligado ao anel porfirínico, constituinte da hemoglobina ou mioglobina e, o ferro não heme, não possui esse anel, pois, plantas não possuem essas estruturas (Ganz, 2013). A transferência do ferro para as regiões apicais dos enterócitos para dentro das células é feita por um transportador de metais divalentes (DMT1) que estão acoplados aos prótons (Ma et al., 2017; Kim et al., 2018). Essa proteína também pode ser utilizada para o transporte de outros cátions divalentes, não sendo específica ao ferro.

O grupo heme é produzido em todos os tecidos animais, principalmente na medula óssea, baço e fígado. A existência deste composto é importante para o transporte de oxigênio, pois está presente principalmente na hemoglobina (80%), mioglobina e enzimas (catalase, citocromo P450 e peroxidases).

No epitélio duodenal na região apical existem duas proteínas importantes, o transportador divalente de metal-1 (DMT-1) e a proteína transportadora de heme (HT). O DMT-1 transporta o ferro no estado ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ) e outros cátions, enquanto o HT transporta o ferro heme (Murray, 2007). Considerando que o ferro presente na dieta também pode estar sob a forma férrica ( $\text{Fe}^{3+}$ ), alguns mecanismos bioquímicos fazem com que haja a conversão do  $\text{Fe}^{3+}$  para sua forma ferrosa,  $\text{Fe}^{2+}$ , aumentando a absorção. O meio ácido do estômago possibilita a conversão do estado férrico para ferrosa assim como as ferredutases como a citocromo b duodenal, que fazem essa conversão (Waldvogel-Abramowski et al., 2014),

enquanto o ferro não-heme se estabiliza na sua forma reduzida ( $\text{Fe}^{2+}$ ) (Ganz, 2013). Além disso, substâncias com alta capacidade redutora podem gerar redução nos átomos de ferro facilitando a absorção como no caso da vitamina C (Perri et al., 2016).

No citosol do enterócito, o ferro pode ser armazenado no próprio enterócito na forma de ferritina ou transferido através da membrana basolateral para o plasma, local de onde é transportado pela transferrina. A passagem pela membrana basolateral parece ser facilitada por outra proteína, a ferroportina (FP) uma molécula que funciona como exportador de ferro para fora do enterócito, seletiva a forma ferrosa ( $\text{Fe}^{2+}$ ), que pode interagir com outra proteína chamada hefaestina (HP) que, tem atividade de ferroxidase, capturando o ferro na forma ferrosa oxidando-o para sua forma férrica. Dentro do enterócito, o heme que acaba de entrar pelo HT é degradado pela heme oxigenase (HO) (Figura 1).



**Figura 1.** Absorção do ferro  
Fonte: Adaptado de Murray (2007)

A transferrina (Tf) é uma  $\beta_1$ -globulina, glicoproteína sintetizada pelo fígado tendo papel importante no metabolismo corporal do ferro, transportando esse metal na sua forma férrica na circulação aos sítios onde é necessário (Perri et al., 2016; Kim et al., 2018). Sem a transferrina, o ferro seria facilmente internalizado pelas células e induzir à superprodução de peróxido de hidrogênio e radicais livres, danificando inúmeras organelas citoplasmáticas (Ganz, 2013). Existem receptores (TfR1 e TfR2) para transferrina na superfície de algumas células. Essa, liga-se a esses receptores e é interiorizada por endocitose mediada por receptor (Murray, 2007). O pH ácido dentro do lisossomo provoca a dissociação do ferro ligado à proteína. Por ação do DMT1, o ferro dissociado deixa o endossomo e chega ao citoplasma. Normalmente o ferro ligado a Tf é reciclado cerca de 10 a 20 vezes/dia (Kim et al., 2018).

A ferritina é uma proteína importante no metabolismo do ferro que, em condições normais, tem como função o armazenamento de ferro podendo esse ser mobilizado de acordo com a necessidade. Quando há excesso de ferro é possível observar uma quantidade acentuada de ferritina no plasma sanguíneo. As sínteses dos receptores da transferrina e da ferritina estão relacionadas com a concentração celular do ferro (Murray, 2007). Assim, quando os níveis de ferro estão elevados, as células utilizam o RNAm que fica armazenado na ferritina para sintetizar ferritina, enquanto o RNAm do receptor da transferrina é decomposto. Quando os níveis de ferro estão baixos, o RNAm do receptor da transferrina é estabilizado e há o aumento da síntese de receptores, enquanto aparentemente o RNAm da ferritina é armazenado na sua forma inativa (Kim et al., 2018).

A regulação da absorção de ferro é complexa e pouco elucidada, mas a hepcidina parece desempenhar um papel importante. O transporte de ferro dos enterócitos para a circulação via ferroportina é rigorosamente regulada pela hepcidina que é um hormônio regulatório produzido pelos hepatócitos (Waldvogel-Abramowski et al., 2014), uma proteína de fase aguda que faz um feedback negativo na absorção do ferro. Uma concentração de ferro elevada aumenta a síntese de hepcidina, já a hipóxia e a eritropoiese ineficaz diminui sua síntese. A interleucina-6 (IL-6) liberada durante processos inflamatórios também estimula diretamente e fortemente a produção de hepcidina e outras proteínas de fase aguda nos hepatócitos (Kim et al., 2018).

Assim, a absorção de quantidades adicionais de ferro é bloqueada caso já tenha sido captada quantidade suficiente, caracterizando a teoria de bloqueio da mucosa (Victor & Mary, 2012). Além disso, a hepcidina age como bacteriostático e faz parte da imunidade inata dos leitões (Svoboda et al., 2013). As bactérias precisam de ferro para que possam se replicar e se desenvolver e por isso a hepcidina é liberada em processos inflamatórios. Como a bactéria é um microrganismo extracelular, a diminuição do ferro neste espaço promove estase do seu desenvolvimento (Kortman et al., 2012).

O ferro que não é oxidado pela hefaestina pode ser feito por uma outra ferroxidase plasmática chamada ceruloplasmina. Apenas 1 a 2 mg de ferro por dia são normalmente absorvidas no intestino o que corresponde cerca de 10% de todo o ferro presente na dieta (Kim et al., 2018). Não existe um mecanismo específico para a excreção de ferro no organismo. Assim, as excreções corpóreas, descamação de enterócitos e epiderme são os meios de eliminação inespecíficos do ferro (Hoffbrand e Moss, 2013; Ganz, 2013).

### 3. Anemia ferropriva em leitões

A deficiência de ferro é considerada a deficiência nutricional mais comum em leitões lactentes. No ano de 1872, pesquisadores passaram a reconhecer esse mineral como um nutriente vital para os mamíferos (Anderson & Easter, 1999). No passado, os leitões eram criados de forma extensiva e o hábito de chafurdação associado à presença de terra no ambiente de criação era suficiente para suprir a demanda do mineral ferro pelos leitões. Tal fato pode ser comprovado por Almeida et al. (2016) que verificaram que a suplementação com terra foi eficiente para garantir o desempenho de leitões no período de aleitamento.

Entretanto, com a introdução de modernas e eficientes técnicas de criação concomitante a intensificação da exploração do suíno tipo carne em confinamento impediu que os animais adquirissem o ferro necessário ao seu desenvolvimento. Um dos primeiros relatos descritos de anemia ferropriva em leitões foi de Doyle et al. (1927) que verificaram na Alemanha que aqueles animais criados em galpões de confinamento e não tinham acesso à terra não dispunham desse mineral. Assim, foi possível identificar os primeiros sinais clínicos que caracterizam a anemia: leitões brancos, pelos ásperos e morte súbita. Alguns desses animais foram selecionados e abatidos e, na autópsia, observou-se sangue aquoso e órgãos pálidos.

Após alguns anos, Hart et al. (1929) demonstraram que quadros de anemia angariaram posição de destaque entre as patologias que afetam o suíno e poderiam ser prevenidas através da suplementação oral de sulfato férrico ou ferroso além do óxido de ferro. Cerca de 40% dos leitões neonatos nascem com deficiência de ferro latente ou manifestada levando ao desenvolvimento da anemia ferropriva nos primeiros dias de vida (Kaye et al., 2008).

Para que a deficiência de ferro seja considerada a anemia ferropriva é necessária uma avaliação criteriosa sobre qual estágio os leitões se encontram. Existem três estágios para a deficiência de ferro. No primeiro estágio, o ferro corporal total é diminuído, mas a eritropoiese e a síntese de hemoglobina não são afetados. Já no segundo estágio, o suprimento de ferro para a eritropoiese na medula óssea é inadequado, entretanto, a síntese de hemoglobina não é afetada. E no terceiro estágio, o suprimento de ferro é insuficiente para manter concentrações normais de hemoglobina (Bhattacharai e Nielsen, 2015a; Perri et al., 2016).

Os estágios iniciais da deficiência de ferro podem ser negligenciados quando utilizado apenas a concentração de hemoglobina como indicador do *status* de ferro nos suínos (Hatska et al., 1994; Bhattacharai e Nielsen, 2015a). O declínio na concentração de hemoglobina pode ser notado apenas no terceiro estágio da deficiência de ferro quando esse é mobilizado de outras partes do organismo para a hemoglobina (Smith, 1997; Ganz, 2013). Desse modo, a inibição

ou o enfraquecimento de alguns processos metabólicos podem ocorrer muito antes da formação de hemoglobina ser afetada.

O leite da porca possui quantidades baixas de ferro contribuindo apenas com cerca de 1 mg/dia ocasionando um déficit de 6 mg/dia. Já o colostro apresenta quase o dobro de ferro se comparado ao leite normal, contribuindo para economia de parte da reserva orgânica no primeiro dia de vida do leitão. Assim, os leitões mais pesados competem pelas tetas de maior produção de leite e, conseqüentemente, desenvolvem-se rapidamente (Beterchini, 2012; Svoboda et al., 2013). Caso esses leitões não sejam suplementados, eles serão os primeiros a apresentarem sinais de deficiência de ferro.

A baixa reserva de ferro ao nascimento se deve a dificuldade que a molécula de ferro apresenta em transpor as barreiras placentárias e da glândula mamária (Mateos et al. 2005). Assim, é possível inferir que de 10 a 14 dias após o nascimento do leitão a predisposição ao desenvolvimento da anemia ferropriva é maior (Svoboda et al., 2004; Johansson et al., 2005). Dessa forma, níveis baixos de hemoglobina e ferro podem desencadear alterações reduzidas na concentração de colostro, desorientação e aumento na mortalidade dos leitões por aleitamento (Stokar-Regenscheit et al., 2017). Diante disso, faz-se necessário a suplementação de ferro para os leitões.

#### **4. Fatores que afetam a absorção do ferro**

Diversos fatores podem afetar a absorção e a biodisponibilidade do ferro em leitões lactentes. Entre eles, tem-se: categoria animal e idade (animais mais novos têm assimilação de ferro maior do que animais mais velhos), fonte e via utilizada (o uso de ferro dextrano fornecido via oral possui absorção maior que a forma injetável), forma ou estado do ferro (a forma ferrosa é mais absorvível que a forma férrica) espécie (suínos jovens absorvem melhor o ferro e sofrem mais com problemas de anemia do que outras espécies, onde a anemia só atinge em casos de perdas sanguíneas ou infecções hematológicas), dosagem (absorção de ferro da hemoglobina tem relação inversa ao nível de dosagem) além da presença de outros compostos, como a vitamina C que, pode aumentar a absorção de ferro de 3,7 para 10,4% quando se adiciona 40 a 50 mg de vitamina C, contribuindo para a manutenção da solubilidade (Murray, 2007; Ganz, 2013; Perri et al., 2016).

##### *4.1 Categoria e idade*

Nos últimos anos, o intenso processo de melhoramento genético por parte das empresas de genética resultou em linhagens de fêmeas com taxas de ovulação cada vez

maiores, originando as fêmeas hiperprolíficas (Foxcroft et al., 2006). Quando se trata do nível de ferro necessário para a porca, o elevado número de leitões associado à alta produtividade de leite contribuem para quantidades insuficientes de ferro para os leitões, sendo necessária a suplementação do ferro para garantir maior disponibilidade do mineral (Peters e Mahan, 2008). Ma et al. (2017) verificaram que porcas alimentadas com dietas de baixa proteína durante a gestação e lactação, 7,5 e 9,0% de proteína, respectivamente, apresentaram redução no crescimento dos leitões e do nível sérico de ferro além de suprimir a expressão duodenal de transportadores de ferro (DMT1) e ferroportina.

Buffler et al. (2017) avaliaram níveis (alto 256mg/Kg MS; baixo 114mg/kg MS) de suplementação de ferro para porcas gestantes e não verificaram variação entre os grupos para parâmetros sanguíneos entre as leitegadas. Embora os níveis placentários de ferro tenham sido maiores no grupo alto Fe do que no baixo ferro, os leitões não apresentaram diferenças quanto aos teores de hemoglobina, hematócrito e CHCM.

Os leitões podem aumentar a concentração de ferro através da suplementação de ferro em altas doses para porcas gestantes (Kim et al., 2018) e pelo consumo de fezes de porcas em contato com o solo (Brady et al., 1978), no entanto, parece que ainda não foi o suficiente para substituir a injeção de ferro dextrano (Wei et al., 2005). Além disso a deficiência de ferro influencia negativamente os genes envolvidos no ciclo circadiano e, conseqüentemente, prejudicar o metabolismo lipídico (Wang et al., 2017).

Considerando a dose de 10 mg de ferro como a suficiente diariamente, o desmame praticado aos 21 dias com uma dose de 200 mg, supriria as necessidades de ferro para os leitões (Svoboda et al., 2017). No entanto, os leitões que apresentarem peso maior ou igual a 1,2 kg terão a demanda de ferro comprometida, pois, os volumes de sangue desses animais são maiores. Esta suposição é suportada por Jolliff e Mahan (2011) que descobriram que leitões maiores possuíam valores baixos de hemoglobina aos 21 dias de idade. Contrariamente, Bhattari et al. (2015b) com dose de 200mg de ferro para leitegadas grandes (média 7,95 kg), pequenas (média 4,57 kg) e mistas (média 6,02 kg) constaram valores de hemoglobina iguais entre os grupos.

Na fase pós-desmame, há indícios de que a capacidade do leitão em aproveitar o ferro da dieta seja limitada. Kubik et al. (2015) e Perri et al. (2016) relataram que os leitões nas primeiras semanas após o desmame, ainda que as rações apresentassem quantidades de ferro suficientes, encontravam-se anêmicos. Além disso, concentrações de hemoglobina apresentaram-se menores de 14 a 21 dias após o desmame o que corresponde a aproximadamente 35 dias de idade.



Na terceira semana pós-desmame há maior prevalência de leitões anêmicos quando aplicado ferro dextrano injetável intramuscular 200mg na primeira semana de vida (Perri et al., 2016). Wei et al. (2005) sugerem que valores de hemoglobina acima de 100g/L são consideradas normais e concentrações abaixo de 60mg/L são consideradas anemia severa. Já Bhattari e Nielsen (2015a) relatam que acima de 110g/L não-anêmicos, 110-90g/L deficiência de ferro e abaixo de 90g/L indicativo de anemia. Os leitões maiores possuem menor concentração de ferro e capacidade total de ligação do ferro devido ao maior volume sanguíneo que possuem. Já os leitões menores utilizam o ferro mais rapidamente por serem animais com menor volume sanguíneo.

De acordo com Hansen et al. (2009), a transcrição do RNAm no duodeno do principal transportador apical, o DMT1, não esteja totalmente regulada até 28 dias de idade. Dessa forma, a absorção de ferro pode não ser totalmente funcional durante as primeiras semanas após o desmame (Kim et al., 2018). Possivelmente, uma segunda aplicação de ferro durante a fase pré-desmame poderia ser benéfica, contribuindo para a manutenção das reservas de ferro ao desmame até que a absorção de ferro na dieta seja suficiente (Svoboda et al., 2017).

#### *4.2 Fontes e vias de administração de ferro*

A forma mais comum de suplementação é por via parenteral através da injeção intramuscular de ferro dextrano (200mg de  $\text{Fe}^{3+}$ /leitão) ao 3º dia de vida (Starzynski et al., 2013; Almeida et al., 2016). Após a aplicação, o ferro dextrano é translocado do local da injeção pelo sistema retículo-histiocítico. Nos fagócitos, o complexo de dextrano é decomposto por enzimas lisossômicas e o ferro é armazenado sob a forma de ferritina (Katkiewicz et al., 1986). O ferro ao ser liberado, se liga à transferrina e é utilizado de acordo com a necessidade. O ferro não absorvido é excretado a partir da descamação dos enterócitos, ou seja, não há uma via específica de excreção do ferro no organismo.

A administração oral do ferro dextrano ao terceiro dia de idade pode ser considerada superior à aplicação parenteral em termos de concentração de hemoglobina e hematócrito, mas, tal fato não impede o desenvolvimento de anemia ferropriva quando fornecida no vigésimo dia (Witschi e Heinritzi, 2001; Stokar-Regenscheit et al., 2017). Todavia, fontes de sais de ferro, como o sulfato ferroso e fumarato ferroso, foram utilizadas como suplementos orais, mas doses repetidas foram necessárias para manter constantes as concentrações de hemoglobina (Thoren-Tolling, 1975).

Nos estudos de Framstad et al. (1997) foi verificado que o  $\text{Fe}^{3+}$  dextrano fornecido via oral se fornecido de imediato contribuía para a síntese de hemoglobina mais rápido se

comparado ao  $\text{Fe}^{3+}$  dextrano injetável. Thoren-Tolling (1975) também verificou que o ferro dextrano oral era mais disponível para leitões recém-nascidos do que o fumarato ferroso oral. De acordo com Egeli e Framstad (1999), a absorção é regulada em função das reservas do mineral e da atividade da eritropoietina (molécula que controla a produção de eritrócitos no sangue). Assim, o ferro administrado oralmente é mais rapidamente disponível para a eritropoiese do que o ferro dextrano injetável. Isso provavelmente se deve ao fato de o ferro dextrano passar pelo sistema mononuclear fagocitário antes de estar disponível para incorporação à transferrina (Ganz, 2013), o que não corre com o ferro dextrano injetável.

Maes et al. (2011) foram capazes de demonstrar uma concentração de hemoglobina aumentada em leitões ao desmame. Também observaram menor mortalidade por leitão quando esses foram suplementados via oral a partir de uma combinação do composto fumarato ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ), quelato de glicina  $\text{Fe}^{2+}$ , quelatos de ácido e sulfato de  $\text{Fe}^{2+}$  fornecido *ad libitum* durante três períodos (2 a 4 dias, 5 a 7 dias e 8 a 12 dias de vida), quando comparados com um grupo de leitões com uma injeção intramuscular padrão de ferro ao 3º dia de idade.

Conforme Patil et al. (2013), quando se utiliza o bisglicinato  $\text{Fe}^{2+}$  e o ferro carbonílico, ambos demonstram-se eficazes como o fumarato ferroso  $\text{Fe}^{2+}$  no aumento das concentrações de hemoglobina e, ainda, apresentam menores efeitos adversos. Entretanto, essas fontes se tornam onerosas ao custo total da dieta. Tal fato já havia sido evidenciado por Braude et al. (1962) que afirmaram que os leitões lactentes necessitam de 7 a 16 mg de ferro por dia para manter concentrações adequadas de hemoglobina.

Segundo Stokar-Regenscheit et al. (2017), a administração oral do bisglicinato de  $\text{Fe}^{2+}$  pode ser prejudicial a depender da fonte e dose do ferro encontrado. Os autores relatam que independente da dose (180 mg/kg ou 360 mg/kg de peso vivo) fornecida, foram encontradas lesões gástricas ao abate. Possivelmente, os leitões ainda não apresentavam maturidade gástrica, isto é, o pH e a quantidade de leite presente podem ter efeitos importantes sobre a ação tóxica do ferro sobre a mucosa.

De acordo com Furugouri & Kawabata (1979), o uso de citrato férrico proporcionou melhor absorção de ferro pelos leitões até 180 horas de idade a partir do nascimento.

O óxido férrico ou o carbonato de ferro quando utilizados a partir dos 10 dias de nascimento através do cocho acessório (*creep feeding*) podem ser ineficazes visto que, a disponibilidade do ferro desses compostos é muito baixa (Payne et al., 2005). Já o sulfato de ferro na fase de creche (150 mg de  $\text{Fe}/\text{kg}$ ) pode ser necessário para a manutenção do perfil hematológico do leitão (Rincker et al., 2004).

Quando não há suplementação de ferro para os leitões, a taxa de mortalidade decorrente da anemia ferropriva em confinamento pode chegar a 60% (Oliveira e Barcellos, 2012). Assim, a busca por diferentes fontes de ferro, concentração e vias de administração tem sido estudadas para melhorar sua utilização pelos leitões.

#### *4.3 Dosagem de ferro*

Segundo Venn et al. (1947), para leitões crescerem a uma taxa normal sem desenvolverem a anemia ferropriva, eles devem reter diariamente cerca de 7 mg de ferro durante as primeiras três semanas de vida.

O armazenamento de ferro no fígado não é o suficiente para prevenir o desenvolvimento de anemia em leitões que não receberam ferro ou receberam de forma ineficaz. De acordo com Venn et al. (1947) e Kim et al. (2018), dos 50 mg de ferro que o leitão contém ao nascimento, apenas 5 mg de ferro estão disponíveis para a nova síntese de hemoglobina ao nascer. Similarmente, Bollwahn et al. (1983) verificaram que leitões neonatos com aproximadamente 1,5 kg tinham cerca de 60 mg de ferro, sendo 12 mg armazenado no fígado e 48 mg na forma funcional.

De acordo com Von Bollwahn et al. (1983), Zimmermann (1995) e Almeida et al. (2016) um leitão com peso médio ao nascimento de 1,4kg com ganho de peso diário entre 200 a 250g, necessita cerca de 10 mg de ferro/dia. Alguns autores expressam a exigência de ferro total para os leitões como o número de miligramas de ferro necessários para 1kg de ganho de peso corporal (Svoboda et al., 2017). Assim, para manter concentrações adequadas de hemoglobina são necessárias de 25 a 40 mg de ferro para 1 kg de aumento de peso corporal, pois, a intensidade de crescimento aumenta a necessidade de maior volume sanguíneo para manter a maior quantidade de tecido formado (Egeli e Framstad, 1999; Peters e Mahan, 2008).

Conforme evidenciado por Perri et al. (2016), os leitões mais pesados ao desmame apresentaram indicadores mais baixos de eritrócitos e concentração de ferro sérica do que leitões mais leves justificando o fato de que leitões mais pesados estão mais susceptíveis a se tornarem deficientes em ferro e anêmicos.

## **5 Parâmetros sanguíneos relacionados ao ferro**

O eritograma é denominado como o estudo dos glóbulos vermelhos, ou seja, eritrócitos e outras variáveis substanciais para gerarem resultados da fração vermelha (Svoboda et al., 2017).

Os eritrócitos, hemácias ou ainda células vermelhas do sangue (*Red Blood Cell Count* - RBC) correspondem à contagem do número de glóbulos vermelhos no sangue por mililitro cúbico. O aumento do número de eritrócitos é denominado eritrocitose enquanto a diminuição é denominada eritropenia. Segundo Moritz et al. (2014), os valores referência para leitões encontram-se de 5,8 a 8,1 milhões/mm<sup>3</sup>.

Os hematócritos representam a porcentagem de sangue ocupada pelos eritrócitos, ou seja, o volume de massa dos eritrócitos. Ao avaliarem parâmetros sanguíneos de leitões lactentes submetidos a injeção intramuscular de 200mg de ferro dextrano ou não, Leyshom et al. (2016) observaram redução do nível de hematócrito a partir dos 7 dias de idade no grupo o qual os animais não receberam ferro. Por outro lado, Antonides et al. (2016) relataram o aumento gradativo do nível de hematócrito a partir da segunda semana pré-desmame.

A hemoglobina é uma proteína presente nos eritrócitos sendo considerada o dado básico do eritograma, pois além de ser o principal componente dos eritrócitos tem como função transportar o oxigênio do sangue para os tecidos. No ano de 1979, o National Research Council (NRC) elaborou um sistema de classificação (Quadro 1) em que todos os suínos de todas as faixas etárias poderiam ser categorizados com base na concentração de hemoglobina (Hb) expressa em gramas por decilitro (g/dL). A partir de outros estudos, esses valores serviram como referência para a identificação de novos valores que caracterizarem o desenvolvimento da deficiência de ferro e em alto grau, a anemia ferropriva.

**Quadro 1.** Classificação do nível de hemoglobina (g/dl) para suínos

<b>Nível de hemoglobina</b>	<b>Diagnóstico</b>
10	Acima de 10 ou igual, níveis normais
9	Limite mínimo para desempenho ótimo
8	Anemia limítrofe
7	Limite que a anemia retarda o crescimento
6	Anemia grave
4	Anemia com elevado risco de morte

Fonte: Adaptado de NRC (1979).

Nos achados de Egeli e Framstad (1999) foi observado que a anemia só exerce efeito prejudicial no ganho de peso ou promove a presença de sinais clínicos quando apresenta uma concentração de 80 g/L. Recentemente, Bhattarai e Nielsen (2015a) sugeriram que leitões anêmicos possuem a concentração de hemoglobina abaixo de 90 g/L, concordando com Perri et al. (2016) e Daykin et al. (1982). Entretanto, somente o índice de hemoglobina não é o suficiente para esse diagnóstico. Isso por que o ferro pode ser obtido a partir de outros

compostos para a hemoglobina. Dessa forma, a hemoglobina pode ser o último grupo a mostrar efeitos negativos da inadequação do ferro, pois, a inibição de alguns processos no organismo pode ocorrer muito antes da formação da hemoglobina ser afetada (Svoboda et al., 2017). Níveis reduzidos de hemoglobina a partir dos 14 dias de idade foram encontrados por Leyshon et al. (2016) quando leitões lactentes não receberam ferro.

O volume corpuscular médio (VCM) é a relação entre o volume de hematócrito e o número de eritrócitos, ou seja, avalia a média do volume dos eritrócitos dado em fentolitro (fl). Segundo Moritz et al. (2014), para leitões valores referências encontram-se entre 50 e 65 fl.

A hemoglobina corpuscular média (HCM) é dada a partir da relação entre o valor da hemoglobina obtida em gramas e a contagem dos eritrócitos dado em picograma (pg). Valores referências encontram-se entre 17 a 21 pg (Moritz et al., 2014).

A concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) representa o nível de concentração da hemoglobina dentro de um eritrócito, dado em g/dL. Moritz et al. (2014) sugerem valores referência entre 30 e 35 g/dL.

Um estudo demonstrou que em leitões que receberam injeção de 200 mg de ferro dextrano intramuscular ao 3º dia de vida a concentração de ferro plasmática declinou aos 16 dias de idade. O VCM e o HCM declinaram aos 22 dias, enquanto, a hemoglobina, o hematócrito e eritrócitos não reduziram. Diante disso é possível inferir que há reduzida sensibilidade desses índices na detecção a prejuízos na eritropoiese (Svoboda et al., 2008).

A distribuição das células vermelhas (RDW) é um índice que avalia a diferença de tamanho entre os eritrócitos. Quando elevado pode significar problema na morfologia dessas células. É considerado um dos parâmetros indicativos de deficiência de ferro mais confiáveis, pois ele aumenta durante a deficiência de ferro (Perri et al., 2016). De acordo com Bharrarai e Nielsen (2015a), leitões pesados apresentaram em média, maiores valores de RDW do que os leves 19,6 % e 17,6%, respectivamente. Esses autores relatam que os valores encontrados estão de acordo com a referência estabelecida por Cooper et al. (2014), 16,4 % a 32,3%, embora fatores como idade, genética, sexo, estação do ano, *status* fisiológico e manejo podem influenciar os níveis.

Avaliando diferentes leitegadas (grande, pequena e mista) sob a incidência de anemia, Bhattari et al. (2015b) constataram que em leitegadas maiores, com média de  $7,95 \pm 1,5$ kg, valores reduzidos foram encontrados para CHCM, HCM, RDW, saturação de transferrina, capacidade total de ligação do ferro e concentração de ferro sérico. Isso está relacionado com

a maior necessidade, devido ao maior volume sanguíneo e utilização do ferro, que leitões maiores apresentam para a manutenção desses parâmetros.

A concentração de ferro sérica está relacionada com a quantidade de ferro circulante que está ligada à transferrina presente na corrente sanguínea dado em mg/dL ou ug/dL (Szoke e Panteghini, 2012). Avaliando a concentração de ferro sérico em dois grupos sendo um submetido a injeção intramuscular de 200mg de ferro dextrano ou não, Antonides et al. (2016) observaram maior concentração de ferro sérica do nascimento à desmama. Entretanto, após o desmame (6<sup>a</sup> até 12<sup>a</sup> semana de vida) os grupos apresentam valores semelhantes de ferro sérico.

A contagem de reticulócitos, dada em percentual, tem a finalidade de avaliar a resposta da medula óssea em casos de deficiência de ferro (Perri et al., 2016). Quando o número de reticulócitos aumenta há atividade eritropoiética, anemia regenerativa e, quando não pode ser observado o aumento dos reticulócitos, a medula óssea está pouco ativa, anemia arregenerativa (Ganz, 2013; Rishi e Subramaniam, 2017). No desmame, independente da fonte suplementada, não há diferença na contagem de reticulócitos (Valcárcel et al., 2018).

A ferritina sérica é uma importante proteína globular de reserva do ferro essencialmente no fígado presente em células envolvidas na síntese de compostos que contém ferro e no metabolismo (Szudzik et al., 2018). De acordo com Ventrella et al. (2017), os valores referência são dados de 13,6 a 129,5 ng/mL. Ao desmame o fornecimento de diferentes fontes de ferro, sobretudo o fumarato ferroso, mantém o padrão da saturação de ferritina plasmática semelhantes a leitões não-anêmicos (Valcárcel et al., 2018).

A transferrina sérica, dada em percentual, é uma glicoproteína plasmática que transporta o ferro além de cedê-lo às células da medula, baço, fígado e músculo. Quando não ligada ao ferro a transferrina é conhecida como apotransferrina (Svoboda et al., 2017). A saturação de transferrina pode ser alterada quando leitões são submetidos a diferentes fontes de ferro já no pré-desmame, neste caso, a partir de 18 dias, em função da dinâmica diferenciada de ferro para cada fonte.

Para mensurar a quantidade de ferro circulante ligado à transferrina a variável denominada capacidade total de ligação do ferro (CTLF), dada em µg/dL, desempenha esse papel e às vezes pode aumentar ao mesmo tempo em que há queda na concentração de ferro sérico, podendo até precedê-lo (Ventrella et al., 2017). Animais que receberam diferentes fontes de ferro parecem não terem a CTLF alterada até o desmame. Contudo, ao longo da vida do animal pode haver alterações dessa variável visto que a mesma sofre influência de outras, como a concentração de ferro sérica (Sperling et al., 2018).

## **6 Considerações finais**

É notória a importância que a suplementação de ferro exerce sobre a mitigação da deficiência de ferro até o grau mais severo, a anemia ferropriva, durante a fase de aleitamento, principalmente por que leitões ao nascimento possuem reservas insuficientes de ferro e a quantidade presente no leite da porca contribui pouco para o atendimento da sua necessidade. Para que a suplementação de ferro garanta o fornecimento de níveis adequados é fundamental o conhecimento dos fatores que possam interferir em sua biodisponibilidade. Associada a sinais clínicos como pele branca e letargia, a hemoglobina parece ser um dos principais indicativos de deficiência de ferro, pois, considerando sua capacidade de transportar oxigênio aos tecidos, uma vez reduzida, pode desencadear o aparecimento de anemia ferropriva.

Diversas fontes podem ser utilizadas para suplementação, porém, pesquisas devem ser realizadas buscando alternativas eficientes e viáveis, que eliminem os efeitos negativos e proporcionem melhores resultados tanto produtivos e quanto econômicos.

## 7. Referências bibliográficas

- ALMEIDA, R. F.; LOPES, E. L.; NUNES, R. C.; MATOS, M. P. C.; PASCOAL, L.M.; FREIRE, R. V. C. FIORAVANTI, M. C. S. Diferentes fontes de ferro na prevenção da anemia ferropriva e no desempenho de leitões lactentes. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.68, n.5, p.1381-1389, 2016.
- ALVES, A. B.; ARANTES, V. M.; MUNDIM, A. V. *Metabolismo de ferro em suínos-uma revisão*. (Trabalho de Conclusão de Curso). Uberlândia: UFU, 2007. p.19
- ANDERSON, B. K; EASTER, R.A. A review of Iron Nutrition in Pigs. Pig Book. *Champaign: Illinois University*, 1999, p.75-89.
- ANTONIDES, A.; LAARHOVEN, S.; VANDERSTAY, F. J.; NORDQUIST, R. Non-anemic Iron Deficiency from Birth to Weaning Does Not Impair Growth or Memory in Piglets. *Front Behav Neurosci*, v.10, n.112, p.1-12, 2016.
- BETERCHINI, A. G. *Nutrição de monogástricos*. 2nd. Ed., Editora UFLA, Lavras, 2012, 373p.
- BHATTARAI, S.; NIELSEN, J. P. Early indicators of iron deficiency in large piglets at weaning. *J. Swine Health Prod.*, v.23, p.10-17, 2015a.
- BHATTARAI, S.; NIELSEN, J. P. Association between hematological status at weaning and weight gain weaning in piglets. *Livest. Sci.*, v.182, p.64-68, 2015b.
- BRADY, P.S.; KU, P.K.; ULLREY, D.E.; MILLER, E.R. Evaluation of an amino acid-iron chelate hematinic for the baby pig. *J Anim Sci.*,v.47, p.1135-1140, 1978.
- BRAUDE, R.; CHAMBERLAIN, A. G.; KOTARBINSKA, M.; MITCHELL, K. G.The metabolism of iron in piglets given labelled iron either orally or by injection. *Br. J. Nutr.*, v.16, p.427-449, 1962.
- BUFFLER, M.; BECKER, C.; WINDISCH, W. M. Effects of different iron supply to pregnant sows (*Sus scrofa domestica* L.) on reproductive performance as well as iron status of new-born piglets. *Archi. Anim. Nutr.*, v. 71, n.3, p.219-230, 2017.
- COCATO, M. L.; TRINDADE NETO, M. A.; BERTO, D. A.; RÉ, M. I.; COLLI, C. Biodisponibilidade de ferro em diferentes compostos para leitões desmamados aos 21 dias de idade. *R. Bras. Zootec.*, v.37, n.12, p.2129-2135, 2008.
- COOPER, C. A.; MORAES, L. E.; MURRAY, J. D.; OWENS, S. D. Hematologic and biochemical reference intervals for specific pathogen free 6-week-old Hampshire-Yorkshire crossbred pigs. *J. Anim. Sci. Biotechnol.*, v.5, p.1-6, 2014.
- DAYKIN, M. M.; GRIFFITHS, A. J.; TOWLERTON, R. G. Evaluation of the parenteral iron requirement of early weaned pigs. *Vet. Rec.*, v.110, p.535-537, 1982.
- DOHERTY, C. P. Host-pathogen interactions: the role of iron. *J. Nutr.* 137: 1341–1344, 2007.



- DOYLE, L. P.; MATHEUS, F. P.; WHITING, R. A. Anemia in young pigs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* v.72, p.491, 1927.
- EGELI, A. K.; FRAMSTAD, T. An evaluation of iron-dextran supplementation in piglets administered by injection on the first, third or fourth day after birth. *Res. Vet. Sci.*, v.66, p.179-184, 1999.
- FARIA, I. G.; FERREIRA, J. M.; GARCIA, S. K. Mercado consumidor de carne suína e derivados em Belo Horizonte. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.58, n.2, p.251-256, 2006.
- FLOHR, J. R.; DEROUCHÉY, J. M.; WOODWORTH, J. C. A survey of current feeding regimens for vitamins and trace minerals in the US swine industry. *J Swine Health Prod*, v.24, p.290-303, 2016.
- FOXCROFT, G. R.; DIXON, W. T.; NOVAK, S.; PUTMAN, C. T.; TOWN, S. C.; VINSKY, M. D. The biological basis for prenatal programming of postnatal performance in pigs. *J. Anim. Sci.*, v. 84, p.105-112, 2006.
- FRAMSTADT, T.; EGELI, A. K.; BLOM, A. K.; SJAASTAD, O. V. Effects of iron in strongly anaemic piglets. *Book of Abstracts of the Annual Meeting of the European Association for Animal Production*, Vienna, Austria, v.3, 356, 1997.
- FURUGOURI, K.; KAWABATA, A. Iron absorption by neonatal pig intestine *in vivo*. *J. Anim. Sci.*, v.42, n.6, p.1460-1464, 1979.
- GANZ, T. Systemic Iron Homeostasis. *Physiol Rev.*, v.93, p.1721-1741, 2013.
- GOFF, J. P. Minerais. In: REECE, W. O. (Ed). Dukes. *Fisiologia dos animais domésticos*. 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 547-548, 2006.
- HANSEN, S. L.; TRAKOOLJUL, N.; SPEARS, J. W.; LIU, H. C. Age and dietary iron affect expression of genes involved in iron acquisition and homeostasis in young pig. *J. Nutr.*, v.40, p.215-236, 2009.
- HART, E.B.; ELVEHJEM, C.A.; STEENBOCK, H.; BOHSTEDT, G.; FARGO, J. M. Anemia in suckling pigs. *Wisconsin Agr. Expt. Sta Bull.*, p.409, 1929.
- HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. Fundamentos em Hematologia. Elsevier., 6ed, 2013.
- JOHANSSON, A.; PIELBERG, G.; ANDERSSON, L.; EDFORS-LILJA, I. Polymorphism at the porcine dominant white/kit locus influence coat color and peripheral blood cell measures. *Anim. Genet*, Kalmar, v.36, p.288-296, 2005.
- JOLLIFF, J. S.; MAHAN, D. C. Effect of injected and dietary iron in young pigs on blood hematology and postnatal pig growth performance. *J. Anim. Sci.*, v.89, p.4068-4080, 2011.
- KATKIEWICZ, M.; MALICKA, E.; PREIBISCH, J. Effect of the administration of large doses of iron on the morphologic picture of various internal organs of piglets. *Pol Arch Weter*, v.25, p.75-84, 1986.

- KAYE, P.; ABDULLA, K.; WOOD, J.; JAMES, P.; FOLEY, S.; RAGUNATH, K.; ATHERTON, J. Iron-induced mucosal pathology of the upper gastrointestinal tract: a common finding in patients on oral iron therapy. *J. Histol. Histopathol.*, v.53, p.311-317, 2008.
- KIM, J. C.; WILCOCK, P.; BEDFORD, M. R. Iron status of piglets and impact of phytase superdosing on iron physiology: A review. *Anim. Feed Sci. Technol.*, v.235, p.8-14, 2018.
- KORTMAN, G. A. M.; BOLEIJ, A.; SWINKELS, D. W.; TJALSMA, H. Iron availability increases the pathogenic potential of *Salmonella Typhimurium* and other enteric pathogens at the intestinal epithelial interface. *Plos One*, v.7, n.1, p.1-7, 2012.
- KUBIK, A.; O'SULLIVAN, T.; HARDING, J.; FRIENDSHIP, R. 2015. An investigation of iron deficiency and anaemia in piglets. *Proceedings... of 34th Annual Centralia Swine Research Update*. v.I,1-12p.
- LEYSHON, B. J.; RADLOWSKI, E. C.; MUDD, A. T.; STEELMAN, A. J.; JOHNSON, R. W. Postnatal iron deficiency alters brain development in piglets. *J. Nutr.*, v.146, p.1420-1427, 2016.
- LUIGGI, F. G.; BERTO, D. A.; MELLO, G.; GIRÃO, L. V.; VILLELA, C. C. E. J.; TIERZO, V. L.; AMORIM, A. B.; TRINDADE NETO, M. A. Relative bioavailability of iron from organic sources for weanling piglets. *Semin. Cienc. Agrar.*, v.35, n.5, p.2807-2816, 2014.
- MA, W.; LU, J.; JIANG, S.; CAI, D.; PAN, S.; JIA, Y.; ZHAO, R. Maternal protein restriction depressões the duodenal expression of iron transportes and serum iron level in male weaning piglets. *Br. J. Nutr.*, v.117, p.923-929, 2017.
- MAES, D.; STEYAERT, M.; VANDERHAEGHE, C.; LÓPEZ RODRÍGUEZ, A.; DE JONG, E.; DEL POZO SACRISTÁN, R.; VANGROENWEGHE, F.; DEWULF, J. Comparison of oral versus parenteral iron supplementation on the health and productivity of piglets. *Vet. Rec.*, v.168, n.188, 2011.
- MANTECA, X.; SILVA, C. A.; BRIDI, A. M.; DIAS, C. P. Bem-estar animal: conceitos e formas práticas de avaliação dos sistemas de produção de suínos. *Semin. Cienc. Agrar.*, v. 34, n.6, p.4213-4230, 2013.
- MATEOS, G.G.; LAZARO, R.; VALENCIA, D.G.; et al. New perspectives on mineral nutrition of pigs. In: ALLTECH'S SIMPOSIUM, 21, 2005, Lexington. *Anais...Lexington: Alltech*, 2005, p. 157.
- MORITZ, A.; SCHWENDENWEIN, I.; KRAFT, W. Hämatologie. In *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin (Moritz A, Hrsg.)*, Verlag Schattauer v.7, p.79-159, 2014.
- MURRAY, R. K. Proteínas plasmáticas e imunoglobulinas. In: MURRAY, R. K.; GRANNER, D. K.; RODWELL, V. W. (Ed). *Bioquímica Ilustrada*. 27.ed. Porto Alegre: AMGH, p.547-549, 2007.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL - NRC. 1979. *Nutrient Requirements of Swine*. Washington, DC: National Academy of Sciences.

OLIVEIRA, S.J; BARCELLOS, D. Anemia ferropriva. In: SOBESTIANSKY, J. BARCELLOS, D. (Eds.). *Doenças dos suínos*. 2.ed. Goiânia: Cânone editorial, 2012. p.719-722.

PATIL, S. S.; KHANWELKAR, C. C.; PATIL, S. K.; THORAT, V. M.; JADHAV, S. A.; SONTAKKE, A. V. Comparison of efficacy, tolerability, and cost of newer with conventional oral iron preparation. *Al Ameen J. Med. Sci.*, v.6, n.1, p.29-33, 2013.

PAYNE, H. G.; MULLAN, B. P.; NICHOLLS, R. R.; MCCULLOCH, S. M.; PLUSKE, J. R.; CLARKE, P. 2005. Haematological indices of piglets provided with parenteral iron dextran and creep feed or soil prior to weaning. *Manipulating Pig Production X. Proceedings... Tenth Biennial Conference of the Australasian Pig Science Association (APSA)*, 27-30, Christchurch: New Zealand, 157p.

PERRI, A.M.; FRIEDSHIP, R.M.; HARDING, J. C. S.; O'SULLIVAN, T. L. An investigation of iron deficiency and anemia in piglets and the effect of iron status at weaning on post-weaning performance. *J. Swine Health Prod.*, v.24, p.10-20, 2016.

PETERS, J. C.; MAHAN, D. C. Effects of neonatal iron status, iron injections at birth, and weaning in young pigs from sows fed either organic or inorganic trace minerals. *J. Anim. Sci.*, v.86, p.2261-2269, 2008.

PU, Y.; SHUHUI, L., XIONG, H.; XIAOFENG, Z.; YIZHEN, W.; HUAHUA, D. Iron Promotes Intestinal Development in Neonatal Piglets. *Nutrients.*, v.10, p.726-737, 2018.

RINCKER, M. J.; HILL, G. M.; LINK, J. E.; ROWNTREE, J. E. Effects of dietary iron supplementation on growth performance, hematological status, and whole-body mineral concentrations of nursery pigs. *J. Anim. Sci.*, v.82, p.3189-3197, 2004.

SMITH, J. Iron metabolism and its disorders. In: KANEKO, J. J.; HARVEY, J.; BRUSS, M. eds. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 5th ed. Burlington, Massachusetts: Academic Press; p.223-239, 1997.

STARZYNSKI, R. R.; LAARAKKERS, C. M. M.; TJALSMA, H.; SWINKELS, D. W.; PIESZKA, M.; STYS, A; MICKIEWICZS, M.; LIPINSKI, P. Iron Supplementation in Suckling Piglets: How to Correct Iron Deficiency Anemia without Affecting Plasma Hcpidin Levels. *Plos One*, v.8, n.5, p.1-7, 2013.

STOKAR-REGENSCHEIT, N.; SYDLER, T.; BÈURGI, E.; LIPPUNER, A.; NAEGELI, H.; SIDLER, X. Lethal gastric mucosal necrosis due to administration of oral ferrous bisglycinate chelate to suckling piglets. *J. Comp. Path.*, v.157, p.39-45, 2017.

SUTTLE, N.F. *Mineral nutrition of livestock*. 4 ed. Cambridge: CABI, 2010. 587p.

SVOBODA, M.; DRÀBEK, J. Effect of Oral Administration of Fe<sup>2+</sup>-Fumarate on Erythrocyte Profile and Growth Rate of Suckling Piglets. *Acta Vet. Brno.*, v.71, p.217-222, 2002.

- SVOBODA, M.; DRABEK, J.; KREJCI, J.; REJAKOVA, Z.; FALDYNA, M. Impairment of the Peripheral Lymphoid Compartment in Iron-deficient Piglets. *J. Vet. Med. B Infect Dis. Vet. Public Health* v.51, p.231–237, 2004.
- SVOBODA, M.; FICEK, R.; DRABEK, J. Reticulocyte indices in the diagnosis of iron deficiency in suckling piglets. *Bull Vet. Inst. Pulawy*. V.52, p.125-130, 2008.
- SVOBODA, M.; VAÑHARA, J.; BERLINSKÁ, J. Parenteral iron administration in suckling piglets-a review. *Acta Vet. Brno.*, v.86, p.249-261, 2013.
- SVOBODA, M.; VAÑHARA, J.; BERLINSKÁ, J. Parenteral iron administration in suckling piglets – a review. *Acta Vet. Brno*. v.86, p.249-261, 2017.
- SZOKE, D.; PANTEGHINI, M. Diagnostic value of transferrin. *Clin. Chim. Acta*. v.413, p.1184-1189, 2012.
- SZUDZIK, M.; STARZYNSKI, R.R.; JONCZY, A.; MAZGAJ, R.; LENARTOWICZ, M.; LIPINSKI, P. Iron Supplementation in Suckling Piglets: An Ostensibly Easy Therapy of Neonatal Iron Deficiency Anemia. *Pharma*. n.11, v.128, p.1-13, 2018.
- THOREN-TOLLING, K. Studies on the absorption of iron after oral administration in piglets. *Acta Vet Scand.*, v.54, p.1-121, 1975.
- UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE – USDA. *Brazil: Livestock and Products Annual*. 2018. Disponível em: <<https://www.fas.usda.gov/data/brazil-livestock-and-products-annual-4>>. Acesso em: 09 de março de 2018.
- VENN, J. A. J.; MCCANCE, R. A.; WIDDOWSON, E. M. Iron metabolism in piglet anaemia. *J. Comp. Pathol. Ther.*, v.57, p.314-325, 1947.
- VENTRELLA, D.; DONDI, F.; BARONE, F.; SERAFINI, F.; ELMI, A.; GIUNTI, M.; ROMAGNOLI, N.; FORNI, M.; BACCI, M.L. The biomedical piglet: establishing reference intervals for haematology and clinical chemistry parameters of two age groups with and without iron supplementation. *BMC Veterinary Research*, n.13, p.1-23, 2017.
- VICTOR, I.; MARY, I. Iron nutrition and anaemia in piglets: a review. *J. Vet. Adv.*, v.2, n.6, p.261-265, 2012.
- VON BOLLWAHN, W.; KNÖRL, H.; HEINRITZI, K. Klinik und Diagnose des latenten Eisenmangels beim Ferkel. *Prakt Tierarzt*, v.64, p.294-299, 1983.
- WANG, Q.; BOZACK, S.N.; LYDIC, T.A.; MCSORLEY, K.M.; FABER, M.S.; TIKHONENKO, M.; BUSIK, J.V. Dysregulation of circadian pattern of lipid metabolism in the diabetic retina. *J. Gen. Intern. Med.* n.21, v.4, p.315–319, 2017.
- WALDVOGEL-ABRAMOWSKI, S.; WAEBER, G.; GASSNER, C.; BUSER, A.; FREY, B. M.; FAVRAT, B.; TISSOT, J. D. Physiology of iron metabolism. *Transfus Med Hemother*, v.41, p.213-221, 2014.

WEI, K. Q.; XU, Z. R.; LUO, X. G.; ZENG, L. L.; CHEN, W. R.; TINOTHY, M. F. Effects of iron from na amino acid complex on the iron status of neonatal and suckling piglets. *Am. J. Anim. Sci.*, v.18, p.1485-1491, 2005.

WELFARE QUALITY® *Assessment protocol for pigs (sows and piglets, growing and finishing pigs)*. Welfare Quality® Consortium, Lelystad, version 1, 2009. p.122.

WITSCHI, F.; HEINRITZI, K. Untersuchungen zur Verwendbarkeit eines oral applizierbaren Eisenpräparats (Bio-Weyxin®FeVit) zur Prophylaxe der Eisenmangelanämie der Saugferkel. *Tierärztl Prax*, v.29, p.36-44, 2001.

ZIMMERMANN, W. Auswirkungen diverser Anämieprohylaxeformen auf die Blutparameter der Saugferkel. *Dtsch Tierärztl Wschr*, v.102, p.32-38, 1995.

## CAPÍTULO II

### UTILIZAÇÃO DE DIFERENTES FONTES DE FERRO SOBRE O DESEMPENHO E PARÂMETROS SANGUÍNEOS DE LEITÕES LACTENTES

#### RESUMO

Objetivou-se avaliar os efeitos da suplementação de diferentes fontes de ferro sobre o desempenho e parâmetros sanguíneos de leitões lactentes. Um total de 90 matrizes e 1170 leitões foram distribuídos aleatoriamente em cinco grupos contendo 18 matrizes, cada uma com 13 leitões por leitegada. Os leitões de cada grupo receberam suplementação que consistiu de: Controle: suplemento oral sem fonte de ferro; I-FeD: ferro dextrano injetável via intramuscular (200 mg Fe); O-FeF: suplemento oral contendo fumarato ferroso (208 mg Fe); O-FeD: suplemento oral contendo ferro dextrano (196 mg Fe) e; O-FeDF: suplemento oral contendo um blend entre fumarato ferroso e ferro dextrano (200 mg Fe), totalizando cinco tratamentos. Foram obtidos o desempenho dos leitões do 1º ao 21º dia de vida e valores hematológicos aos 7, 14 e 21 dias. Os dados foram analisados em um delineamento completamente aleatorizado em parcela subdividida. O peso aumentou ao longo dos dias avaliados ( $P < 0,05$ ), porém não foram observadas diferenças ( $P > 0,05$ ) para os tratamentos sobre o peso, kg de leitegada até 21 dias, ganho de peso diário e sobre a perda de animais por mortalidade ou refugagem. Os tratamentos com ferro, independente da fonte administrada, foram superiores ( $P < 0,05$ ) ao tratamento sem ferro para os parâmetros RBC, conteúdo de ferro sérico, HCM e RDW. As variáveis hemoglobina e hematócrito tiveram efeito do tempo e do tratamento, de modo que, aos 21 dias o tratamento I-FeD (11,4 g/dl; 39,0%) se mostrou superior aos tratamentos O-FeD (10,1 g/dL; 34,8%), O-FeF (9,5 g/dL; 33,0%) e O-FeDF (10,1g/dL; 35,2%) que por sua vez foram superiores ao tratamento controle (8,3 g/dL; 29,3%) ( $P < 0,05$ ) nas variáveis. Aos 21 dias o conteúdo de ferro sérico foi mantida pelo I-FeD (93,2 mg/dL) se comparado ao controle (61,9 mg/dL). O CHCM não variou ao longo do estudo ( $P > 0,05$ ). A suplementação de ferro não exerceu efeito sobre o desempenho dos leitões. A suplementação oral foi suficiente para a manutenção dos níveis normais dos parâmetros sanguíneos avaliados.

**Palavras-chave:** anemia ferropriva, ferro dextrano, fumarato ferroso, leitões, parâmetros hematológicos

## CHAPTER II

### USE OF DIFFERENT IRON SOURCES ON THE PERFORMANCE AND BLOOD PARAMETERS OF SUCKLING PIGLETS

#### ABSTRACT

The objective was to evaluate the effects of supplementation of different iron sources on the performance and blood parameters of suckling piglets. A total of 90 sows and 1170 piglets were randomly distributed into five groups containing 18 sows with 13 piglets per litter. The piglets of each group received supplementation that consisted of: Control: oral supplement without iron source; I-FeD: intramuscular injectable dextran iron (200 mg Fe); O-FeF: oral supplement containing ferrous fumarate (208 mg Fe); O-FeD: oral supplement containing iron dextran (196 mg Fe) and; O-FeDF: oral supplement containing a blend between ferrous fumarate and iron dextran (200 mg Fe), total five treatments. The performance of piglets from the 1st to the 21st day of life and hematological values at 7, 14 and 21 days were obtained. The data were analyzed in a completely randomized design in split-plot. The weight increased over the evaluated days ( $P < 0.05$ ), but no differences were observed ( $P > 0.05$ ) for treatments on weight, kg of litter up to 21 days, daily weight gain and loss of animals by mortality or culling. Iron treatments, regardless of the source administered, were superior ( $P < 0.05$ ) to the iron-free treatment for RBC, serum Fe content, MCH and RDW parameters. The hemoglobin and hematocrit variables had an effect on time and treatment, and at 21 days I-FeD (11.4 g/dl, 39.0%) was superior to O-FeD (10.1 g/dl, 34.8%), O-FeF (9.5 g/dl, 33.0%) and O-FeDF (10.1 g/dl, 35.2%) which in turn were superior to the control treatment (8.3 g/dl, 29.3%) ( $P < 0.05$ ). At 21 days the serum iron content was maintained by I-FeD (93.2 mg/dl) when compared to the control (61.9 mg/dl). CHCM did not vary throughout the study ( $P > 0.05$ ). Iron supplementation had no effect on performance of piglets. Oral supplementation was sufficient to maintain the normal levels of the blood parameters evaluated.

**Keywords:** iron deficiency anemia, iron dextran, ferrous fumarate, piglets, hematology parameters

## 1. INTRODUÇÃO

O ferro é um micromineral envolvido principalmente no transporte de oxigênio aos tecidos, transferência de elétrons, síntese hormonal, entre outros (Kim et al., 2018). A deficiência de ferro é manifestada no período neonatal de leitões, sendo o resultado de uma suplementação ou absorção ineficiente, além da imaturidade dos mecanismos moleculares de absorção de ferro (Perri et al., 2016; Svoboda et al., 2017).

Durante décadas, os suínos foram selecionados para apresentarem maior tamanho da leitegada, elevado peso ao nascimento e crescimento rápido, resultando em maior volume de sangue circulante e eritrócitos resultando no aumento na demanda de ferro (Starzynski et al., 2013; Rishi e Subramaniam, 2017). A exigência desse mineral em leitões criados em confinamento tem sido suprida a partir do fornecimento de injeção intramuscular de 200 mg de ferro dextrano ao 3º dia de vida, em decorrência do estoque reduzido de ferro no fígado dos recém-nascidos além do baixo nível do mineral encontrado no leite da matriz (Bhattarai e Nielsen, 2015b; Antonides et al., 2016).

Entretanto, a administração do ferro por via oral tem sido uma alternativa em substituição à prática usual de injeções intramusculares devido à pressão que os produtores vêm sofrendo para que seja implantada práticas de bem-estar animal na criação de suínos, conforme prevê as cinco liberdades (FAWC, 2009), garantindo a liberdade sanitária (Ganz, 2013; Hansen et al., 2009).

Diversas estratégias de suplementação (fontes e vias de administração) foram testadas e, muitas delas comprovaram ser benéficas no que tange ao suprimento adequado e manutenção dos níveis de hemoglobina, eritrócitos e conteúdo de ferro sérico (Framstad et al., 1997; Wei et al., 2005; Maes et al., 2011; Patil et al., 2013; Perri et al., 2016).

Objetivou-se avaliar os efeitos da suplementação de diferentes fontes de ferro sobre o desempenho e parâmetros sanguíneos de leitões lactentes.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1. Local de estudo

O experimento foi conduzido no setor de maternidade de uma granja comercial, localizada no município de Patos de Minas, Minas Gerais, Brasil, durante os meses de Novembro e Dezembro de 2017. Durante esse período, registrou-se uma temperatura média diária máxima de  $30,0 \pm 1,2$  °C e temperatura média diária mínima de  $24,0 \pm 1,4$  °C. Todos os procedimentos foram aprovados pela Comissão de Ética para Uso Animal da Agrocerec<sup>®</sup>



Multimix, sob protocolo nº 12598.

## 2.2. Animais, tratamentos e delineamento experimental

Um total de 90 leitegadas (AGPIC 337 x Camborough), procedentes de matrizes clinicamente saudáveis com  $3\pm 2$  ordens de parto foram selecionadas aleatoriamente. As fêmeas possuíam  $115\pm 1$  dias de gestação. No total, 1170 leitões foram divididos em cinco grupos, totalizando 234 leitões por tratamento. As matrizes foram alimentadas com dietas de gestação e lactação, baseadas em milho e farelo de soja formuladas para atender as exigências nutricionais mínimas segundo NRC (2012), sendo o fornecimento de 2,5 kg de ração dos 110 dias de gestação até o parto. Após o parto houve aumento gradativo no fornecimento de ração, até que, do quinto dia de lactação até o desmame, as porcas se alimentavam *ad libitum*.

Os partos foram assistidos e todos os leitões foram quantificados. Os leitões foram uniformizados doze horas pós-parto entre as porcas de mesmo tratamento, mantendo-se o mesmo número de leitões por matriz (13 leitões por leitegada), pesados e identificados individualmente. De cada leitegada, três animais foram selecionados e identificados, com base no peso médio da baia, para coleta de sangue. Ao 5º dia todos os leitões machos foram castrados, seguindo o protocolo estabelecido pela granja. Todos os animais foram pesados ao 1º, 7º, 14º e 21º dia de vida e o percentual de perda dos animais (mortalidade + refugagem) foi avaliado entre o 1º e o 21º dia de vida. Os refugos foram considerados os leitões que apresentaram menos de 20% do peso médio da baia. Durante todo o período experimental os leitões tiveram acesso *ad libitum* à água, porém não tiveram acesso à ração pré-desmame.

As matrizes e suas respectivas leitegadas foram distribuídas aleatoriamente em cinco tratamentos a seguir: Controle: receberam suplemento em pasta via oral sem nenhuma fonte de ferro apenas anticoccidiano e compostos ricos em proteína de alta digestibilidade; I-FeD: receberam ferro dextrano injetável via intramuscular; O-FeF: receberam suplemento em pasta via oral contendo fumarato ferroso; O-FeD: receberam suplemento em pasta via oral contendo ferro dextrano e; O-FeDF: receberam do suplemento em pasta via oral contendo um *blend* entre fumarato ferroso e ferro dextrano.

O manejo de aplicação dos tratamentos deu-se da seguinte forma: No momento da uniformização das leitegadas, às doze horas de vida, foi fornecido 2 mL/leitão de suplemento oral para os animais dos grupos O-FeF, O-FeD, O-FeDF e controle, e aplicado 1 mL/leitão de ferro dextrano intramuscular nos animais do grupo I-FeD. Às 36 horas de vida foi fornecido outros 2 mL/leitão de suplemento oral para os animais dos grupos O-FeF, O-FeD, O-FeDF e administrado 1 mL/leitão do anticoccidiano Toltrazuril 5 % nos animais do grupo I-FeD e os

animais do grupo controle não receberam nenhuma aplicação adicional. Todos os tratamentos fornecidos via oral já possuíam em sua composição anticoccidianos.

### *2.3. Descrição e características dos suplementos*

A empresa Agrocere<sup>®</sup> Multimix, desenvolveu a fórmula do produto que possui patente junto aos órgãos competentes, sob propriedade intelectual nº 0903280-0 A2.

Os suplementos orais foram produzidos em laboratório e apresentaram consistência pastosa com estabilidade térmica a 50 °C e fluidez normal em até 4 °C. A inclusão da fonte de ferro nos suplementos se deu sob a forma ferrosa ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Os produtos apresentaram valor energético de  $1550,7 \pm 6,3$  kcal/kg.

O protocolo padrão de suplementação de Fe, prevê a aplicação intramuscular de 1 mL de solução contendo 200 mg de Fe sob a forma de ferro dextrano. Os produtos via oral utilizados foram fornecidos em duas aplicações que totalizaram 4 mL. O produto O-FeF apresentou concentrações de 52 mg/mL de Fe sob a forma de fumarato ferroso, totalizando 208 mg de Fe suplementar. O produto O-FeD continha 49 mg/mL de Fe sob a forma de ferro dextrano, totalizando 196 mg de Fe suplementar. O produto O-FeDF teve concentração de 50 mg/mL de Fe sob a forma mista, isto é, 50% ferro dextrano e 50% fumarato ferroso, sua suplementação forneceu 200 mg de Fe.

### *2.4. Coleta das amostras de sangue*

Amostras de sangue foram coletadas com seringas esterilizadas aos 7, 14 e 21 dias de idade, através de punção da veia cava cranial. O sangue foi coletado em tubos contendo ácido etilenodiamino tetra-acético tripotássio ( $\text{K}_3\text{EDTA}$  10% p/p, Labor Import, Guarulhos, Brasil) para obter plasma e tubos sem anticoagulantes (Labor Import, Guarulhos, Brazil) para obtenção do soro. O sangue foi homogeneizado nos tubos com  $\text{K}_3\text{EDTA}$  e resfriados. O material coletado foi enviado ao Laboratório de Análises Clínicas (Patrocínio, Brasil), onde foram centrifugadas a 4000 rpm por 10 min. As amostras foram alíquotadas, identificadas e armazenadas a  $-20$  °C até o momento da análise. Os tubos sem anticoagulante foram destinados às análises de concentração de ferro sérico e os tubos contendo  $\text{K}_3\text{EDTA}$  destinados às análises de contagem de células vermelhas (RBC), hematócrito, hemoglobina, volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) e distribuição de células vermelhas (RDW).

### 2.5. Análises hematológicas

A contagem sanguínea foi realizada por meio de analisador hematológico automático (modelo POCH-Diff 100iV, Sysmex, São Paulo, Brasil). O volume corpuscular celular foi determinado pelo método de microhematócrito (Thrall et al. 2012). A dosagem da concentração de ferro sérico foi realizada em analisador bioquímico semiautomático (model Bio-2000 IL, Bioplus, Barueri, Brasil) e o Kit Ferro crx<sup>®</sup> (Biotécnica Ltda, Varginha, Brasil) utilizou-se a metodologia cromazurol B, onde a intensidade da cor produzida é diretamente proporcional à concentração de ferro na amostra. A temperatura da reação foi de 20 °C - 25°C e comprimento de onda de 623nm.

### 2.6. Análise estatística

O delineamento experimental foi inteiramente ao acaso, com parcelas subdivididas. Os tratamentos foram tratados como parcela (4 GL) e os dias de avaliação subparcelas (2 ou 3 GL). As interações entre tratamentos e dias (TxD), foram desdobradas na Tabela 5, quando significativas. A leitegada foi considerada como unidade experimental. Para ganho de peso nos períodos acumulados (1 a 7; 1 a 14 e 1 a 21 dias), foi realizada análise de variância em um delineamento completamente aleatorizado.

O peso inicial, o número de leitões por leitegada em cada dia de avaliação e a ordem de parto foram testados como covariáveis, porém não foram significativos e, portanto, retirados do modelo. A análise sobre o percentual de perdas de animais foi realizada por meio do teste de Qui-quadrado (Marascuilo, 1966). As médias foram consideradas significativas quando  $P < 0,05$  e, então, submetidas ao teste de SNK. Todas as análises foram realizadas utilizando-se o Software R (R Core Team, 2017).

## 3. RESULTADOS

### 3.1. Desempenho produtivo

Os resultados de desempenho produtivo no período avaliado estão expostos na Tabela 1. Não foi observado diferença ( $P > 0,05$ ) para os tratamentos sob o peso vivo até 21 dias e os animais apresentaram 1,51, 2,73, 4,54 e 6,42 kg de peso vivo em média aos 1, 7, 14 e 21 dias de vida, respectivamente. O mesmo comportamento foi observado para kg de leitegada até 21 dias, não sendo observado efeito para tratamento sendo que foram encontrados peso de leitegada aos 1, 7, 14 e 21 dias de 19,66, 32,63, 53,31 e 74,94 kg, respectivamente ( $P > 0,05$ ).

**Tabela 1.** Peso médio e peso total da leitegada de leitões suplementados com diferentes fontes de ferro

	Controle	I-FeD	O-FeF	O-FeD	O-FeDF	EPM	Valor de P
<i>Peso vivo, kg</i>							
1 dia	1,51	1,52	1,48	1,50	1,56	0,02	0,881
7 dias	2,75	2,73	2,73	2,69	2,75	0,03	0,953
14 dias	4,52	4,51	4,59	4,51	4,56	0,05	0,992
21 dias	6,43	6,33	6,47	6,56	6,45	0,07	0,998
<i>Peso da leitegada, kg</i>							
1 dia	19,56	19,70	19,28	19,55	20,24	0,29	0,881
7 dias	32,91	33,18	32,40	31,58	33,03	0,52	0,951
14 dias	52,81	54,23	53,23	52,57	53,60	0,76	0,945
21 dias	74,46	76,00	74,52	74,84	74,78	1,05	0,961

EPM: erro padrão da média. Controle: suplemento em pasta via oral sem fonte de ferro; I-FeD: ferro dextrano injetável; O-FeF: suplemento em pasta via oral contendo fumarato ferroso; O-FeD: suplemento em pasta via oral contendo ferro dextrano; O-FeDF: suplemento em pasta via oral contendo *blend* entre fumarato ferroso e ferro dextrano.

A Tabela 2 apresenta os dados de ganho de peso diário (GPD) e perda de animais ao longo do experimento. O tratamento não influenciou o GPD dos leitões ( $P>0,05$ ) para o período de 1 a 7 dias, 1 a 14 dias e 1 a 21 dias (período total). Os tratamentos não exerceram influência significativa ( $P>0,05$ ) sobre o percentual de perdas de leitões no período de 1 a 21 dias.

**Tabela 2.** Ganho de peso diário (GPD) e perda de animais de leitões suplementados com diferentes fontes de ferro

Tratamento	Ganho de Peso Diário, kg			Perda de animais, %
	1 a 7 dias	1 a 14 dias	1 a 21 dias	1 a 21 dias
Controle	0,178	0,215	0,235	10,9
I-FeD	0,174	0,214	0,230	7,7
O-FeF	0,178	0,222	0,237	11,3
O-FeD	0,169	0,215	0,234	10,4
O-FeDF	0,171	0,215	0,233	15,4
EPM	0,003	0,003	0,003	-
Valor de P	0,830	0,882	0,942	0,602

EPM: erro padrão da média. Perda de animais: mortalidade + animais refugos. Controle: suplemento em pasta via oral sem fonte de ferro; I-FeD: ferro dextrano injetável; O-FeF: suplemento em pasta via oral contendo fumarato ferroso; O-FeD: suplemento em pasta via oral contendo ferro dextrano; O-FeDF: suplemento em pasta via oral contendo *blend* entre fumarato ferroso e ferro dextrano.

### 3.2. Resultados dos parâmetros hematológicos

Os resultados para hemoglobina, hematócrito, conteúdo de ferro sérico, RDW, RBC, VCM, HCM e CHCM dos diferentes tratamentos ao longo dos dias estão expostos na Tabela 3. As interações encontradas por meio da análise estatística dos parâmetros sanguíneos estão apresentadas na Figura 2.

Para RBC, foram observadas diferenças ( $P < 0,05$ ) para os tratamentos e dias, entretanto, não foi observada interação ( $P > 0,05$ ). Os tratamentos com ferro, independente da fonte administrada, em média, foram superiores ( $P < 0,05$ ) ao tratamento sem ferro. Ao 7º, 14º e 21º dia, em média, valores para RBC foram de 3,86, 4,47 e 5,17  $\times 10^6/\text{mm}^3$ , respectivamente. Observou-se que os valores de hemoglobina no sangue dos animais suplementados com a pasta oral foram maiores do que o tratamento controle em todos os períodos ( $P < 0,05$ ), contudo I-FeD proporcionou aumento do conteúdo de hemoglobina ao longo dos dias, sendo que, à desmama, alcançou valores de 11,4 g/dL, enquanto os tratamentos orais uma média de 9,9 g/dL e o tratamento controle 8,3 g/dL diferentes entre si, nesta ordem ( $P < 0,05$ ). Houve interação entre os tratamentos e dias de avaliação ( $P < 0,05$ ) para hemoglobina no sangue. O hematócrito apresentou comportamento semelhante, sendo que em todos os dias avaliados os tratamentos com ferro apresentaram maior percentual de hematócrito se comparados ao controle ( $P < 0,05$ ), enquanto aos 21 dias o tratamento I-FeD apresentou o maior conteúdo (39,0 %), seguido pelas pastas orais (34,3 %) e por fim, o grupo controle (29,3 %). Foi observada interação entre dias de avaliação e tratamentos ( $P < 0,05$ ). O conteúdo de ferro sérico se mostrou elevado em todos os tratamentos que receberam ferro em comparação com o controle ( $P < 0,05$ ), aos 7 dias de vida (142,1 vs. 84,0 mg/dL). Aos 21 dias, o tratamento I-FeD foi superior ( $P < 0,05$ ) ao controle (93,2 vs. 61,9 mg/dL), enquanto os tratamentos O-FeD, O-FeF e O-FeDF apresentaram valores intermediários (71,8 mg/dL). Houve interação entre os tratamentos e dias de avaliação ( $P < 0,05$ ) para o teor de ferro sérico no sangue.

O VCM foi influenciado ( $P < 0,05$ ) pelos tratamentos que, em média, apresentaram valores que variaram de 75,8 fL (I-FeD) a 63,6 fL (controle), reduzindo com o tempo ( $P < 0,05$ ). Para os dias também foi observado efeito ( $P < 0,05$ ), sendo que aos 7, 14 e 21 dias, valores médios de VCM foram de 75,0, 71,0 e 65,7 fL, respectivamente. Não foram verificadas interações ( $P > 0,05$ ) entre os tratamentos e os dias avaliados.

No 7º dia os grupos I-FeD e O-FeD apresentaram valores de HCM superiores ( $P < 0,05$ ) ao controle (22,6 vs. 20,4 pg), sendo o I-FeD o único grupo que apresentou aumento no HCM entre os dias 7 e 14 (22,4 para 22,8 pg). A partir dos 14 dias, todos os tratamentos reduziram os valores de HCM sendo o I-FeD superior ( $P < 0,05$ ) aos tratamentos orais que por sua vez são maiores do que o controle (21,3 vs. 18,7 vs. 16,5 pg). Foi observada interação entre dias de avaliação e tratamentos ( $P < 0,05$ ).

A CHCM não foi influenciada ( $P > 0,05$ ) pelos tratamentos, dias, bem como sua interação.

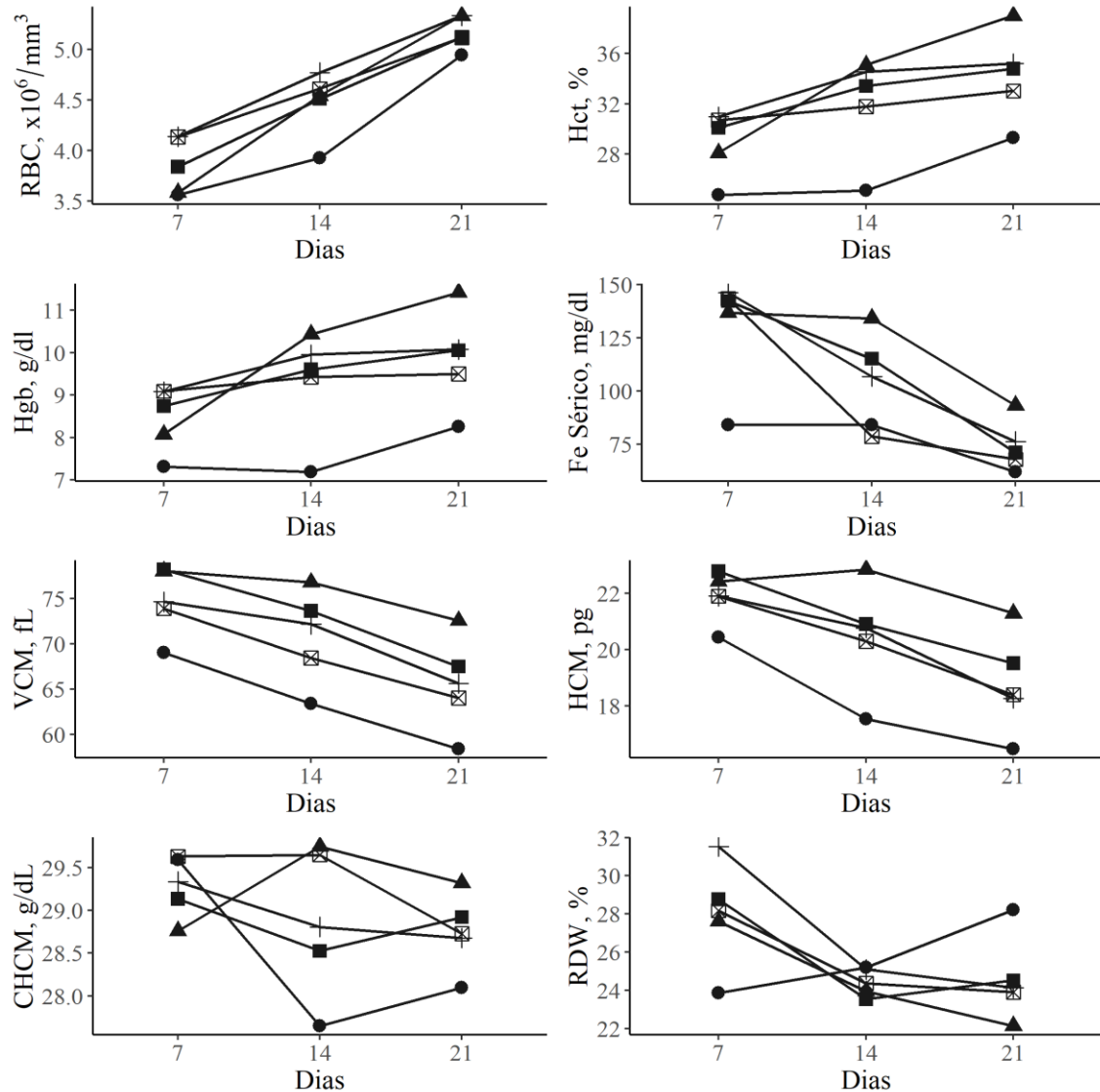
**Tabela 3.** Células vermelhas do sangue (RBC), hemoglobina (Hgb), hematócrito (Htc), ferro sérico (FeS), volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) e distribuição de células vermelhas (RDW) de leitões suplementados com diferentes fontes de ferro

	RBC x10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>	Hgb g/dL	Htc %	FeS mg/dL	VCM fL	HCM pg	CHCM g/dL	RDW %
Controle								
7 d	3,6	7,3	24,7	84,0	69,0	20,4	29,6	23,9
14 d	3,9	7,2	25,1	84,0	63,4	17,5	27,7	25,2
21 d	4,9	8,3	29,3	61,9	58,4	16,5	28,1	28,2
I-FeD								
7 d	3,6	8,1	28,1	136,8	78,0	22,4	28,8	27,6
14 d	4,5	10,4	35,1	134,1	76,8	22,8	29,8	24,0
21 d	5,3	11,4	39,0	93,2	72,6	21,3	29,3	22,2
O-FeF								
7 d	4,1	9,1	30,7	143,3	73,9	21,9	29,6	28,2
14 d	4,6	9,4	31,8	78,7	68,5	20,3	29,7	24,4
21 d	5,1	9,5	33,0	67,9	64,0	18,4	28,7	23,9
O-FeD								
7 d	3,8	8,7	30,1	142,2	78,2	22,8	29,1	28,8
14 d	4,5	9,6	33,4	115,1	73,6	20,9	28,5	23,6
21 d	5,1	10,1	34,8	71,1	67,5	19,5	28,9	24,5
O-FeDF								
7 d	4,1	9,1	31,0	146,2	74,6	21,9	29,3	31,5
14 d	4,8	9,9	34,5	106,8	72,2	20,8	28,8	25,1
21 d	5,3	10,1	35,2	76,3	65,6	18,3	28,7	24,1
Média dos tratamentos								
Controle	4,1 b	7,6	26,4	76,6	63,6 d	18,1	28,5	25,8
I-FeD	4,5 a	10,0	34,1	121,4	75,8 a	22,2	29,3	24,6
O-FeF	4,6 a	9,3	31,8	96,6	68,8 c	20,2	29,3	25,5
O-FeD	4,5 a	9,5	32,8	109,5	73,1 b	21,1	28,8	25,6
OFeDF	4,7 a	9,7	33,6	109,8	70,8 c	20,3	28,9	26,9
Média dos dias								
7 d	3,8c	8,5	28,9	130,5	74,7 a	21,9	29,3	28,0
14 d	4,5b	9,3	32,0	103,7	70,9 b	20,5	28,9	24,5
21 d	5,1a	9,9	34,3	74,1	65,6 c	18,8	28,7	24,6
EPM	0,05	0,11	0,32	2,56	0,48	0,18	0,13	0,30
Valor de P								
Tratamento	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,157	0,099
Dia	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,254	<0,001
T x D	0,082	<0,001	<0,001	<0,001	0,278	0,009	0,166	<0,001

EPM: erro padrão da média. TxD: interação entre tratamento e dias de avaliação. Média seguidas de letras minúsculas na coluna diferem entre si pelo teste de SNK ( $P < 0,05$ ). Controle: suplemento em pasta via oral sem fonte de ferro; I-FeD: ferro dextrano injetável; O-FeF: suplemento em pasta via oral contendo fumarato ferroso; O-FeD: suplemento em pasta via oral contendo ferro dextrano; O-FeDF: suplemento em pasta via oral contendo *blend* entre fumarato ferroso e ferro dextrano.

O RDW foi maior ( $P < 0,05$ ) em todos os tratamentos com ferro aos 7 dias (29,0 vs. 23,9 %), aos 14 dias, todos os tratamentos apresentaram em média 24,5 %, semelhantes entre

si ( $P>0,05$ ), e aos 21 dias, o efeito inicial se inverte e os tratamentos contendo ferro, apresentam menores ( $P<0,05$ ) valores de RDW (23,7 vs. 28,2 %). Houve interação entre os tratamentos e dias de avaliação ( $P<0,05$ ) para o RDW no sangue.



Tratamento ● Controle ▲ I-FeD ■ O-FeD + O-FeDF ⊠ O-FeF

**Figura 2.** Influência de diferentes fontes de ferro e dias de avaliação sobre a distribuição de células vermelhas (RBC), hematócrito (Hct), hemoglobina (Hgb), ferro sérico, volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) e variação da distribuição de células vermelhas (RDW).

#### 4. DISCUSSÃO

O fato dos tratamentos não terem influenciado respostas para peso até 21 dias, kg de leitegada e GPD pode estar relacionado com alguns parâmetros sanguíneos, como a hemoglobina. Isso por que, neste estudo, a concentração de hemoglobina entre os tratamentos que foram utilizados fontes de ferro, quer seja via oral ou injetável, foram maiores que 9,0 g/dL, ou seja, a anemia só exerce efeito prejudicial no crescimento e no GPD ou ainda a presença de sinais clínicos, quando os valores de hemoglobina são inferiores a 9,0 g/dL, caracterizando a anemia (Egeli e Framstad, 1999; Bhattarai e Nielsen, 2015a), o que ocorreu no tratamento controle durante todo o período de aleitamento e aos 7 dias nos grupos que receberam ferro dextrano injetável ou oral (I-FeD e O-FeD). Entretanto, no período pós-desmame observa-se uma relação entre hemoglobina e o ganho de peso sugerindo que maiores taxas de crescimento demandam maior volume sanguíneo e concentração de hemoglobina para suprir o aporte de oxigênio para os tecidos (Bhattarai e Nielsen, 2015b).

Algumas fontes de ferro podem ser administradas oralmente como pastas durante o aleitamento de leitões. Neste estudo, nota-se que a aplicação oral ou injetável, independente do tratamento, não promoveu aumento no percentual de perdas (11,2 % em média). Stokar-Regenscheit et al. (2017) verificaram que a utilização do bisglicinato ferroso fornecido via oral na forma de pasta, levou ao aumento da taxa de mortalidade em 10%. A justificativa pode estar relacionada ao nível de ferro encontrado na região fúndica do estômago dos leitões a qual provavelmente, tem maior contato com a mucosa, podendo gerar ulcerações e necrose do tecido.

A produção de RBC aumentou progressivamente de 7 a 21 dias, em média de 3,84 a  $5,14 \times 10^6/\text{mm}^3$ , respectivamente, sendo que os tratamentos suplementados com fontes de ferro apresentavam maiores valores de RBC em relação ao grupo controle. Nota-se que, a produção de RBC foi maior após o tratamento com ferro nos leitões com níveis de concentração de hemoglobina mais baixos inicialmente. Provavelmente, o equilíbrio existente entre a eritropoiese e a hemocaterese para a manutenção constante na circulação foi mantido e, não houve a necessidade de reposição das células vermelhas (Fang et al., 2013).

Para a concentração de hemoglobina aos 7 dias todos os tratamentos com fontes de ferro suplementados na forma oral, foram superiores se comparados ao grupo controle e iguais ao I-FeD. A absorção do ferro é regulada em função das reservas do mineral e da atividade da eritropoietina (Egeli e Framstad, 1999). O ferro dextrano oral antes de estar disponível para incorporação à transferrina e ser absorvido, passa pelo sistema mononuclear fagocitário o que não ocorre com o ferro dextrano injetável (Svoboda, e Drábek, 2002; Perri et



al., 2016). Assim, o ferro quando administrado oralmente está rapidamente disponível para a síntese de hemoglobina logo após a administração do que o  $\text{Fe}^{3+}$  dextrano injetável.

Já aos 14 dias, níveis adequados (acima de 9,0 g/dL) de hemoglobina foram encontrados em todos os tratamentos com o ferro em sua composição, independente da via de administração. A interação entre tratamentos e dias de avaliação a partir de 14 dias é evidente de modo que, todos os suplementos orais possibilitam maiores valores de hemoglobina. Entretanto, aos 21 dias o I-FeD demonstrou superioridade em relação aos demais (11,4 g/dL), muito embora os tratamentos O-FeF, O-FeD e O-FeDF proporcionassem concentrações de hemoglobina na faixa ideal (em média 9,9 g/dL), se comparados ao grupo controle (8,3 g/dL). A eritropoiese é o maior dreno de ferro do organismo (Rishi e Subramaniam, 2017) e a homeostase é mantida por meio da regulação hormonal que é sensível aos níveis de ferro sérico (Ganz, 2013; Kim et al., 2018), essa demanda eritropoiética regula a expressão da hepcidina e, portanto, a absorção do ferro (Waldvogel-Abramowski et al., 2014). Dessa forma, pode-se inferir que a eritropoiese foi mantida em níveis normais nos animais que receberam suplementação de ferro, independente da fonte e forma de administração, mantendo elevados os níveis de RBC e hemoglobina se comparados aos animais não suplementados.

O nível de hematócrito até 14 dias permanece superior (acima de 33 %) em todos os tratamentos com fontes de ferro e, aos 21 dias, nota-se que o I-FeD contribuiu para maiores valores se comparado aos demais (39 %). O aumento progressivo dos valores de hematócrito para os tratamentos O-FeD e O-FeDF demonstra que a administração oral de ferro dextrano e sua forma combinada com o fumarato ferroso, possibilita a sua utilização, embora o I-FeD apresente os melhores resultados. Antonides et al. (2016) também relataram o aumento do nível de hematócrito ao longo do período avaliado (1 a 4 semanas) quando administrado ferro dextrano injetável em leitões lactentes. O fumarato ferroso como única fonte de ferro, para hemoglobina e hematócrito, permitiu a manutenção de níveis constantes em todo período de aleitamento. Além disso, nota-se interação entre tratamentos e dias de avaliação a partir de 14 dias de modo que, todos os suplementos orais possibilitam maiores valores de hematócrito. Thoren-Tolling (1975) verificou que o ferro dextrano oral foi mais disponível para leitões recém-nascidos do que o fumarato ferroso oral.

Percebe-se que, quando não há suplementação de ferro, os níveis de hematócrito e hemoglobina não alcançam valores normais (acima de 30 % e 9,0 g/dL, respectivamente; Bhattarai e Nielsen, 2015a; Buffler et al., 2017), contudo independente da fonte de ferro utilizada nas suplementações, há suficiência na absorção dos mesmos, o que comprova sua

alta biodisponibilidade (Luiggi et al., 2014), demonstrada pelos elevados valores de ferro sérico aos 7 dias entre os tratamentos que foram suplementados (em média 142,1 mg/dL), sendo possível a manutenção da produção de hematócrito, hemoglobina e da eritropoiese.

O conteúdo de ferro sérico dos tratamentos que continham ferro, independente da via de administração, reduziu de 7 a 21 dias se comparado ao grupo controle, em média 142,1 vs. 84,0 mg/dL e 77,1 vs. 61,9 mg/dL, respectivamente, corroborando Fang et al. (2013). Aos 14 dias há interação entre tratamentos e dias de avaliação de modo que aos 14 dias, o I-FeD, O-FeD e O-FeDF proporcionaram maior disponibilidade de ferro sérico. Nota-se, portanto, que aos 7 dias todos os tratamentos suplementados apresentam maiores valores para o conteúdo de ferro sérico se comparado ao grupo controle. A partir dos 14 dias, ainda que o I-FeD apresente níveis elevados de ferro sérico, o O-FeD também possibilita a manutenção das concentrações de Fe na corrente sanguínea (134,1 vs. 115,1mg/dL, respectivamente), demonstrando que o ferro dextrano, oral ou injetável, mantém a homeostase sobre o *status* do ferro. Considerando que o principal transportador de ferro divalente (DMT1) do lúmen para o interior da célula seja uma proteína, assim como a ferroportina, que transporta o ferro para a membrana basolateral, a expressão proteica reduzida desse transportador e da ferroportina inibem o transporte intestinal de ferro e, conseqüentemente, reduzem os níveis de ferro na circulação (Ma et al., 2017).

Desse modo, pode-se inferir que a via de administração, oral ou injetável, assim como a fonte de ferro utilizada, possa suprir a necessidade de ferro dos leitões que é de aproximadamente 147 a 210 mg/dL em todo o período de aleitamento (Stokar-Regenscheit et al., 2017; Svoboda et al., 2017). Esta necessidade é suprida em parte pela reserva corporal ao nascimento (aproximadamente 50 mg/dL; Almeida et al., 2016), pelo aporte via leite materno (aproximadamente 1 mg/dia; Peters e Mahan, 2008) pela suplementação via dieta e aplicações orais ou injetáveis. O que explica a baixa concentração de ferro sérico aos 21 dias, principalmente nos tratamentos orais, que foram semelhantes ao tratamento controle nesta idade (71,8 vs. 61,9 mg/dL), é a de que os níveis de hemoglobina nestes tratamentos são superiores (9,9 vs. 8,3 g/dL), evidenciando o uso do ferro na produção destas (Wei et al., 2005; Ganz, 2013). Essa característica pode ser fundamentada pelo comportamento da ferritina que, quando os níveis de ferro sérico estão elevados, esta aumenta a sua concentração para o armazenamento e, quando em níveis baixos de ferro sérico, os receptores de transferrina aumentam e, caso já tenha sido captada uma quantidade suficiente, a absorção de ferro pode ser inibida por meio do bloqueio da mucosa (Kim et al., 2018).

O VCM no período de 7 a 21 dias reduziu de 74,7 a 65,6 fL, respectivamente,

conforme demonstrado por Svoboda et al. (2008) e Svoboda et al. (2017). Essa redução sugere que a produção de eritrócitos pode se encontrar inadequada visto que um baixo VCM (menor que 70 fL) indica que a produção de novos eritrócitos tenha um menor número de células imaturas e de menor tamanho liberadas para a circulação (Svoboda e Drábek, 2002). Este fato associado ao baixo HCM (menor que 19 pg) e elevado RDW (maior que 33 %), podem ser indicativos de anemia (Bhattarai e Nielsen, 2015a; Perri et al., 2016). O I-FeD foi aquele que demonstrou superioridade entre os tratamentos, principalmente em relação ao grupo controle, (75,8 vs. 63,6 fL, respectivamente), concordando com Bhattarai e Nielsen (2015a) que reportam como o valor mínimo para VCM de 70 fL.

Já a HCM no período de 7 a 21 dias reduziu gradualmente quando os leitões foram submetidos ao grupo controle, O-FeD e O-FeDF, e se manteve constante com o I-FeD e O-FeF. A partir dos 14 dias, observa-se interação entre o tratamento e dias de avaliação sendo que o tratamento que proporcionou níveis elevados de HCM foi o I-FeD e o grupo controle aquele que obteve os piores valores. A redução observada para VCM e HCM parece estar relacionada com a capacidade dessas variáveis em exercerem influência sobre a eritropoiese, já que esses índices apresentam baixa sensibilidade na detecção de prejuízos para a eritropoiese (Svoboda et al., 2008).

Ainda, apesar de os valores de RDW encontrados neste estudo estarem dentro do intervalo estabelecido por Bhattarai e Nielsen (2015a) que variaram de 16 a 33 %, verifica-se que animais não suplementados tem seu RDW aumentado, enquanto animais que recebem ferro independente da fonte, reduzem seu RDW ao longo do tempo. Valores elevados de RDW podem ser indicativos de alterações na morfologia dos eritrócitos, que podem ter sua variação no tamanho aumentada em casos de deficiência de ferro, tornando este parâmetro um dos principais indicativos de sua ocorrência (Cooper et al., 2014; Perri et al., 2016).

Os tratamentos e o período não exerceram influência sobre a CHCM. Estudos confirmam que, mesmo em leitões que não recebem suplemento de ferro durante a maternidade, os valores oscilam entre 28 e 30 g/dL, não sendo encontradas diferenças significativas entre grupos suplementados ou não, independente da fonte ou forma de administração, assim como neste estudo (Perri et al., 2016; Buffler et al., 2017).

É importante considerar que na fase pré-desmame, os leitões ainda possuam os mecanismos de absorção de ferro imaturos, já que o seu total desenvolvimento ocorre por volta dos 28 dias de idade (Hansen et al., 2010). Assim, ainda que os leitões tenham desenvolvido certo grau de anemia na fase pré-desmame, a maturação do seu metabolismo na fase pós-desmame supre essa deficiência, minimizando os efeitos prejudiciais sobre a taxa de

crescimento, especialmente, o ganho de peso diário (Ma et al., 2017).

## 5. CONCLUSÃO

A suplementação ou não de ferro, independente da fonte ou via de administração não exerceu efeito sobre as variáveis de desempenho estudadas. A suplementação oral foi suficiente para a manutenção dos níveis normais dos parâmetros sanguíneos avaliados.

## 6. Referências bibliográficas

Almeida RF, Lopes EL, Nunes RC, Matos MPC, Pascoal LM, Freire RVC, Fiovaranti M CS. 2016. Diferentes fontes de ferro na prevenção da anemia ferropriva e no desempenho de leitões lactentes. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 68:1381-1389.

Antonides A, Laarhoven S, Vanderstay FJ, Nordquist R. 2016. Non-anemic Iron Deficiency from Birth to Weaning Does Not Impair Growth or Memory in Piglets. *Front Behav Neurosci.* 10:1-12.

Bhattarai S, Nielsen JP. 2015a. Early indicators of iron deficiency in large piglets at weaning. *J. Swine Health Prod.* 23:10-17.

Bhattarai S, Nielsen JP. 2015b. Association between hematological status at weaning and weight gain weaning in piglets. *Livest. Sci.*182:64-68.

Buffler M, Becker C, Windisch WM. 2017. Effects of different iron supply to pregnant sows (*Sus scrofa domestica* L.) on reproductive performance as well as iron status of new-born piglets. *Archi. Anim. Nutr.* 71:219-230.

Cooper CA, Moraes LE, Murray JD, Owens SD. 2014. Hematologic and biochemical reference intervals for specific pathogen free 6-week-old Hampshire-Yorkshire crossbred pigs. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 5:1-6.

Egeli AK, Framstad T. 1999. An evaluation of iron-dextran supplementation in piglets administered by injection on the first, third or fourth day after birth. *Res. Vet. Sci.* 66:179-184.

Fang CI, Zhuo Z, Fang SL, Yue M, Feng J. 2013. Iron sources on iron status and gene expression of iron related transporters in iron-deficient piglets. *Anim. Feed Sci. Technol.* 182:121-125.

FAWC. 2009. Farm animal welfare in great britain: past, present and future. London: Farm Animal Welfare Council.

Framstadt T, Egeli AK, Blom AK, Sjaastad OV. 1997. Effects of iron in strongly anaemic piglets. *Book of Abstracts of the Annual Meeting of the European Association for Animal Production, Vienna, Austria,* 3:356.

- Ganz T. 2013. Systemic Iron Homeostasis. *Physiol Rev.* 93:1721-1741.
- Hansen SL, Trakooljul N, Spears JW, Liu HC. 2009. Age and dietary iron affect expression of genes involved in iron acquisition and homeostasis in young pig. *J. Nutr.* 40:215-236.
- Kim JC, Wilcock P, Bedford MR. 2018. Iron status of piglets and impact of phytase superdosing on iron physiology: A review. *Anim. Feed Sci. Technol.* 235:8-14.
- Luigi FG, Berto DA, Mello G, Girão LV, Villela CCEJ, Tierzo VL, Amorim AB, Trindade Neto MA. 2014. Relative bioavailability of iron from organic sources for weanling piglets. *Semin. Cienc. Agrar.* 35:2807-2816.
- Ma W, Lu J, Jiang S, Cai D, Pan S, Jia Y, Zhao R. 2017. Maternal protein restriction depresses the duodenal expression of iron transporters and serum iron level in male weaning piglets. *Br. J. Nutr.* 117:923-929.
- Maes D, Steyaert M, Vanderhaeghe C, López Rodríguez A, De Jong E, Del Pozo Sacristán R, Vangroenweghe F, Dewulf J. 2011. Comparison of oral versus parenteral iron supplementation on the health and productivity of piglets. *Vet. Rec.* 168:188-192.
- Marascuilo LA. 1966. Large-sample multiple comparisons. *Psychol Bull.* 65:280-90.
- Patil SS, Khanwelkar CC, Patil SK, Thorat VM, Jadhav AS, Sontakke AV. 2013. Comparison of efficacy, tolerability, and cost of newer with conventional oral iron preparation. *Al Ameen J. Med. Sci.* 6:29-33.
- Perri AM, Friedship RM, Harding JCS, O'Sullivan TL. 2016. An investigation of iron deficiency and anemia in piglets and the effect of iron status at weaning on post-weaning performance. *J. Swine Health Prod.* 24:10-20.
- Peters JC, Mahan DC. 2008. Effects of neonatal iron status, iron injections at birth, and weaning in young pigs from sows fed either organic or inorganic trace minerals. *J. Anim. Sci.* 86:2261-2269.
- R Core Team. 2017. R: A language and environment for statistical computing. Vienna (Austria): R Foundation for Statistical Computing.
- Rishi G, Subramaniam VN. 2017. The relationship between systemic iron homeostasis and erythropoiesis. *Biosci. Rep.* 37:1-7.
- Starzynski RR, Laarakkers CMM, Tjalsma H, Swinkels DW, Pieszka M, Stys A, Mickiewicz M, Lipinski P. 2013. Iron Supplementation in Suckling Piglets: How to Correct Iron Deficiency Anemia without Affecting Plasma Hepcidin Levels. *Plos One.* 8:1-7.
- Stokar-Regenscheit N, Sydler T, B€urgli E, Lippuner A, Naegeli H, Sidler X. 2017. Lethal gastric mucosal necrosis due to administration of oral ferrous bisglycinate chelate to suckling piglets. *J. Comp. Path.* 157:39-45.
- Svoboda M, Drábek J. 2002. Effect of Oral Administration of Fe<sup>2+</sup>-Fumarate on Erythrocyte Profile and Growth Rate of Suckling Piglets. *Acta Vet. Brno.* 71:217-222.

Svoboda M, Ficek R, Drabek J. 2008. Reticulocyte indices in the diagnosis of iron deficiency in suckling piglets. *Bull Vet. Inst. Pulawy*. 52:125-130.

Svoboda M, Vaňhara J, Berlinská J. 2017. Parenteral iron administration in suckling piglets – a review. *Acta Vet. Brno*. 86:249-261.

Thoren-Tolling K. 1975. Studies on the absorption of iron after oral administration in piglets. *Acta Vet Scand*. 54:1-121.

Thrall MA, Weiser G, Alisson R, Campbel TW. 2012. *Veterinary and clinical chemistry*. 2nd ed. Oxford: Wiley-Blacwell; p. 762p.

Waldvogel-Abramowski S, Waeber G, Gassner C, Buser A, Frey BM, Favrat B, Tissot JD. 2014. Physiology of iron metabolism. *Transfus Med Hemother*. 41:213-221.

Wei KQ, Xu ZR, Luo XG, Zeng LL, Chen WR, Timothy MF. 2005. Effects of iron from na amino acid complex on the iron status of neonatal and suckling piglets. *Am. J. Anim. Sci.*18:1485-1491.

### CAPÍTULO III

## PARÂMETROS PRODUTIVOS E FISIOLÓGICOS DO FERRO DE LEITÕES EM LACTAÇÃO E CRECHE SUPLEMENTADOS COM FUMARATO FERROSO POR VIA ORAL E FERRO DEXTRANO INJETÁVEL

### RESUMO

Objetivou-se avaliar o *status* fisiológico do ferro a partir do ferro dextrano injetável e fumarato ferroso oral por meio da avaliação de parâmetros sanguíneos e desempenho de leitões na maternidade e creche. Um total de 126 leitegadas e 1638 leitões foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos contendo 63 matrizes, cada uma com 13 leitões por leitegada. Os leitões de cada grupo receberam suplementação que consistiu de: I-FeD: ferro dextrano injetável via intramuscular (200 mg Fe) e O-FeF: suplemento oral contendo fumarato ferroso (208 mg Fe). Foram obtidos o desempenho dos leitões do 1º ao 21º dia de vida e valores hematológicos aos 7 e 21 dias. Na creche, 1.344 leitões foram pesados e alojados aos 23 e 63 dias de idade. Os animais foram distribuídos em dois tratamentos, 21 repetições e 32 leitões por baia. Os dados foram analisados em delineamento completamente aleatorizado. Não foram observadas diferenças ( $P>0,05$ ) para os tratamentos sobre o peso às 12 horas, aos 21 dias, 23 dias, 63 dias, GPD, CRD e CA. Para mortalidade foi observado diferença entre os tratamentos ( $P<0,05$ ), sendo o O-FeF aquele que apresentou maior mortalidade. A concentração de ferro nas fezes foi maior para leitões submetidos ao O-FeF se comparado ao I-FeD. Aos sete dias não foi observada diferença ( $P>0,05$ ) para hemoglobina, hematócrito, RDW, ferro sérico, reticulócitos e ferritina sérica. Entretanto, foi verificada diferença ( $P<0,05$ ) para o teor de eritrócitos, CHCM, VCM, HCM, saturação de transferrina sérica e CTLF. Aos 21 dias não foi observada diferença ( $P>0,05$ ) para a contagem de reticulócitos. Para as variáveis como eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, VCM, HCM, CHCM, RDW, ferro sérico, ferritina sérica, CTLF e transferrina sérica, foram observadas diferenças significativas ( $P<0,05$ ). A suplementação de ferro não exerceu efeito sobre o desempenho nos períodos estudados. Entretanto a dinâmica do ferro foi influenciada quando administrado oralmente, sobretudo, a concentração de ferro sérica, transferrina, ferritina e CTLF. Os valores de hemoglobina evidenciaram que os leitões não desenvolveram anemia também representado pela contagem de reticulócitos, além de todos os parâmetros estarem dentro da faixa recomendada e não ter ocorrido mortalidade durante a lactação.

**Palavras-chave:** anemia ferropriva, desmame, ferro, leitões, parâmetros hematológicos

**CHAPTER III**  
**PRODUCTIVE AND PHYSIOLOGICALS PARAMETERS OF LACTATING AND**  
**NURSERY PIGLETS SUPPLEMENTED WITH FERROUS FUMARATE ORALLY**  
**AND IRON DEXTRAN INJECTABLE**

**ABSTRACT**

The objective with this study was to evaluate the physiological iron status from the injectable dextran iron and oral ferrous fumarate through the evaluation of blood parameters and piglets performance in the maternity and nursery. A total of 126 litter and 1638 piglets were randomly distributed in two groups containing 63 sows with 13 piglets per litter. Piglets from each group received supplementation consisting of: I-FeD: Injectable Dextran iron intramuscularly (200 mg Fe) and O-FeF: Oral supplement containing ferrous fumarate (208 mg Fe). The performance of piglets from the 1st to the 21st day of life and hematological values at 7 and 21 days were obtained. In the nursery, 1344 piglets were weighed and housed at 23 and 63 days of age. The animals were distributed in two treatments, 21 replicates and 32 piglets per replicate. The data were analyzed in a completely randomized design. No significant differences ( $P>0.05$ ) were observed for the treatments on weight at 12 hours, at 21 days, 23 days, 63 days, GPD, CRD and CA. For mortality, a difference was observed between treatments ( $P<0.05$ ), and O-FeF was the one that presented the highest mortality. The iron concentration in the feces was higher ( $P<0.05$ ) for piglets submitted to O-FeF compared to I-FeD. At seven days, no difference ( $P>0.05$ ) was observed for hemoglobin, hematocrit, RDW, serum iron, reticulocytes and serum ferritin. However, there was a difference ( $P<0.05$ ) for erythrocytes, CHCM, VCM, HCM, serum transferrin saturation and CTLF. At 21 days no difference ( $P>0.05$ ) was observed for the reticulocyte count. For the variables such as erythrocytes, hemoglobin, hematocrit, VCM, HCM, CHCM, RDW, serum iron, serum ferritin, CTLF and serum transferrin, significant differences were observed ( $P<0.05$ ). Iron supplementation had no effect on performance in the studied periods. However, iron dynamics was influenced when administered orally, above all, the concentration of serum iron, transferrin, ferritin and CTLF. The hemoglobin values showed that the piglets did not develop anemia also represented by the count of reticulocytes, in addition to all the parameters being within the recommended range and that there was no mortality during lactation.

**Keywords:** iron deficiency anemia, weaning, iron, piglets, hematology parameters



## 1. INTRODUÇÃO

O ferro é um elemento crucial envolvido em diversas vias metabólicas, como o transporte de oxigênio, síntese de DNA e reações de redução (Pu et al., 2018). A manutenção da homeostase do ferro é essencial para garantir níveis adequados de hemoglobina, fundamental no transporte de oxigênio e principal indicador de anemia ferropriva de leitões (Ganz, 2013; Svoboda et al., 2017).

A principal razão para a deficiência de ferro em leitões recém-nascidos está relacionada com a escassez desse mineral no leite das porcas (Svoboda et al., 2017) que pode desencadear a disfunção de múltiplos órgãos (Kim et al., 2018). O fornecimento de 200 mg de ferro dextrano injetável ao terceiro dia de vida, em dose única, é uma prática comum na produção de suínos que garante o suprimento adequado de ferro aos leitões (Sperling et al., 2018), sem intercorrências negativas no desempenho pré e pós-desmame (Szabo e Bilkei, 2002; Kim et al., 2018).

A administração oral de fontes de ferro, como o fumarato ferroso, parece ser uma alternativa na substituição da aplicação via intramuscular de ferro dextrano (Framstad et al., 1997; Patil et al., 2013), em virtude dos benefícios observados para hemoglobina e hematócrito (Maes et al., 2011; Wang et al., 2014). Entretanto, quando a suplementação de ferro não é efetiva há chances de os leitões apresentarem um baixo consumo de ração, menor crescimento e maiores chances de desenvolverem a anemia ferropriva em decorrência da deficiência de ferro (Li et al., 2018).

A avaliação de diferentes fontes de ferro e vias de aplicação estão em concordância com as atuais linhas de pesquisa (Bhattarai e Nielsen, 2015a; Perri et al., 2016; Stokar-Regenscheit et al., 2017; Sperling et al., 2018) que visam o aprimoramento de técnicas e produtos. Diante disso, a compreensão da fisiologia e *status* do ferro facilitará o desenvolvimento de potenciais estratégias nutricionais que possam minimizar o risco de anemia por deficiência de ferro.

Objetivou-se avaliar o *status* fisiológico do ferro a partir do ferro dextrano injetável e fumarato ferroso oral por meio da avaliação de parâmetros sanguíneos e desempenho de leitões na maternidade e creche.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1. Local de estudo

O experimento foi conduzido no setor de maternidade de uma granja comercial,

localizada no município de Patos de Minas, Minas Gerais, Brasil, no período de Setembro a Outubro de 2018 e na creche de Setembro a Novembro de 2018. Durante esse período, registrou-se uma temperatura média diária máxima de  $31,7 \pm 2,7$  °C e temperatura média diária mínima de  $21,5 \pm 4,5$  °C na maternidade e temperatura média de  $27,2 \pm 2,4$  °C na creche. Todos os procedimentos foram aprovados pela Comissão de Ética para Uso Animal da Agrocere<sup>®</sup> Multimix, sob protocolo nº 13290.

## 2.2. Animais, tratamentos e delineamento experimental

Um total de 126 leitegadas (AGPIC 337 x Camborough), procedentes de matrizes clinicamente saudáveis com  $3 \pm 2$  ordens de parto foram selecionadas aleatoriamente. As fêmeas possuíam  $115 \pm 1$  dias de gestação. No total, 1638 leitões foram divididos em dois grupos, totalizando 819 leitões por tratamento. As matrizes foram alimentadas com dietas de gestação e lactação, baseadas em milho e farelo de soja formuladas para atender as exigências nutricionais mínimas segundo NRC (2012), sendo o fornecimento de 2,5 kg de ração dos 110 dias de gestação até o parto. Após o parto houve aumento gradativo no fornecimento de ração, até que, do quinto dia de lactação até o desmame, as porcas se alimentavam *ad libitum*.

Os partos foram assistidos e todos os leitões foram quantificados. Os leitões foram uniformizados doze horas pós-parto entre as porcas de mesmo tratamento, mantendo-se o mesmo número de leitões por matriz (13 leitões por leitegada), pesados e identificados individualmente. De cada leitegada, dois animais foram selecionados e identificados, com base no peso médio da baia, para coleta de sangue. De cada tratamento, foram selecionadas de forma aleatória 30 repetições para coleta de sangue, totalizando 60 coletas. As coletas ao sete e 21 dias foram realizadas no mesmo animal e, quando era identificado a morte do animal marcado antes da 1ª coleta o outro animal da baia era selecionado. Quando era identificado a morte do animal marcado após a 1ª coleta, não havia substituição deste, de modo a manter os parâmetros do mesmo indivíduo. Ao 5º dia todos os leitões machos foram castrados, seguindo o protocolo estabelecido pela granja. Todos os animais foram pesados ao 1º e 21º dia de vida e a mortalidade foi avaliada entre o 1º e o 21º dia de vida. Durante todo o período experimental os leitões tiveram acesso *ad libitum* à água, porém não tiveram acesso à ração pré-desmame.

As matrizes e suas respectivas leitegadas foram distribuídas aleatoriamente em dois tratamentos a seguir: I-FeD: receberam ferro dextrano injetável via intramuscular e O-FeF: receberam suplemento em pasta via oral contendo fumarato ferroso. O manejo de aplicação dos tratamentos deu-se da seguinte forma: No momento da uniformização das leitegadas, às

doze horas de vida, foi fornecido 2 mL/leitão de suplemento oral para os animais dos grupos O-FeF, e aplicado 1 mL/leitão de ferro dextrano intramuscular nos animais do grupo I-FeD. Às 36 horas de vida foi fornecido outros 2 mL/leitão de suplemento oral para os animais dos grupos O-FeF o qual continha em sua composição anticoccidiano, e administrado 1 mL/leitão de anticoccidiano Toltrazuril 5 % nos animais do grupo I-FeD.

Na fase de creche, 1.344 leitões foram pesados e alojados a partir de 23 dias separados por macho e fêmea (11 baias de machos e 10 de fêmeas), permanecendo até 63 dias de idade. Os animais foram distribuídos em dois tratamentos, 21 repetições e 32 leitões por baia para cada tratamento. Animais com brinco amarelo ou que tinham um furo na orelha direita correspondia ao grupo que recebeu I-FeD na maternidade e animais com brinco branco ou que tinham um furo em cada orelha (dois furos totais) correspondia ao grupo de animais que recebeu O-FeF na lactação.

Todas as dietas foram produzidas na fábrica de ração da empresa Agrocere<sup>®</sup> Multimix, localizada no município de Patos de Minas, Minas Gerais. As dietas para leitões na fase de creche foram formuladas de modo a atender as exigências nutricionais de suínos na fase pré-inicial e inicial de acordo com o estabelecido por NRC (2012). O mineral ferro foi fornecido na fase pré-inicial 1 e pré-inicial 2 com o mínimo de 90 mg/kg e na fase inicial 1 e inicial 2 com o mínimo de 85 mg/kg de ferro.

### *2.3. Descrição e características dos suplementos*

A empresa Agrocere<sup>®</sup> Multimix, desenvolveu a fórmula do produto que possui patente junto aos órgãos competentes, sob propriedade intelectual nº 0903280-0 A2.

O suplemento oral foi produzido em laboratório e apresentou consistência pastosa com estabilidade térmica a 50 °C e fluidez normal em até 4 °C. A inclusão da fonte de ferro no suplemento se deu sob a forma ferrosa (Fe<sup>2+</sup>). A energia bruta do produto oral à base de fumarato ferroso foi de 1550,7 ± 6,3 kcal/kg.

O protocolo padrão de suplementação de Fe, prevê a aplicação intramuscular de 1 ml de solução contendo 200 mg de Fe sob a forma de ferro dextrano. Os produtos via oral utilizados foram fornecidos em duas aplicações que totalizaram 4 mL. O produto O-FeF apresentou concentrações de 52 mg/mL de Fe sob a forma de fumarato ferroso, totalizando 208 mg de Fe suplementar.

### *2.4. Coleta das amostras de sangue*

Amostras de sangue foram coletadas com seringas esterilizadas aos sete e 21 dias de

idade, através de punção da veia cava cranial. O sangue foi coletado em tubos contendo ácido etilenodiamino tetra-acético tripotássio ( $K_3EDTA$  10% p/p, Labor Import, Guarulhos, Brasil) para obter plasma e tubos sem anticoagulantes (Labor Import, Guarulhos, Brazil) para obtenção do soro. O sangue foi homogeneizado nos tubos com  $K_3EDTA$  e resfriados. O material coletado foi enviado ao Laboratório de Análises Clínicas (Patrocínio, Brasil), onde foram centrifugadas a 4000 rpm por 10 min. As amostras foram aliqüotadas, identificadas e armazenadas a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  até o momento da análise. Os tubos sem anticoagulante foram destinados às análises de concentração de ferro sérico e os tubos contendo  $K_3EDTA$  destinados às análises de contagem de células vermelhas (RBC), hematócrito, hemoglobina, volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) e distribuição de células vermelhas (RDW), capacidade total de ligação do ferro (CTLF), ferritina sérica e saturação de transferrina.

### *2.5. Análises hematológicas*

A contagem sanguínea foi realizada por meio de analisador hematológico automático (modelo POCH-Diff 100iV, Sysmex, São Paulo, Brasil). O volume corpuscular celular foi determinado pelo método de microhematócrito (Thrall et al. 2012). A dosagem da concentração de ferro sérico foi realizada em analisador bioquímico semiautomático (model Bio-2000 IL, Bioplus, Barueri, Brasil) e o Kit Ferro crx<sup>®</sup> (Biotécnica Ltda, Varginha, Brasil) utilizou-se a metodologia cromazurol B, onde a intensidade da cor produzida é diretamente proporcional à concentração de ferro na amostra. A temperatura da reação foi de  $20\text{ }^\circ\text{C}$  -  $25\text{ }^\circ\text{C}$  e comprimento de onda de 623nm. Para a capacidade total de ligação do ferro, foi utilizado o equipamento Bioplus-2000 (Bioplus, Brasil). Para ferritina e transferrina séricas, utilizou-se o equipamento Chiron Diagnostics Express-Plus (Chiron Diagnostics, Estados Unidos). Para a contagem de reticulócitos, utilizou-se a coloração de azul de cresil brilhante.

### *2.6. Colheita de fezes*

Para avaliação da concentração de ferro no material fecal, de cada repetição foram coletadas aproximadamente oito gramas de fezes, 24 horas após o fornecimento de ferro dextrano injetável e fumarato ferroso oral. A coleta foi realizada direto do reto do animal em um frasco estéril de plástico descartável, a partir de massagens na região abdominal do leitão. Dessa forma, as amostras não seriam contaminadas por fômites presentes na baia. As fezes obtidas foram armazenadas, identificadas e congeladas em freezer a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ .

### 2.7. *Análise laboratorial do conteúdo de ferro nas fezes*

As amostras de fezes foram encaminhadas ao Laboratório de Controle de Qualidade da Agrocere<sup>®</sup> Multimix, Rio Claro/SP, para análise do mineral ferro, seguindo os procedimentos descritos pela AOAC (2000). As amostras foram pesadas (mínimo 2g) em cadinho de porcelana devidamente identificado, calcinadas em forno mufla por 2 horas à 400°C, mais 2 horas à 500° C e mais 2,5 horas a 600° C, totalizando 6,5 horas. Após o resfriamento das amostras, foram retiradas da mufla e levadas à chapa aquecedora, adicionados 8 mL de Ácido Nítrico 65%, deixados por 10 minutos, e, po

steriormente retirados da chapa para esfriar. As amostras foram transferidas para os tubos plásticos previamente identificados para a leitura a partir da curva de calibração do mineral ferro.

### 2.8. *Análise estatística*

O experimento durante a lactação foi conduzido usando um delineamento inteiramente casualizado, sendo a leitegada considerada como unidade experimental e empregando-se a semana de avaliação e a ordem de parto como covariáveis. No período de creche, utilizou-se um delineamento inteiramente casualizado, com a baia considerada como unidade experimental.

Os pressupostos de normalidade e homogeneidade de variância dos modelos foram examinados pelos testes de Shapiro-Wilk e Levene, respectivamente. Quando normais, os resultados foram submetidos a ANOVA e comparados por teste T e quando não-normais comparados pelo teste de Wilcoxon. A análise da mortalidade foi realizada por meio do teste de Qui-quadrado (Marascuilo, 1966). As respostas foram consideradas significativas quando  $P < 0,05$  e os resultados foram apresentados como médias  $\pm$  erro padrão da média (EPM). Todas as análises foram realizadas utilizando-se o Software R (R Core Team, 2018).

## **3. RESULTADOS**

### 3.1. *Desempenho produtivo*

Os resultados de desempenho produtivo no período estudado estão expostos na Tabela 4. Não foi observado diferença ( $P > 0,05$ ) para os tratamentos sob peso às 12 horas, aos 21 dias, ganho de peso diário, número de leitões desmamados e peso da leitegada entre os tratamentos durante a lactação. Do mesmo modo, não foi observado diferença para peso aos 23 dias, 63 dias, consumo de ração diário, GPD e conversão alimentar na fase subsequente.

**Tabela 4.** Desempenho de leitões suplementados com ferro dextrano injetável ou fumarato ferroso oral

	<b>I-FeD</b>	<b>O-FeF</b>	<b>EPM</b>	<b>CV</b>	<b>Valor de P</b>
<i>Maternidade</i>					
Peso 12 h, kg	1,55	1,57	0,02	11,59	0,191
Peso 21 d, kg	6,60	6,59	0,07	11,13	0,879
GPD 1-21 d, kg	0,240	0,239	0,003	12,66	0,979
Leitões desmamados, n	12,43	12,41	0,09	8,04	0,781
Peso leitegada, kg	81,93	81,14	0,92	12,60	0,676
<i>Creche</i>					
Peso 23 d, kg	7,02	7,03	0,13	5,71	0,953
Peso 63 d, kg	23,10	22,83	0,44	6,11	0,535
GPD 23-63 d, kg	0,395	0,383	0,010	8,39	0,255
CRD 23-63 d, kg	0,641	0,633	0,019	9,93	0,720
CA 22-63 d	1,63	1,66	0,05	10,55	0,559

EPM: erro padrão da média. CV: coeficiente de variação.

As médias foram consideradas significativamente diferentes quando  $P < 0,05$ .

I-FeD: ferro dextrano injetável; O-FeF: suplemento em pasta via oral contendo fumarato ferroso.

Na Tabela 5 estão expostos os resultados de mortalidade total e suas causas. Para mortalidade total não foi observado diferença ( $P > 0,05$ ) entre os tratamentos quando os leitões foram submetidos ao ferro dextrano injetável e fumarato ferroso oral. Se tratando de causas de mortalidade, não foi observado diferença para esmagamento, refugagem e outros. Esta última causa engloba frio, encefalite, morte após colheita de sangue, etc.

**Tabela 5.** Mortalidade total e por causas, de leitões suplementados com ferro dextrano injetável ou fumarato ferroso oral

Causas	Unidade	I-FeD	O-FeF	X <sup>2</sup>	Valor de P
Total	n (%)	37 (4,52)	46 (5,62)	0,98	0,323
Esmagamento	n (%)	19 (2,32)	21 (2,56)	0,11	0,752
Refugagem	n (%)	12 (1,47)	14 (1,71)	0,15	0,695
Outros	n (%)	6 (0,73)	13 (1,59)	2,58	0,108

X<sup>2</sup>: Qui-quadrado.

I-FeD: ferro dextrano injetável; O-FeF: suplemento em pasta via oral contendo fumarato ferroso.

### 3.2. Parâmetros hematológicos

Os resultados para as análises sanguíneas de leitões aos sete e 21 dias são apresentados na Tabela 6. Para eritrócitos foi observado diferença entre os tratamentos aos sete dias ( $P < 0,05$ ) sendo maior para o O-FeF se comparado ao I-FeD, 4,64 x 4,26, respectivamente e, aos 21 dias, o I-FeD aquele que apresentou maior teor de eritrócitos se comparado ao O-FeF ( $5,59 \times 5,34 \times 10^6/\text{mm}^3$ ). Aos sete dias não foi observado diferença entre os tratamentos para hemoglobina ( $P > 0,05$ ), embora aos 21 dias maiores valores de hemoglobina tenham sido

observados para o I-FeD (11,67 x 8,84 g/dL) comparado ao O-FeF (P<0,05).

**Tabela 6.** Teor de eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), distribuição de células vermelhas (RDW) ferro sérico, contagem de reticulócitos, ferritina sérica, capacidade total de ligação do ferro (CTLF) e transferrina sérica de leitões suplementados com ferro dextrano injetável e fumarato ferroso oral

	I-FeD	O-FeF	EPM	CV	Valor de P
<i>7 dias</i>					
Eritrócito (x10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	4,26	4,64	0,07	11,80	0,005
Hemoglobina (g/dL)	10,03	10,22	0,11	8,64	0,410
Hematócrito (%)	31,71	31,91	0,38	9,15	0,797
VCM (ft)	73,09	69,07	0,75	8,08	0,004
HCM (pg)	22,91	21,94	0,23	7,94	0,036*
CHCM (g/dL)	31,29	31,75	0,12	2,85	0,049
RDW (%)	29,66	28,04	0,66	17,38	0,116*
Ferro Sérico (mg/dL)	175,48	143,56	8,69	41,21	0,070
Reticulócitos (%)	20,47	21,72	1,59	58,28	0,623
Ferritina sérica (ng/mL)	4,85	4,74	0,09	15,11	0,489
CTLF (ug/dL)	376,39	465,69	18,77	32,89	0,035*
Transferrina sérica (%)	49,85	31,59	2,48	47,08	<0,001
<i>21 dias</i>					
Eritrócito (x10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	5,59	5,34	0,07	9,22	0,054
Hemoglobina (g/dL)	11,67	8,84	0,23	17,01	<0,001
Hematócrito (%)	36,63	29,23	0,73	16,99	<0,001*
VCM (ft)	65,03	54,64	0,93	11,98	<0,001
HCM (pg)	20,56	17,04	0,32	13,10	<0,001*
CHCM (g/dL)	31,84	30,88	0,13	3,14	0,002
RDW (%)	21,92	27,83	0,70	20,26	<0,001
Ferro Sérico (mg/dL)	136,59	63,49	9,60	74,31	<0,001
Reticulócitos (%)	7,29	6,90	0,45	49,21	0,297*
Ferritina sérica (ng/mL)	4,81	3,78	0,12	21,08	<0,001
CTLF (ug/dL)	446,20	597,14	17,34	25,60	<0,001
Transferrina sérica (%)	30,86	10,67	2,14	78,35	<0,001

\* Não paramétrico

EPM: erro padrão da média. CV: coeficiente de variação.

As médias foram consideradas significativamente diferentes quando P<0,05.

I-FeD: ferro dextrano injetável; O-FeF: suplemento em pasta via oral contendo fumarato ferroso.

Para hematócrito, não foi observada diferença (P>0,05) entre os tratamentos aos sete dias, mas aos 21 dias diferença foi encontrada (P<0,05) sendo o I-FeD aquele que apresentou maior valor, 36,63% quando comparado ao O-FeF 29,23%. Para VCM, aos sete e aos 21 dias foram observadas diferenças (P<0,05), sendo aos sete dias o I-FeD comparado ao O-FeF apresentou média de 73,09 x 69,07 ft e aos 21 dias, 65,03 x 54,64 ft, respectivamente. Aos sete dias foi observado diferença entre os tratamentos para HCM (P<0,05) sendo o I-FeD superior ao O-FeF, 22,91 x 21,94 pg, respectivamente e, aos 21 dias diferença também foi

observada ( $P < 0,05$ ) sendo os maiores valores de HCM tenham sido encontrados para o I-FeD (20,56 x 17,04 pg) quando comparado ao O-FeF.

Para CHCM, aos sete e aos 21 dias foi observado diferença ( $P < 0,05$ ), onde aos sete dias o O-FeF comparado ao I-FeD apresentou média de 31,75 x 31,29 g/dL e aos 21 dias, 30,88 x 31,84 g/dL, respectivamente. Aos sete dias não foi observado diferença entre os tratamentos para RDW ( $P > 0,05$ ), embora aos 21 dias menores valores de RDW tenham sido observados para o I-FeD (21,92 x 27,83) quando comparado ao O-FeF ( $P < 0,05$ ).

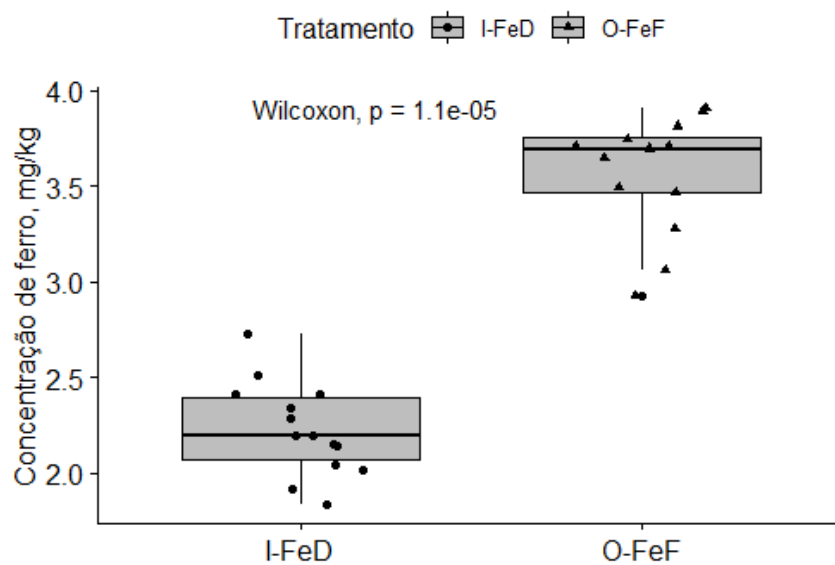
Aos sete dias não foi observado diferença entre os tratamentos para concentração de ferro sérica ( $P > 0,05$ ), sendo o I-FeD superior ao O-FeF, 175,48 x 143,56 mg/dL, respectivamente. Entretanto, aos 21 dias diferença foi observada ( $P < 0,05$ ) sendo os maiores valores de concentração de ferro sérica tenham sido encontrados para o I-FeD (136,59 x 63,49 mg/dL) quando comparado ao O-FeF.

Para contagem de reticulócitos não foi observado diferença aos sete dias ( $P > 0,05$ ) entre os tratamentos assim como aos 21 dias ( $P > 0,05$ ). Aos sete dias não foi observado diferença entre os tratamentos para ferritina sérica ( $P > 0,05$ ), embora aos 21 dias maiores valores tenham sido observados para o I-FeD (4,81 x 3,78 ng/mL) comparado ao O-FeF ( $P < 0,05$ ). Para saturação de transferrina, aos sete e aos 21 dias foram observadas diferenças ( $P < 0,05$ ), sendo aos sete dias o I-FeD comparado ao O-FeF apresentou média de 49,85 x 31,59% e aos 21 dias, 30,86 x 10,67%, respectivamente. Para capacidade total de ligação do ferro, aos sete e aos 21 dias foi observado diferença ( $P < 0,05$ ) sendo aos sete dias o O-FeF comparado ao I-FeD apresentou média de 465,69 x 376,39 ug/dL e aos 21 dias, 597,14 x 446,20 ug/dL, respectivamente.

### *3.3. Concentração de ferro nas fezes*

Na Figura 3 é possível observar a concentração de ferro excretado nas fezes de leitões suplementados com ferro dextrano injetável e fumarato ferroso oral. Foi observado diferença ( $P < 0,05$ ) entre os tratamentos na qual a concentração de ferro nas fezes foi maior em leitões submetidos ao O-FeF se comparado ao I-FeD, 4428,85 mg/Kg e 197,57 mg/kg, respectivamente. A escala apresentada na Figura 3 foi transformada para base logarítmica.





**Figura 3.** Concentração de ferro (mg/kg) nas fezes de leitões submetidos ao ferro dextrano injetável e fumarato ferroso oral

## 4. DISCUSSÃO

### 4.1. Desempenho produtivo

A administração de fontes de ferro submetidos a diferentes vias de aplicação não influenciaram o peso às 12 horas, 21 dias, ganho de peso diário (GPD), número de leitões desmamados e peso de leitegada no período. Ainda que os leitões até 28 dias de vida possuam mecanismos de absorção de ferro imaturos (Hansen et al., 2009), o organismo desencadeia estratégias para regularizar o quadro de deficiência de ferro, aumentando os níveis de eritrócitos e reticulócitos por exemplo, antes de interferir sobre a taxa de crescimento (Bhattarai e Nielsen, 2015b), conforme demonstrado nesse estudo.

Thanner e Gutzwiller (2017) avaliaram a redução de 200mg de ferro dextrano injetável para 100mg e verificaram que a mortalidade não diferiu ( $P > 0,05$ ) entre os grupos (10,9% x 11,0%, respectivamente). De modo semelhante, no presente estudo não foi verificada diferença ( $P > 0,05$ ) para mortalidade quando os leitões foram submetidos ao O-FeF e ao I-FeD, 5,62% x 4,52%, respectivamente. O tempo gasto com a absorção e disponibilização de produtos fornecidos via oral é maior se comparado a forma injetável (Stojanac et al., 2016) haja visto os valores elevados observados para a capacidade total de ligação do ferro no tratamento O-FeF. Entretanto, tanto o grupo que recebeu a pasta durante o aleitamento quanto o grupo que recebeu o ferro via injetável, tiveram a sobrevivência durante a lactação mantida. Segundo Valenzuela et al. (2016), o comportamento de leitões que recebem ferro dextrano via oral e injetável pode ser diferente de modo que, a administração de ferro via oral torna-os

inquietos, deslocando por mais tempo além de ficarem ofegantes, comportamentos que podem estar associados ao sabor metálico do ferro (Stevens et al., 2006). Porém, esse comportamento não foi observado visualmente nesse estudo, sugerindo que ambas as fontes e formas de administração não exerceram influência sobre o comportamento de leitões lactentes. O fato de não ter sido observado diferença ( $P>0,05$ ) sobre o número de leitões ao desmame, peso da leitegada e mortalidade, discordam de Stokar-Regenscheit et al. (2017), que justificaram a maior mortalidade encontrada, aproximadamente 10%, à presença de necrose na região fúngica do estômago provocada pelo excesso de ferro fornecido.

No presente estudo não foi observado diferença ( $P>0,05$ ) para as variáveis de desempenho na creche estudadas evidenciando que, ainda que a suplementação oral ou injetável, tenha influenciado em alguns parâmetros sanguíneos, o contato imediato com a dieta na creche restaura a homeostase do ferro no organismo sem influenciar o desempenho dos leitões (Svoboda et al., 2017). Williams et al. (2018) verificaram que aumentando a idade de suplementação de ferro dextrano injetável não foi observada diferença ( $P>0,05$ ) nos períodos estudados sobre o desempenho de leitões na fase de creche. O fato está relacionado com o provável uso de sais de ferro na dieta pós-desmame e, dessa forma, reestabelecendo e mantendo o desempenho subsequente. Do mesmo modo, o método de aplicação de ferro dextrano, seja intramuscular, subcutânea ou via oral não influenciou ( $P>0,05$ ) o GPD de leitões, apresentando-se em média 0,22, 0,21 e 0,24kg, respectivamente ao longo da lactação e 0,32, 0,30 e 0,33kg, respectivamente durante a fase de creche (Stojanac, et al., 2016).

#### *4.2. Parâmetros hematológicos*

O eritrócito desempenha o papel de assegurar a manutenção do estado funcional da hemoglobina e transporte de oxigênio. Essa manutenção é feita na medula óssea através da eritropoiese a partir da diferenciação celular. Após um ou dois dias o reticulócito perde o retículo e torna-se um eritrócito (Szabo e Bilkei, 2002). No presente estudo é possível observar aos sete dias um aumento dos eritrócitos quando os leitões foram submetidos ao tratamento O-FeF. No mesmo período não foi observada diferença para reticulócitos entre os tratamentos. Possivelmente, houve um desequilíbrio na eritropoiese o qual os leitões demandaram um número maior de eritrócitos para garantir que o *status* de hemoglobina na corrente sanguínea fosse mantido (Tabela 6), o que não foi observado aos 21 dias inclusive para reticulócitos, evidenciando que o equilíbrio desse processo foi reestabelecido ao longo do período.

De forma complementar, o VCM determina o tamanho médio dos eritrócitos e neste estudo pode-se verificar uma redução do VCM de sete a 21 dias em ambos os tratamentos, alcançando valores menores que 70fL (Svoboda e Drábek, 2002; Svoboda et al., 2017), reiterando a hipótese de desequilíbrio na produção de eritrócitos. O tamanho e a coloração da hemoglobina são determinados pela HCM que foi maior para o tratamento I-FeD se comparado ao O-FeF aos sete e 21 dias de idade. Notadamente, esse efeito também sofre influência da eritropoiese, principalmente no grupo O-FeF aos 21 dias com valor de 17,04pg, menor que o recomendado, isto é, superior a 19pg (Bhattarai e Nielsen, 2015a).

A CHCM tem a finalidade de verificar a quantidade de hemoglobina presente nos eritrócitos (Antonides et al., 2016), assim, no período de sete dias, leitões submetidos ao tratamento O-FeF possuem maiores quantidades de hemoglobina nos eritrócitos. Aos 21 dias essa situação se inverte onde leitões submetidos ao tratamento I-FeD apresentam maiores valores de CHCM. Nesse período o mesmo acontece com a hemoglobina indicando que houve interferência sobre a quantidade de hemoglobina utilizada. Esse fato está provavelmente relacionado com a disponibilidade de hemoglobina presente na corrente sanguínea na tentativa de reestabelecer o aporte dos leitões (Szudzik et al., 2018).

Quando há deficiência de ferro diversos parâmetros podem sofrer alterações, sobretudo o RDW um dos principais indicadores dessa deficiência. Assim, valores elevados de RDW implicam em alterações morfológicas dos eritrócitos. Não foi verificada alterações em ambos os tratamentos aos sete dias. Entretanto, aos 21 dias o maior valor foi obtido pelo grupo de leitões submetidos ao fornecimento de O-FeF, 27,83% x 21,92% demonstrando que houve variação no tamanho embora os valores observados estejam na faixa do ideal, 16-33% (Perri et al., 2016).

Pode-se dizer que a hemoglobina é um dos principais indicativos de deficiência de ferro em leitões. Muito embora o diagnóstico de anemia ferropriva não possa ser dado apenas com o valor de hemoglobina pois o ferro pode ser obtido a partir de outros compostos e outros processos podem ser inibidos antes da hemoglobina ser afetada (Ganz, 2013; Perri et al., 2016). Quando a concentração de hemoglobina se encontra abaixo de 9,0mg/dL é indicativo de anemia (Bhattarai e Nielsen, 2015a). Sendo assim, no presente estudo aos sete dias não foram observados indícios de anemia, evidenciando que ambas as fontes e vias de administração foram suficientes para a manutenção do teor de hemoglobina, haja visto que o teor de hematócrito também não foi influenciado. Ao fornecer o ferro dextrano na forma injetável aos 21 dias nota-se o aumento significativo de hemoglobina e hematócrito em leitões, 11,67 g/dL e 36,63%, respectivamente, se comparado ao fumarato ferroso oral, 8,84

g/dL e 29,23%, respectivamente. Há indícios que o O-FeF possibilitou o desenvolvimento de anemia nos leitões a partir do intervalo proposto por Bhattarai e Nielsen, 2015a e Kim et al., 2018. Entretanto, visualmente não foram verificados sinais clínicos indicativos de anemia, como letargia, pelagem áspera e esbranquiçada. Possivelmente, esse aumento pode ser explicado pelos mecanismos homeostáticos de regulação do ferro que os leitões possuem, que incluem circuitos homeostáticos complexos além de moléculas especializadas como a hepcidina, para regular os níveis de ferro e, conseqüentemente, da hemoglobina e hematócrito (Yu et al., 2000; Wang et al., 2014; Li et al., 2018). Este achado está de acordo com os resultados de Li et al. (2018) que utilizaram ferro-glicina e foram verificados valores de 9,02 g/dL e 34,06% para hemoglobina e hematócrito, respectivamente, em leitões lactentes o qual também não observaram sinais clínicos que caracterizassem a anemia.

A absorção do ferro no organismo é ajustada de acordo com a demanda do corpo. Esse ajuste pode ser observado através da capacidade total de ligação do ferro (CTLF) que indica quanto de ferro é capaz de circular na corrente sanguínea ligado à transferrina, principal transportador de ferro no sangue (Szudzik et al., 2018). Aos sete dias a CTLF quando fornecido o tratamento via oral à base de fumarato ferroso apresentou valores maiores se comparados ao ferro dextrano injetável, 465,69 x 376,39 ng/mL, respectivamente, assim como aos 21 dias, 597,14 x 446,20 ng/mL, respectivamente. Isso ocorre devido a saturação máxima do ferro que a transferrina sérica consegue combinar, podendo aumentar de acordo com o grau de anemia (Smith et al., 1984). Aos 21 dias os valores de hemoglobina para o tratamento O-FeF são inferiores a 9,0g/dL, indicativo de anemia, fundamentando a resposta observada para a CTLF. Diante disso, nota-se que o potencial de ligação do ferro no tratamento via oral é maior, independente do tempo, indicando que não há quantidade suficiente de ferro para absorção e posterior utilização ou armazenamento. A ausência de diferenças em parâmetros sanguíneos como hemoglobina, hematócrito e CTLF foi demonstrando por Sperling et al. (2018) em que aos 18 dias animais suplementados com ferro dextrano mantiveram níveis semelhantes nessas variáveis. Contudo se os animais não são suplementados com sais de ferro no período pós desmame, diferenças podem ser observadas entre as fontes empregadas.

A transferrina é uma glicoproteína produzida pelo fígado, responsável por transportar o ferro circulante e dessa forma, avalia o funcionamento do metabolismo com a finalidade de verificar a deficiência deste mineral (Rishi e Subramaniam, 2017). Aos sete dias o valor de transferrina sérica do I-FeD foi superior se comparado ao O-FeF, 49,85% x 31,59%, respectivamente e, comportamento semelhante foi observado aos 21 dias, 30,86% x 10,67%,

respectivamente. Tal fato pode ser explicado pela maior capacidade que o ferro injetável possui de ligar-se aos receptores de transferrina e, dessa forma, ser translocado conforme a demanda ou então ser armazenado.

O armazenamento do ferro no organismo dá-se sob a forma de ferritina, uma proteína produzida pelo fígado que tem a finalidade de verificar a falta ou excesso de ferro (Kim et al., 2018). Aos sete dias não foi observada diferença entre os tratamentos para ferritina sérica, indicando que independente da fonte ou via utilizada a estocagem de ferro foi realizada. Em contrapartida, aos 21 dias o uso de ferro injetável possibilitou níveis elevados de armazenamento do ferro. O fato de ter sido observado aumento do nível de ferritina para o I-FeD está relacionado com o maior teor de transferrina no mesmo período, indicando que, provavelmente, o ferro translocado foi armazenado sob a forma de ferritina no fígado. A síntese de receptores de transferrina e ferritina estão correlacionadas, assim quando há excesso de ferro é possível observar uma quantidade acentuada de ambas no plasma sanguíneo (Ganz, 2013). Contrariamente, Pu et al. (2018) não observaram diferença para a ferritina sérica e transferrina em diferentes idades quando os leitões foram suplementados com ferro dextrano.

O fato de os leitões possuírem baixa reserva de ferro ao nascimento, aproximadamente 50mg/dL (Almeida et al., 2016), implica no suprimento desse mineral por via dietética, leite materno ou suplementação parenteral ou oral. A suplementação, oral ou injetável assim como a fonte utilizada, manteve a homeostase do ferro aos sete dias. Entretanto, aos 21 dias nota-se baixa concentração de ferro sérico entre os tratamentos, 136,59mg/dL e 63,49mg/dL, injetável e oral, respectivamente. O menor valor obtido para o tratamento oral pode ser explicado pelo transportador de ferro divalente (DMT1) que quando a sua expressão proteica é reduzida, há inibição do transporte do ferro no intestino (Ma et al., 2017) e, conseqüentemente, reduz os níveis de ferro na circulação.

A contagem de reticulócitos refere-se à avaliação da atividade efetiva da eritropoiese medular que neste estudo, encontra-se adequada pois não foi observada influência dos tratamentos aos sete e aos 21 dias. Possivelmente, o equilíbrio existente entre a eritropoiese e a hemocaterese foi mantido não havendo a necessidade de reposição dos eritrócitos (Fang et al., 2013). Além disso, os suínos apresentam reticulócitos circulantes, independentemente de estarem ou não anêmicos (Svoboda e Dràbek, 2002; Valcárcel et al., 2018), sendo assim, caso haja alterações na contagem dos reticulócitos uma análise criteriosa deverá ser realizada para evitar que haja valores superestimados.

#### 4.3. Concentração de ferro nas fezes

A concentração de ferro nas fezes está relacionada com a eficiência de utilização do ferro pelo organismo. O fato de ter sido observado maior valor para o grupo de leitões suplementados com O-FeF se baseia no método de digestão e absorção no trato gastrointestinal e no seu aproveitamento conforme a necessidade, haja visto os níveis reduzidos de ferritina e transferrina sérica (Tabela 6). Além disso, a competição exercida por outros cátions pelo mesmo sítio de absorção do ferro pode ser causa da maior quantidade excretada nas fezes (Maes et al., 2011). O menor valor encontrado para o grupo I-FeD pode ser justificado pela forma de administração uma vez que o ferro presente na circulação será utilizado ou armazenado e, dificilmente, excretado em grande quantidade nas fezes, pois, provavelmente, o baixo valor encontrado refere-se ao material endógeno (Kim et al., 2018) e o ferro presente no leite não digerido pelos leitões.

## 5. CONCLUSÃO

A via de administração do ferro não influencia o desempenho de leitões nas fases de maternidade e de creche. Entretanto, a dinâmica dos parâmetros sanguíneos relacionados ao ferro foi influenciada quando utilizou-se as diferentes fontes de ferro estudadas.

## 6. Referências bibliográficas

- Almeida RF, Lopes EL, Nunes RC, Matos MPC, Pascoal LM, Freire RVC, Fiovaranti M CS. 2016. Diferentes fontes de ferro na prevenção da anemia ferropriva e no desempenho de leitões lactentes. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 68:1381-1389.
- Antonides A, Laarhoven S, Vanderstay FJ, Nordquist R. 2016. Non-anemic Iron Deficiency from Birth to Weaning Does Not Impair Growth or Memory in Piglets. *Front Behav Neurosci.* 10:1-12.
- AOAC, 2000. *Official Methods of Analysis*, 17th edition. Association of Official Analytical Chemists, Washington, DC, USA.
- Bhattarai S, Nielsen JP. 2015a. Early indicators of iron deficiency in large piglets at weaning. *J. Swine Health Prod.* 23:10-17.
- Bhattarai S, Nielsen JP. 2015b. Association between hematological status at weaning and weight gain weaning in piglets. *Livest. Sci.* 182:64-68.
- Fang CI, Zhuo Z, Fang SL, Yue M, Feng J. 2013. Iron sources on iron status and gene expression of iron related transporters in iron-deficient piglets. *Anim. Feed Sci. Technol.* 182:121-125.

- Framstadt T, Egeli AK, Blom AK, Sjaastad OV. 1997. Effects of iron in strongly anaemic piglets. Book of Abstracts of the Annual Meeting of the European Association for Animal Production, Vienna, Austria, 3:356.
- Ganz T. Systemic Iron Homeostasis. 2013. *Physiol Rev.* 93:1721-1741.
- Hansen SL, Trakooljul N, Spears JW, Liu HC. 2009. Age and dietary iron affect expression of genes involved in iron acquisition and homeostasis in young pig. *J. Nutr.* 40:215-236.
- Kim JC, Wilcock P, Bedford MR. 2018. Iron status of piglets and impact of phytase superdosing on iron physiology: A review. *Anim. Feed Sci. Technol.* 235:8-14.
- Li L, Wan D, Long C, Li G, Zhang Y, Wu X, Long, Y. 2018. Effects of iron status on expression of circadian clock genes and serum lipid metabolism in sucking piglets. *Biol. Rhythm. Res.* 1-9.
- Ma W, Lu J, Jiang S, Cai D, Pan S, Jia Y, Zhao R. 2017. Maternal protein restriction depresses the duodenal expression of iron transporters and serum iron level in male weaning piglets. *Br. J. Nutr.* 117:923-929.
- Maes D, Steyaert M, Vanderhaeghe C, López Rodríguez A, De Jong E, Del Pozo Sacristán R, Vangroenweghe F, Dewulf J. 2011. Comparison of oral versus parenteral iron supplementation on the health and productivity of piglets. *Vet. Rec.* 168:188-192.
- Marascuilo LA. 1966. Large-sample multiple comparisons. *Psychol Bull.* 65:280-90.
- National Research Council - NRC. 2012. Nutrient requirements of swine. National Academies Press, Washington, D.C.
- Patil SS, Khanwelkar CC, Patil SK, Thorat VM, Jadhav AS, Sontakke AV. 2013. Comparison of efficacy, tolerability, and cost of newer with conventional oral iron preparation. *Al Ameen J. Med. Sci.* 6:29-33.
- Perri AM, Friedship RM, Harding JCS, O'Sullivan TL. 2016. An investigation of iron deficiency and anemia in piglets and the effect of iron status at weaning on post-weaning performance. *J. Swine Health Prod.* 24:10-20.
- Pu Y, Shuhui L, Xiong H, Xiaofeng Z, Yizhen W, Huahua D. 2018. Iron Promotes Intestinal Development in Neonatal Piglets. *Nutrients.* 10:726-737.
- R Core Team. 2018. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
- Rishi G, Subramaniam VN. 2017. The relationship between systemic iron homeostasis and erythropoiesis. *Biosci. Rep.* 37:1-7.
- Smith JE, Moore K, Boyington D, Pollmann DS, Schoneweis D. 1984. Serum ferritin and total iron-binding capacity to estimate iron storage in pigs. *Vet Pathol.* 21:597-600.

- Sperling D, Freudenschuss B, Shrestha A, Hinney B, Karembe H, Joachim A. 2018. Comparative efficacy of two parenteral iron-containing preparations, iron gleptoferron and iron dextran, for the prevention of anaemia in suckling piglets. *Vet. Rec. Open.* 5:1-6.
- Stevens, D., Smith, R., Lawless, H., 2006. Multidimensional scaling of ferrous sulfate and basic tastes. *Physiol. Behav.* 87:272–279.
- Stokar-Regenscheit N, Sydlar T, Bčurgi E, Lippuner A, Naegeli H, Sidler X. 2017. Lethal gastric mucosal necrosis due to administration of oral ferrous bisglycinate chelate to suckling piglets. *J. Comp. Path.* 157:39-45.
- Stojanac N, Stevanevi O, Cincovi M, Beli B, Plavša N, Uroševi M. 2016. Effects of Iron Administration Method on Anemia Prevention and Production Performance of Piglets. *Acta Sci. Vet.* 44:1-8.
- Svoboda M, Drábek J. 2002. Effect of Oral Administration of Fe<sup>2+</sup>-Fumarate on Erythrocyte Profile and Growth Rate of Suckling Piglets. *Acta Vet. Brno.* 71:217-222.
- Svoboda M, Vaňhara J, Berlinská J. 2017. Parenteral iron administration in suckling piglets – a review. *Acta Vet. Brno.* 86:249-261.
- Szabo, P., Bilkei, G., 2002. Iron deficiency in outdoor pig production. *J. Vet. Med. A. Physiol. Pathol. Clin. Med.* 49:390–391.
- Szudzik M, Starzynski RR, Jonczy A, Mazgaj R, Lenartowicz M, Lipinski P. 2018. Iron Supplementation in Suckling Piglets: An Ostensibly Easy Therapy of Neonatal Iron Deficiency Anemia. *Pharma.* n.11:1-13.
- Thanner S, Gutzwiller A. 2017. Effects of a reduced dose of injected iron on health, iron status and growth of suckling piglets with access to iron enriched soil. *Band.* 2:123–127.
- Thrall MA, Weiser G, Alisson R, Campbel TW. 2012. *Veterinary and clinical chemistry.* 2nd ed. Oxford: Wiley-Blacwell; p. 762p.
- Valcárcel AMC, Graciá CM, Miró SM, Sánchez JM, Bermúdez AG, Asensi GD, Nicolás RL, Pascual MS. 2018. Iron bioavailability of four iron sources used to fortify infant cereals, using anemic weaning pigs as a model. *Eur. J. Nutr.* 1-12.
- Valenzuela, C., Lagos, G., Figueroa, J., Tadich, T. 2016. Behavior of suckling pigs supplemented with an encapsulated iron oral formula, *J Vet Behav.* 16:1-15.
- Wang J, Li D, Che L, Lin Y, Fang Z, Xu S, Wu D. 2014. Influence of organic iron complex on sow reproductive performance and iron status of nursing pigs. *Livest Sci.* 160:89-96.
- Williams H, Roubicek CD, Derouchey JM, Woodworth JC. 2018. Effects of the age of newborn pigs receiving an iron injection on suckling and subsequent nursery performance and blood criteria. *Swine Day.* 9:1-14.
- Yu, B, Huang WJ, Chiou WS., 2000. Bioavailability of iron from amino acid complex in weanling pigs. *Anim. Feed Sci. Technol.* 86:39–52.