

COBRE: DEFICIÊNCIA E INTOXICAÇÃO*

Introdução

Além das biomoléculas orgânicas, os tecidos animais também possuem elementos inorgânicos que fazem parte dos tecidos e se encontram na proporção de 2 a 5% do peso total dos animais. Entre esses elementos estão os minerais que possuem funções essenciais tanto na estrutura de tecidos e biomoléculas, como no próprio metabolismo animal, participando como co-fatores enzimáticos, ativação de ação hormonal, como responsáveis pela pressão osmótica e pelo equilíbrio ácido-básico. Os minerais podem ser divididos em macro e micro.

Os microelementos, ou também chamados elementos traços ou oligoelementos, estão presentes em quantidades pequenas no organismo e são expressos em mg/kg ou ppm (partes por milhão) de peso vivo. Nestes se incluem o cobre, zinco, selênio e cobalto. Resultados de estudos apresentados confirmam que as deficiências de microelementos em bovinos e ovinos mais comuns no Brasil são as de cobre e cobalto. As deficiências de zinco e selênio, e especialmente de manganês tem sido diagnosticadas em menor escala.

O cobre é um elemento químico de símbolo Cu (do latim *cuprum*), número atômico 29 e de massa atômica 63,6. A temperatura ambiente, o cobre encontra-se em estado sólido. Classificado como um metal de transição, pertence ao grupo 11 (1B) da Classificação Periódica dos Elementos. Ele participa de diversos processos no organismo, tais como a metabolização do ferro por enzimas, que são cobre-dependentes; a formação de elastina e do colágeno, que são proteínas presentes em várias partes do corpo como, por exemplo, nos vasos sanguíneos, produção de melanina, responsável pela pigmentação da pele, pelos e lã. Apesar de essencial, várias indústrias de misturas minerais retiram este elemento de seus produtos ou lançam outros produtos sem o cobre. Isto se deve a crença, ainda existente em algumas regiões, de que os ovinos não podem ingerir este elemento. Provavelmente este conceito surgiu e se popularizou após ovinos ingerirem formulações minerais para bovinos. Dietas bem balanceadas contendo quantidades adequadas deste elemento são de extrema importância para o sucesso de um sistema de produção ovino.

* Seminário apresentado pela aluna TATIANA AMARAL GUERRA na disciplina TRANSTORNOS METABÓLICOS DOS ANIMAIS DOMÉSTICOS, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no segundo semestre de 2008. Professor responsável pela disciplina: Félix H. D. González.

Presente em várias enzimas: como parte da citocromo-oxidase, enzima oxidase terminal na cadeia respiratória, que catalisa a redução de O₂ para água, passo essencial na respiração celular; lisil oxidase que catalisa a formação do colágeno e elastina; transporte de ferro necessário para a síntese de hemoglobina; superóxido dismutase que protege as células dos efeitos tóxicos no metabolismo do oxigênio. Por estar envolvido no mecanismo de oxidação, sua deficiência leva a transtornos no metabolismo oxidativo, podendo manifestar-se de múltiplas formas.

O cobre é transportado do fígado para os órgãos periféricos pela ceruloplasmina, que atua como armazenadora e transportadora para manter a homeostase desse elemento, que é o local de maior concentração desse mineral no organismo, diminuindo. Aproximadamente 90% do cobre no plasma de mamíferos está na forma de metaloproteínas como a ceruloplasmina, que o carrega para tecidos específicos. A ceruloplasmina (cobre mono amino oxidase, Cu-MAO) é uma fração alfa-2 globulina do sangue, em que cerca de 95% do cobre sérico encontra-se ligado. Para se detectar estados carenciais, comentam que a determinação de ceruloplasmina plasmática ou da enzima superperóxido dismutase dos eritrócitos possuem uma alta correlação com os níveis sanguíneos de cobre.

Na maioria das espécies, a taxa de absorção de cobre pelo intestino é baixa, sendo de 5-10% em adultos e de 15-30% em jovens. Essa taxa está regulada pela necessidade do organismo, pela forma química que está o elemento e pela quantidade de outros minerais que podem exercer efeitos antagônicos. O molibdênio é um importante fator na absorção do cobre, níveis a partir de 10 ppm de Mo no alimento causam interferência na absorção intestinal de cobre. A relação Cu/Mo ideal é de 6 -10 partes de cobre para 1 parte de molibdênio.

Intoxicação por cobre

Existe normalmente uma ampla diferença entre níveis deficientes e níveis tóxicos de cobre para mamíferos. A ingestão continuada de cobre em níveis acima das exigências dietéticas dos animais conduz a um acúmulo gradativo do elemento em vários tecidos, principalmente no fígado, e eventualmente leva à intoxicação. A capacidade de acumular cobre nos tecidos varia grandemente com as espécies animais e mesmo com as raças dentro de uma mesma espécie.

A ocorrência mais comum de intoxicação por cobre é em ovinos, quando estes animais ingerem misturas minerais destinadas a bovinos. Diferentemente dos bovinos, o limite tóxico para ovinos é baixo, o que gera uma faixa relativamente estreita entre a necessidade e a toxicidade. Os suplementos minerais de bovinos apresentam, de modo geral, entre 1200 e 2000 mg de cobre por kg de produto, bem acima dos suplementos para ovinos que apresentam em

média 400 mg/kg. A ingestão de produtos para bovinos por ovinos pode levar a um consumo de 30 a 60 mg/kg de matéria seca, que são valores bastante elevados para a espécie. Também, pode ocorrer não só pela administração incorreta ou exagera desse composto mineral e sim por outras causas, tais como o consumo de plantas hepatotóxicas, drogas antifúngicas, drogas antiparasitárias, substâncias usadas para a erradicação de caracóis, por poluição industrial e pela relação desbalanceada de cobre/molibdênio no solo e pastagens. A intoxicação por cobre pode ser classificada de duas formas: aguda e crônica.

Intoxicação aguda

A toxicose aguda por cobre, ocorre após a ingestão ou dosificação de concentrações exageradas de cobre (25 – 50 mg/kg). Atualmente, a toxicose aguda não é comum em medicina veterinária. As principais fontes são os líquidos para pedilúvios, fungicidas e algicidas a base de sulfato de cobre, os sais de cobre desses compostos agem como irritantes e oxidantes dos tecidos, causando necrose coagulativa da mucosa gastrointestinal. O diagnóstico é baseado no histórico de ingestão, nos sinais clínicos (náuseas, apatia, vômito, diarreia hemorrágica, choque e morte), nas lesões histopatológicas (gastroenterite grave, congestão e necrose hepática, renal e esplênica). Deve-se fazer o diagnóstico diferencial descartando intoxicações por arsênico, mercúrio ou selênio, além das gastroenterites infecciosas (salmonelose e parvovirose). O tratamento é inespecífico e orientado para controlar a desidratação, choque e lesões gastrointestinais.

Intoxicação crônica

A intoxicação crônica por cobre, possui na espécie ovina uma maior frequência dos casos sendo uma intoxicação de desenvolvimento lento, mas de aparecimento súbito, caracterizado por hemólise, anemia, icterícia e hemoglobinúria. É causada pelo acúmulo gradual de cobre no fígado e por uma súbita liberação no sangue.

A doença é mais comum em raças de corte, pois são animais mais vorazes e são freqüentemente estabulados, embora possa ocorrer em qualquer raça. Ovinos da raça Merino são os animais que apresentam maior resistência. No RS, a doença praticamente só ocorre em animais estabulados.

A absorção de cobre em ovinos como descrito anteriormente é regulada pela presença na dieta de alguns elementos, como o molibdênio, sulfato, ferro, zinco, etc. A presença destes elementos obstaculiza a absorção de cobre em excesso, fazendo com que ocorra a intoxicação

até com níveis normais de cobre na pastagem. As necessidades diárias de cobre em ovino situam-se entre 4 a 6 mg/kg e as de molibdênio entre 0,3 a 0,5 mg/kg. Os casos de intoxicação ocorrem quando há um acúmulo de cobre, principalmente no fígado, devido a absorção excessiva deste elemento pelo período de meses até um ano. Esse acúmulo de cobre pode ser primário ou secundário:

- Primário: Ocorre pela ingestão excessiva de cobre – por exemplo: animais de cabanha alimentados com concentrados contendo excesso de cobre (sulfato de cobre, óxido de cobre, cloreto de cobre) com mais de 10mg/Kg ou que pastoreiam em locais com o solo contaminado pela indústria ou por adubagem incorreta;
- Secundário: Pela ingestão de pastagem com quantidades normais de cobre, mas que são pobres em molibdênio, sulfato, zinco, etc. Por exemplo: Trevo subterrâneo, ou pela ingestão de plantas que causam danos hepáticos (*Senecio spp*, *Echium plantagineum* e *Heliotropum europaeu*).

O acúmulo de cobre ocorre na mitocôndria e nos lisossomos hepáticos causando lesões progressivas nas organelas dos hepatócitos, degeneração ou necrose. A crise hemolítica aguda ocorre em situações onde os animais que sofrem algum tipo de estresse fisiológico como viagens, confinamento, exposições, baixa na imunidade, fome. O excesso de cobre leva a uma oxidação na membrana do eritrócito, que fragilizado facilita a hemólise, a oxidação da hemoglobina pelo cobre, forma a meta-hemoglobina (não transportadora de O₂) agravando ainda mais a crise hemolítica aguda.

Os sinais clínicos clássicos são dispnéia intensa causada pela falha da oxigenação devido a hemólise, icterícia pela liberação de bilirrubina e hemoglobunúria. As lesões *post mortem* incluem-se: fígado icterico, esplenomegalia, rins escuros na necropsia e necrose e vacuolização de hepatócito, fibrose periportal, necrose tubular renal na histopatologia.

O diagnóstico é feito pelo histórico de alimentação com concentrados ou pastoreio em áreas com solo contaminado, pelos sintomas clínicos e confirmados pelo diagnóstico laboratorial que revelam: altos níveis de bilirrubina e hemoglobina, enzimas hepáticas extremamente aumentadas (estudos confirmaram um aumento na AST precocemente de 3 a 6 semanas antes da crise hemolítica, podendo ser um bom indicador para controle do rebanho). Se dosados, os níveis de cobre no sangue estarão acima de 1,5 ppm (ref.: 0,8 a 1,2 ppm). Deve-se diferenciar das doenças infecciosas (leptospirose, babesiose, anaplasmosse) e das intoxicações por plantas (cebola) e drogas (anti-helmínticos). O tratamento baseia-se na administração de tetratiomolibdato de amônia (1,7 – 3,4 mg/dia IV ou SC) alternando os dias e na utilização do quelante de cobre, a D-penicilamina (50 mg/kg via oral por 6 dias).

A intoxicação por cobre, possui uma alta mortalidade entre os animais afetados (24 a 48 h do início dos sinais clínicos), deve-se dar ênfase na prevenção desse acúmulo de cobre nos animais onde as rações devem ser manter no máximo a relação 6:1 de Cu/Mo, a adição de molibdato as rações ovinas (2 – 4 ppm), é uma das medidas preventivas mais eficazes, embora não haja normas regulatórias federais para a adição de molibdênio a dieta.

Em cães foi descrita uma síndrome onde ocorriam o acúmulo crônico de cobre hepático, comum em cães das raças Bedlington, West Highland, Pinschers e Dobermans. Esse acúmulo crônico é hereditário, uma característica autossomal recessiva. A doença normalmente aparece dos 2 aos 6 anos de idade. O cobre acumula-se nos lisossomos hepáticos até esgotar sua capacidade de armazenamento, a partir disso ocorre inflamação e necrose.

Animais jovens podem apresentar sinais de uma síndrome aguda como vômito, anorexia, fraqueza e desidratação. Já os animais adultos além desses sintomas apresentam icterícia, ascite e podendo apresentar encefalopatia hepática. As crises hemolíticas não foram relatadas. As enzimas hepáticas freqüentemente estão aumentadas, além da bilirrubina. Lesões *post mortem* são caracterizadas por hepatomegalia na necropsia; necrose, inflamação de hepatócito e presença de cobre nas células na análise histopatológica. Para o controle a quelação do cobre com D-penicilamina (10 -15 mg/kg via oral) pode ser instituída para a vida toda, o ácido ascórbico (500- 1000 mg/dia) aumenta a excreção de cobre e o uso de corticosteróides (0,5 – 1,0 mg/dia) podem ser utilizados para estabilizar as membranas lisossomais hepáticas. Os níveis de cobre na dieta devem obedecer a rígido controle (5 – 10 ppm), rações comerciais que possuem baixos teores de cobre devem ser utilizadas.

Deficiência de cobre

A deficiência de cobre pode ser tanto ou mais danosa ao bolso do produtor quanto a intoxicação por este elemento, como na intoxicação a maior espécie envolvida é a ovina. Muitas vezes esta deficiência causa prejuízos imperceptíveis ao, nos casos em que são percebidos, raramente consegue-se determinar sua causa. Já os prejuízos pela intoxicação são mais evidentes, pois muitas vezes há alguma sintomatologia clínica e, não raramente, o animal vem à óbito, fazendo com que e as providências sejam tomadas de imediato.

O cobre como descrito anteriormente, faz parte de diversas reações no organismo, é componente fundamental de diversas enzimas e de vários tecidos. Por isso, a sua deficiência levará a diversas síndromes e prejuízos ao animal.

As principais manifestações de deficiência de cobre incluem anemia microcítica e hipocrômica, devido a redução do volume corpuscular e concentração de hemoglobina, diarreia, desordens ósseas (devido a falha dos osteoblastos), nervosas (desmielinização), cardiovasculares (falha na oxidação do tecido cardíaco), falhas reprodutivas, perda na pigmentação da pele, e falha na queratinização dos pêlos e lã. A hipocuprose em ovinos pode causar fragilidade e perda da ondulação da lã ou despigmentação da lã preta, alterações congênitas ou adquiridas da mielina (ataxia enzoótica), osteoporose, anemia e redução do crescimento. Em bovinos, diversos quadros clínicos são observados na hipocuprose, podendo ocorrer menor desenvolvimento corporal e baixo desempenho reprodutivo, anemia, osteoporose, alterações da pigmentação dos pêlos e diarreia.

Alguns autores comprovaram que a mortalidade perinatal de cordeiros, provocada por bactérias como *Escherichia coli* e *Pasteurella haemolytica*, pode ser reduzida com a suplementação correta de misturas minerais com cobre para as ovelhas antes do parto. Isto porque o cobre participa, dentre outras, da enzima lactotransferrina, que tem ação bacteriostática através do seqüestro de ferro das bactérias, inibindo seu desenvolvimento no leite e transmissão ao cordeiro. A deficiência por cobre também reduz o número de neutrófilos circulantes, pois tem ação reconhecida, mesmo que ainda não tão bem esclarecida, sobre o sistema imunológico. Um dos mais graves prejuízos ocorridos por essa deficiência é a ataxia enzoótica, pois leva a mortalidade dos cordeiros, conseqüentemente a prejuízos na produção.

Ataxia enzoótica

É uma doença metabólica de cordeiros caracterizada clinicamente por incoordenação motora progressiva do trem posterior e patologicamente por um deficiente desenvolvimento do Sistema Nervoso Central.

A taxa de absorção intestinal do cobre, como já mencionado, pode variar entre raças de ovinos, assim como entre linhagens de uma mesma raça. A doença ocorre com mais frequência em linhagens com absorção deficiente de cobre quando submetidas a regimes alimentares deficientes deste elemento. Estudos mostraram que a raça de ovinos cara negra escocesa são mais suscetíveis a doença, pois sua capacidade de absorver o cobre é 50% inferior ao da raça Welsh Mountain. No Brasil, casos de ataxia enzoótica são raros, mas a deficiência de cobre em bovinos tem sido registrada em áreas litorâneas do RS, SC, RJ e ES, assim como em várias áreas do Mato Grosso, Piauí e Amapá. Em outros países, a doença é mais prevalente em cordeiros de até três meses de idade, ocorrendo com maior frequência entre duas a quatro semanas de idade.

A causa da ataxia enzoótica é uma deficiência de cobre metabolizável na ovelha prenhe. Essa deficiência pode ser primária, em solos pobres desse elemento, ou secundária que ocorre em solos ricos em molibdênio, enxofre ou cádmio, os quais obstaculizam a absorção do cobre. O cobre é um elemento com múltiplas funções metabólicas estando envolvido na síntese de mielina, a perda da atividade da citocromo-oxidase leva a redução na síntese de fosfolipídeos pelas mitocôndrias e conseqüente falha na mielinização dos neurônios. Dois neurotransmissores também foram detectados como diminuídos no organismo (norepinefrina e dopamina).

Na forma congênita da doença, a substância branca progressivamente se gelatiniza e liquefaz-se deixando cavidades. Em formas mais tardias a degeneração se limita a alguns neurônios do cérebro e medula. Estas lesões são irreversíveis, mesmo em cordeiros suplementados com cobre, levando-os a paraplegia permanente. A morte, logo após o nascimento, provavelmente ocorre por parada respiratória.

As ovelhas mostram despigmentação da lã e anemia, os cordeiros inicialmente apresentam paralisia flácida dos membros posteriores, progredindo para os anteriores. O curso é de alguns dias até semanas, a morbidade é de 90% e a mortalidade é igualmente alta.

O diagnóstico é baseado no histórico, nos sintomas de incoordenação do trem posterior nos cordeiros, despigmentação da lã nas ovelhas e concluindo-se com a dosagem de cobre no sangue baixa. As lesões encontradas a necropsia são de degeneração gelatinosa com cavidades na substância branca do cérebro. Histopatologicamente observa-se amielinização do tecido nervoso, e o material de eleição para remessa ao laboratório seria o cérebro em formol a 10%.

A análise do solo e da pastagem contribui para a confirmação diagnóstica. O diagnóstico diferencial deverá considerar a Doença da Fronteira, causada por um vírus que também causa desmielinização dos neurônios. A infecção pré-natal pelo vírus da língua azul que também leva ao nascimento de cordeiros fracos. Todas essas doenças se dosadas as taxas de cobre apresentarão níveis normais.

Para se controlar essa enfermidade algumas medidas preventivas podem ser tomadas, como o mapeamento de áreas solo deficientes em minerais, determinar melhores raças e linhagens com melhor absorção de cobre; prevenir parasitismo crônico, pois isso afeta absorção intestinal, ovelhas que estão em gestação, administrar sulfato de cobre 1 g/30 mL de água, 2 a 3 vezes com 3 semanas de intervalo nas aplicações. E sempre que possível utilizar a correção do solo, mas sempre cautelosamente para evitar a intoxicação.

Referências bibliográficas

- BANG, K.S.; FAMINTON, A.S.; SYKES, A.R. Effect of copper oxide wire particle treatment on establishment of major gastrointestinal nematodes in lambs. **Research in Veterinary Science**, v.49, 1990, p.132-137.
- CERONE, S.; SANSINANEIA, A.; STREITENBERGER, S. et al. Bovine neutrophil functionality in molybdenum-induced copper deficiency. **Nutrition Research**, v.18, 1998 p.557-566.
- EMBRAPA. Comunicado técnico, COT n° 14, dez 1982. **Embrapa Gado de Corte**. Campo Grande/MS.
- GONÇALVES, I.G.; ECHEVARRIA, F.A.M. Cobre no controle da verminose gastrintestinal em ovinos **Ciência Rural**, Santa Maria, v.34, n.1, 2004, p.183-188.
- GONZÁLEZ, F.H.; SILVA, S.C. **Introdução à Bioquímica Clínica Veterinária**. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2003, 198p.
- McDONALD, P.; EDWARDS R.A.; GREENHALGH, J.F.D. et al. **Animal nutrition**. 6th ed. Pearson: Edinburgh, 2002. 693p.
- McDOWELL, L.R. **Minerals in animal and human nutrition**. San Diego: Academic Press, 1992. 524p.
- MOLLERKE, R. O. ; RIBEIRO, L. A. O. Aspectos epidemiológicos da intoxicação crônica por cobre em ovinos preparados para exposição. **Veterinária em Foco**, v. 2, n.2, p. 183- 192.
- NUNES, I., J. **Nutrição Animal Básica**. FEP-MVZ editora. Belo Horizonte – MG, 1998. 388p.
- ORTOLANI, E.L. Macro e microelementos. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária**, 2002. p.641-651.
- OSWEILER, G. D. **Toxicologia Veterinária**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1998, p. 212-215.