

INTOXICAÇÃO POR COBRE: ETIOPATOGENIA E TRATAMENTO*

Introdução

Cobre (Cu) é um microelemento essencial para muitos processos biológicos de plantas e animais. Ele serve como um cofator ou grupo prostético na função de várias enzimas, e é responsável por influenciar expressão de alguns genes. Está diretamente ligado a formação da hemoglobina juntamente com o Fe, participa da mobilização e absorção deste mineral. Este elemento atua na maturação da hemácia, funcionamento do sistema enzimático, participa na formação do tecido ósseo e conjuntivo, formação do sistema imunológico (importante para a integridade do sistema nervoso central e da musculatura cardíaca).

Este microelemento apresenta-se distribuído por todo organismo, estando principalmente sob a forma de metaloproteose (funciona com enzima). Por volta de 90% do cobre circulante apresentam-se ligado a uma proteína (ceruloplasmina) que parece estar envolvida também na mobilização do Fe.

Cobre: elemento essencial x toxicidade

O cobre é um microelemento essencial, porém quando o animal ingere ou armazena no fígado uma quantidade acima das suas necessidades nutricionais, pode tornar-se tóxico para o animal. A toxicidade do cobre depende de vários fatores, como por exemplo: espécie, raça, tipo de aptidão, etc. Na Tabela 1, podem-se observar os teores máximos toleráveis de cobre presentes dieta (ppm/kg de matéria seca) nas várias espécies. Observa-se que a ovina é a espécie que apresenta uma menor tolerância ao cobre, em torno de 15 ppm.

Depois da ovina, as espécies mais susceptíveis à intoxicação por cobre são a canina, bovina e suína. Dentre as raças ovinas, as mais susceptíveis são Texel, Suffolk e Ile-de-France. As raças Romney Marsh e Corriedale, apresentam uma susceptibilidade intermediária e as raças com menor susceptibilidade a intoxicação por cobre são Santa Inês e Merino. Com relação à aptidão, os ovinos com aptidão para corte são mais predisponentes à intoxicação do que ovinos com

* Wrencke, D. Cobre: etiopatogênese e tratamento. Seminário apresentado na disciplina Transtornos Metabólicos dos Animais Domésticos, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2014. 8 p.

aptidão para a produção de lã. Os ovinos de corte absorvem e retêm mais cobre no seu organismo apresentando uma menor necessidade deste elemento, enquanto que os ovinos com aptidão para lã utilizam parte do cobre absorvido para a síntese dos folículos pilosos. Na espécie canina, as raças Dobermann, Bedlington Terrier e Labrador Retriever sofrem a intoxicação por interação entre a susceptibilidade genética e a exposição ao cobre. No caso da Raça Bedlington a intoxicação por cobre é causada por uma mutação no gene COMMD1 através da deleção ou eliminação cromossômica que ocorre no éxon 2 desse gene que está envolvido no metabolismo do cobre.

Tabela 1. Teores máximos toleráveis de cobre na dieta (ppm/kg de matéria seca) nas varias espécies (Ferreira et. al., 2002).

Espécie	Teores de cobre (ppm)
Aves	1.100
Rato, Homem	1.000
Pôneis	800
Equídeos	500
Bovinos adultos	400
Suínos	350
Caprinos	125
Gatos	50
Cães	35
Ovinos	15

Formas de intoxicação por cobre

A intoxicação por cobre pode ocorrer nas seguintes situações:

- Uso de aditivos alimentares: como é o caso da utilização de óxido de cobre e sulfato de cobre, que contém altos níveis de cobre em sua composição.
- Muitas vezes produtores e técnicos realizam um manejo alimentar para ovinos igual ao que é realizado para os bovinos. Nesse caso, os alimentos e as misturas de minerais utilizados para bovinos contêm elevados teores de cobre que está muito acima das necessidades de cobre dos ovinos, o que acaba sendo tóxico.
- Fertilização de plantas e solos com esterco de suínos ou cama de aves, os quais têm altos níveis de cobre.
- Muitos produtores pulverizam seu pomar com defensivos agrícolas que contém níveis muito altos de cobre, com, por exemplo, a calda bordalesa. Neste caso quando o produtor tem também ovinos em sua propriedade, ao realizar a aplicação da calda

bordalesa no seu pomar, o produtor acaba disponibilizando uma fonte tóxica para os animais presente em sua propriedade.

- Utilização de pedilúvios com soluções a base de cobre nos quais os animais ficam muito tempo sem ingerir água e acabam ingerido a solução.

Tipos de intoxicação por cobre

A intoxicação por cobre pode ser de dois tipos, aguda ou crônica. A intoxicação crônica é caracterizada por duas fases, subclínica e aguda. Na fase subclínica, ocorre o acúmulo de cobre no fígado por semanas ou meses. Na fase aguda, ocorre a liberação do cobre acumulado no fígado para a corrente sanguínea, causando hemólise e anemia.

A intoxicação crônica por cobre pode ser primária ou secundária. A intoxicação crônica primária é causada pela ingestão de elevados níveis de cobre, sendo através da alimentação ou via parenteral. Na intoxicação crônica secundária, pode ocorrer a intoxicação crônica fitógena, onde se tem a ingestão normal de cobre pelo animal, porém ocorre o acúmulo de cobre no fígado em consequência da ingestão de pastagem com baixo teor de molibdênio (Mo).

Pode ocorrer ainda intoxicação crônica hepatógena, onde o cobre é ingerido em quantidades normais, mas ocorre o acúmulo em consequência de lesões hepáticas causadas por plantas tóxicas. Para que ocorra a intoxicação por cobre o animal deve ingerir uma quantidade de cobre acima de 150 ppm.

Fontes dietéticas x elementos antagonistas na dieta

As fontes dietéticas e os elementos antagonistas presentes na dieta podem interferir na absorção do cobre, podendo levar a uma maior ou menor absorção no organismo do animal. A adição de ácido ascórbico na dieta reduz a absorção de cobre, por promover a redução de Cu^{+2} (íon cúprico) para Cu^+ (íon cuproso), que é uma forma indisponível de cobre. O processo de fenação aumenta a disponibilidade do cobre, pois na forragem original, o cobre se encontra na forma metálica e durante o processo de fenação, parte do cobre se liga a uma proteína, tornando-se disponível. Em ruminantes, Mo e S podem se ligar dentro do rúmen, formando compostos denominados de tiomolibdatos, os quais podem se ligar fortemente ao cobre, tornando-o indisponível para absorção.

Algumas particularidades existem no requerimento de cobre em ovinos. Os requerimentos dependem da concentração de Mo, S e Fe, tipo de alimento utilizado e raça. O requerimento nos ovinos é em torno de 7 a 11 ppm. Quando se utilizam dietas ricas em concentrado e feno, o requerimento é de 4 ppm para raças mais susceptíveis, ou quando as dietas são mais ricas em Mo os requerimentos são 22 ppm para raças mais resistentes.

Metabolismo do cobre

O cobre é absorvido na sua forma divalente e armazenado no fígado, podendo ter três destinos diferentes, dependendo do seu status orgânico. No tecido hepático, o cobre se liga a uma metaloproteína conhecida como ceruloplasmina, sendo transportado para o organismo do animal. Quando se tem elevadas quantidades de cobre, ele se acumula no interior dos hepatócitos, nas diferentes organelas (núcleo, mitocôndria, microssoma, lisossomos). Em situações de acúmulo exagerado de cobre, ocorre um aumento do número de lisossomos nos hepatócitos. A bile é a principal via de excreção ou eliminação de cobre. Mas para que ocorra a eliminação do cobre armazenado no fígado, é necessário que seja complexado (ligado) com a metalotioneína hepática para ser excretado. Dentre os animais, os ovinos são os que têm a menor capacidade de ligação do cobre com a metalotioneína sintetizada no fígado, motivo pelo qual esta espécie é a mais susceptível à intoxicação por cobre.

Patogenia

Quando o cobre é ingerido em elevadas quantidades, pode passar para o abomaso e intestinos na sua forma ionizável e causar intoxicação aguda. Essa forma ionizável é irritante e oxidante dos tecidos do trato gastrointestinal, levando ao aparecimento de úlceras e erosões (Figura 2E) que podem acarretar em gastroenterite e hemorragias graves. O cobre quando absorvido em elevadas quantidades pode causar lesões hepáticas e em menor escala, anemia hemolítica e nefrose.

A patogenia da intoxicação crônica possui três fases: pré-hemolítica, hemolítica e pós-hemolítica. Na fase pré-hemolítica, ocorre o acúmulo gradativo de cobre no fígado e rins, sem provocar sintomas visíveis. Os sintomas podem aparecer por volta dos últimos 10 dias desta fase, porém esse período pode variar de um mês a dois anos. Quando o cobre satura no fígado, o mesmo torna-se livre dentro do hepatócito, levando o mesmo a sofrer necrose. Esse processo é

sinalizado pela liberação das enzimas hepáticas (GGT, AST, SDH), sendo que essa liberação ocorre três semanas antes da crise hemolítica. Nesta fase pode ocorrer ainda, liberação súbita de cobre livre, lisozimas e outros compostos na corrente sanguínea.

Na fase hemolítica, o cobre livre penetra no interior da hemácia e combina-se com a glutatona, oxidando-a. Pode ocorrer a interação do cobre livre com os radicais livres da hemoglobina, liberando radicais livres. O cobre livre, quando entra em contato com as hemácias velhas, inibe a síntese de glutatona, provocando lesões nas hemácias e ocorre liberação de cobre e radicais livres na corrente sanguínea. Nesta fase pode ocorrer quadros de meta-hemoglobinemia, que ocorre quando o cobre que está presente no interior da hemácia, provoca a oxidação do Fe e, como consequência, uma incapacidade da hemoglobina carrear o oxigênio. Este processo pode atingir até 35% das hemácias. O cobre livre pode provocar também modificações oxidativas na hemoglobina, provocando o aparecimento dos corpúsculos de Heinz, levando essas hemácias a serem retiradas da corrente sanguínea e destruídas como se fossem defeituosas. Com isso, pode-se ter a redução de 70% das hemácias circulantes, provocando anemia. A hemoglobina livre aumenta a produção de bilirrubina, que se acumula nos tecidos, levando a um quadro de icterícia (Figura 1C).

Na fase pós-hemolítica, pode ocorrer a morte ou sobrevivência do animal. Quando se tem a sobrevivência do animal, a recuperação é lenta com redução dos quadros de hemoglobinúria, icterícia e anemia.

Sinais clínicos e achados de necropsia

Os sinais clínicos observados decorrentes da intoxicação por cobre são: anorexia, sede, depressão, isolamento do rebanho, sonolência, fezes líquidas e escuras, entre outros (Figura 1). Na necropsia, o animal intoxicado por cobre pode ter acúmulo de líquidos na cavidade abdominal, fígado congesto, fígado com tamanho aumentado e coloração amarela, rins dilatados com coloração escura, entre outros achados (Figura 2).

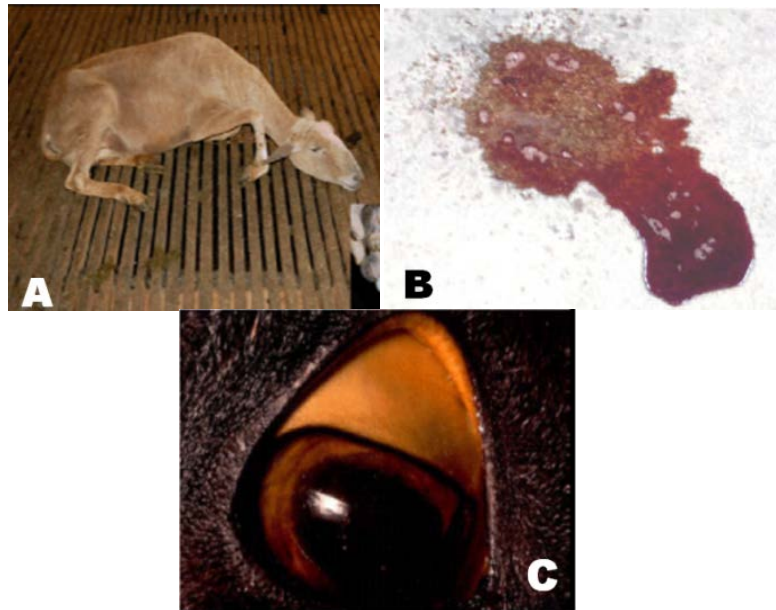


Figura 1. Sinais clínicos observados em animais intoxicados por cobre. A: depressão; B: fezes líquidas e escuras; C: icterícia (Miquel et al., 2013; Castro et al., 2007).

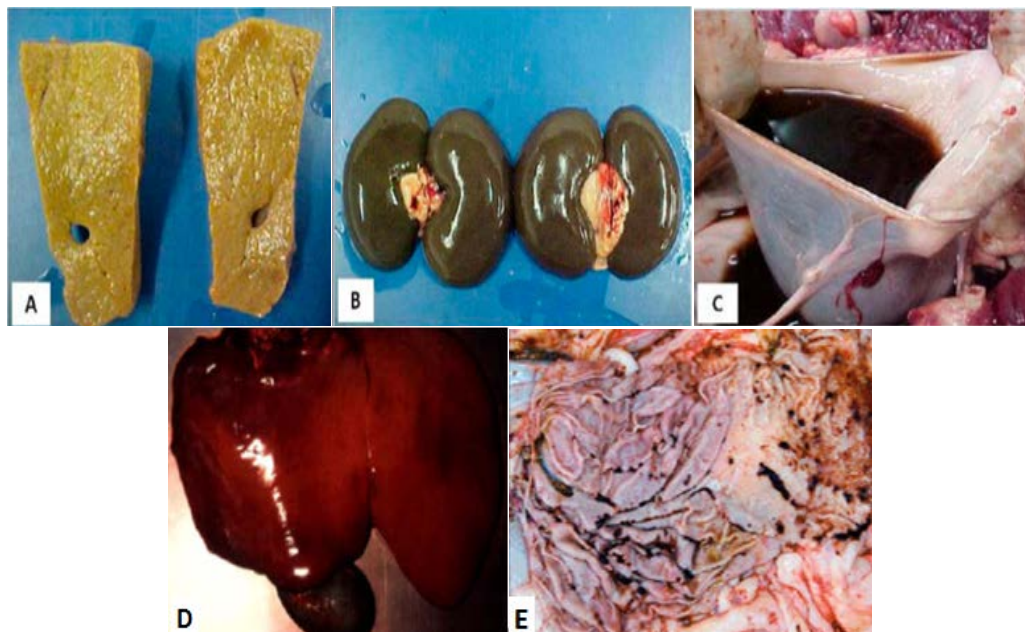


Figura 2. Achados de necropsia em animais intoxicados por cobre. A: Fígado de cor amarelada; B: Rins dilatados com coloração escura; C: Cavidade abdominal com líquidos; D: Fígado congesto; E: Erosões e úlceras na mucosa do trato gastrointestinal (Miquel et al., 2013; Castro et al., 2007).

Tratamento

Na literatura podem ser encontrados alguns tratamentos para a intoxicação por cobre, podendo ser feita a administração de D-penicilamina-via oral ou parental. Recomenda-se a administração de 50 a 100 mg de molibdato de amônia e 1 g de sulfato de sódio por 10 dias, via oral. Recomenda-se ainda três doses de tetratiomobdato de amônia via subcutânea em dias alternados, com o objetivo de reduzir os níveis hepáticos de cobre. Em situações onde são utilizadas rações com níveis de cobre maior de 10 mg/kg de cobre, se preconiza a adição de Mo até 7,7 mg/kg. Para evitar a intoxicação fitógena recomenda-se a fertilização com 70 kg/ha de uma fonte de molibdênio.

Referências

- CASTRO, M. B.; CHARDUL, L.A.L.; SZABÓ, M. P. J. Copper toxicosis in sheep fed dairy cattle ration in São Paulo, Brazil. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.59, n.1, p.246-249, 2007.
- CORRÊA, M. N.; GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. Transtornos Metabólicos nos Animais Domésticos. Pelotas: Ed. Universitária, 2010. 364p.
- FERREIRA, M. B.; ANTONELLI, A. C.; ORTOLANI, E.L. Intoxicação por cobre, selênio, zinco e cloreto de sódio. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. *Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária*, 2002. p.665-679.
- FIETEN, H.; PENNING, L. C.; LEEGWATER, P. A. J.; ROTHUIZEN. New canine models of copper toxicosis: diagnosis, treatment and genetics. *Annals of the New York Academy of Science*. N. 1314, p. 42-48, 2014.
- GONZÁLEZ, F.H.; SILVA, S.C. *Introdução à Bioquímica Clínica Veterinária*. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2003, 198p.
- GRECCO, F.B., ESTIMA-SILVA, P.; MARCOLONGO, P. C.; SOARES M.P.; RAFI M.B.; SCHILD A.L. Intoxicação experimental aguda por *Senecio brasiliensis* em ovinos e indução de resistência à intoxicação. *Pesquisa Veterinária Brasileira* n.32, v.9, p. 912-916, 2012.
- HEADLEY, S. A.; REIS, A. C. F.; NAKAGAWA, T. L. D. R. N.; BRACARENSE, A. P. F. R. L. Intoxicação crônica por cobre em ovinos no norte do Paraná, Brasil: relato de caso. *Semina: Ciências Agrárias, Londrina*, v. 29, n. 1, p. 179-184, 2008.
- LEMOES, R. A. A.; RANGEL, J. M. R.; OSÓRIO, A. L. A. R.; MORAES, S. S.; NAKAZATO, L. S. S. C.; MARTINS, S. Alterações clínicas, patológicas e laboratoriais na intoxicação crônica por cobre em ovinos. *Ciência Rural*, Santa Maria, v. 27, n. 3, 1997.
- MIGUEL, M. P.; SOUZA, M. A.; CUNHA, P. H. J.; COSTA, G. L.; ABUD, L. J. Intoxicação crônica por cobre em ovinos: conduta para o diagnóstico conclusivo. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec*, v. 65, n.2, pg 364-368, 2013.
- MINERVINO, A. H. H.; JÚNIOR, R. A. B.; FERREIRA, R. N. F.; SAUT, J. P. E.; JÚNIOR, E. B. S. M.; RODRIGUES, F. A. M. L.; NAKAGAWA, T. L. D. R.; HEADLEY, S. A.; ORTOLANI, E. L. Intoxicação cúprica acumulativa em búfalos. *Semina: Ciências Agrárias, Londrina*, v. 30, n. 2, p. 407-416, abr./jun. 2009.
- MCDONALD, P.; EDWARDS R.A.; GREENHALGH, J.F.D. et al. *Animal nutrition*. 6th ed. Pearson: Edinburgh, 2002. 693p.

- ORTOLANI, E. L.; MACHADO, C. H.; MINERVINO, A. H. H.; BARRÊTO-JÚNIOR, R. A.; CLARA SATSUKI MORI, C. S.; HEADLEY, S. A. Avaliação clínica e hemogasométrica de ovinos com intoxicação cúprica acumulativa. *Semina: Ciências Agrárias*, Londrina, v. 32, n. 3, p. 1123-1132, 2011.
- PANDIT, A. N.; BHAVE, S. A. Copper metabolic defects and liver disease: Environmental aspects. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 17, p. 403-407, 2002.
- RIBEIRO, L. A. O.; RODRIGUES, N. C.; SMIDERLE, W. A. Intoxicação crônica por cobre em ovelhas pastoreadas em pomar de videiras adubado com cama aviária. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.*, São Paulo, v. 44, n. 3, p. 208-211, 2007.
- RISSI, D.R.; PIEREZAN, F.; OLIVEIRA FILHO, J.C.; FIGHERA, R.A.; IRIGOYEN, L.F.; KOMMERS, G.D.; BARROS, C.S.L. Doenças de ovinos da região Central do Rio Grande do Sul: 361 casos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, n. 30, v.1, p.21-28, 2010.
- RIET-CORREA F.; SCHILD A.L.; LEMOS R.A.; BORGES J.R.J. Doenças de Ruminantes e Equídeos. Vol. 2, 3ª ed, Pallotti: Santa Maria, 2007.
- SANTOS, J.C.A.; RIET-CORREA, F.; SIMÕES, S.V.D.; BARROS, C.S.L. Patogênese, sinais clínicos e patologia das doenças causadas por plantas hepatotóxicas em ruminantes e eqüinos no Brasil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.28, pp 1-14, 2008.