



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
ESCOLA DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
DEPARTAMENTO DE ANATOMIA, PATOLOGIA E CLÍNICAS VETERINÁRIAS**

JOAQUIM BENEDITO DA SILVA NETO

HIPOCUPROSE EM PEQUENOS RUMINANTES

SALVADOR, BA
2014

JOAQUIM BENEDITO DA SILVA NETO

HIPOCUPROSE EM PEQUENOS RUMINANTES

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do grau de Médico Veterinário.

Orientadora: Prof. Dra. Karina Medici Madureira

Salvador
Semestre 2 / 2014

JOAQUIM BENEDITO DA SILVA NETO

HIPOCUPROSE EM PEQUENOS RUMINANTES

DECLARAÇÃO DE ISENÇÃO DE RESPONSABILIDADE

Declaro, para todos os fins de direito e que se fizerem necessários, que isento completamente a Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal da Bahia, a coordenação da disciplina MEV20 – Trabalho de Conclusão de Curso II e os professores indicados para compor o ato de defesa presencial, de toda e qualquer responsabilidade pelo conteúdo e ideias expressas no presente Trabalho de Conclusão de Curso. Estou ciente de que poderei responder administrativa, civil e criminalmente em caso de plágio comprovado.

Salvador, 10 de novembro de 2014.

TERMO DE APROVAÇÃO

JOAQUIM BENEDITO DA SILVA NETO

HIPOCUPROSE EM PEQUENOS RUMINANTES

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de Médico Veterinário, Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal da Bahia.

Aprovado em __/__/__

Banca Examinadora:

Prof. Dra. Karina Medici Madureira – Universidade Federal da Bahia
Orientadora

Dr. Tiago da Cunha Peixoto - Professor - EMVZ/UFBA

Méd. Vet. Ms. Anna Fernanda Machado Sales da Cruz Ferreira - EMVZ/UFBA

*“Bendito o homem que confia no Senhor e
cuja esperança é o Senhor.”*

Jeremias 17:7

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por todas as graças concedidas.

Aos meus pais, Alba Lêda e Gileno, pelo amor incondicional, apoio e dedicação, me ajudando e incentivando em tudo.

À minha orientadora, Prof. Dra. Karina Medici Madureira pelo incentivo, oportunidade e confiança.

Ao professor Tiago Peixoto pela colaboração.

Às residentes Soraia e Danielle pelo auxílio.

Um agradecimento especial a Clínica de Grandes Animais – CDP/UFBA, pela colaboração e empenho, em destaque para a residente Eliene.

Por fim, a todos que de alguma forma participaram da realização deste trabalho e acreditaram no meu potencial, meus sinceros agradecimentos.

Benedito da Silva Neto. Joaquim. **Hipocuprose em pequenos ruminantes**. Salvador, Bahia, 2014. 35p. Trabalho de conclusão do curso de Medicina Veterinária, Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal da Bahia, 2014.

RESUMO

As criações de pequenos ruminantes no Brasil, em especial na região Nordeste podem sofrer restrições vinculadas à oferta de alimentos, principalmente em épocas de escassez de água. É comum o uso das pastagens nativas como principal fonte da alimentação dos animais, e que aliada à baixa qualidade do solo predispõem o aparecimento de deficiências nutricionais. Entre elas a deficiência de cobre é importante por produzir prejuízos em virtude da alta morbidade e mortalidade, acometendo com maior frequência os recém nascidos. A doença pode ser manifestada na forma de ataxia enzoótica, definida como a máxima carência de cobre em cordeiros e cabritos até 180 dias de vida. A ataxia enzoótica é uma doença metabólica caracterizada clinicamente por paralisia motora progressiva do trem posterior e histopatologicamente por hipomielinização do sistema nervoso central. O exame histopatológico e a dosagem hepática de cobre confirmam o diagnóstico da deficiência cúprica. Sendo o cobre um mineral presente na ação de diversas enzimas e reações do metabolismo dos animais ruminantes, assim como as perdas econômicas causadas pelas mortes de animais em casos de deficiência deste mineral, o presente trabalho teve como objetivo avaliar os aspectos envolvidos com a disponibilização, absorção e utilização do cobre pelos ruminantes, revisar sobre a etiopatogenia, achados clínicos e laboratoriais, formas de prevenção e controle da deficiência cúprica e descrever um surto de ataxia enzoótica em uma propriedade produtora de caprinos e ovinos no estado da Bahia, onde ocorreram quarenta mortes durante o ano de 2013. Foram realizados os exames de histopatológico da medula espinhal e a dosagem hepática de cobre para a confirmação desta deficiência.

Palavras-chave: caprinos, ovinos, cobre, deficiência, ataxia enzoótica.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Cabrito com menos de 45 dias de idade, apresentando quadro clínico severo de ataxia enzoótica, com tetraplegia e espasticidade dos quatro membros	20
Figura 2. Paresia dos membros posteriores causada pela deficiência de cobre	20
Figura 3. Caprino em decúbito esternal persistente.....	25
Figura 4. Ovino com resposta positiva ao teste de flexão dorsal da cabeça.....	25
Figura 5. Consolidação pulmonar.....	27
Figura 6. Congestão cerebral.....	27
Figura 7. Fotomicrografia da medula espinhal	28
Figura 8. Fotomicrografia da medula espinhal	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ca	Cálcio
Cd	Cádmio
Co	Cobalto
Cu	Cobre
CuS	Sulfeto de cobre
°C	Graus Celsius
Fe	Ferro
FeS	Sulfeto de ferro
g	Gramas
HE	Hematoxilina - Eosina
Hg	Mercúrio
IM	Intramuscular
Kg	Quilograma
mg/kg	Miligramas por quilo
mL	Mililitro
Mn	Manganês
Mo	Molibdênio
MS	Matéria seca
O ₂	Oxigênio
pH	Potencial hidrogeniônico
ppm	Parte por milhão
S ₂	Sulfeto
Se	Selênio
SID	Dose única
%	Porcentagem
μmol/L	Micromol por litro
Zn	Zinco

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	OBJETIVOS.....	12
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	13
3.1	Metabolismo do cobre.....	13
3.2	Etiologia.....	15
3.2.1	<i>Fatores predisponentes</i>	15
3.2.2	<i>Fatores determinantes</i>	15
3.3	Epidemiologia.....	16
3.4	Patogenia.....	18
3.5	Sinais clínicos.....	19
3.6	Diagnóstico.....	21
3.7	Tratamento.....	22
3.8	Prevenção e Controle.....	22
4	RELATO DE CASO.....	24
4.1	Descrição.....	24
4.2	Discussão.....	29
5	CONCLUSÃO.....	32
	REFERÊNCIAS.....	33

1 INTRODUÇÃO

A caprinocultura e a ovinocultura têm se destacado no agronegócio brasileiro. A criação de caprinos, com rebanho estimado em 14 milhões de animais, colocou o Brasil em 18º lugar do ranking mundial de exportações. Grande parte do rebanho caprino encontra-se no nordeste do Brasil, com ênfase na Bahia, Pernambuco, Piauí, Ceará e Paraíba. A ovinocultura tem maior representatividade nos estados do Rio Grande do Sul, Bahia, Ceará e Pernambuco (BRASIL, 2014).

O rebanho caprino e ovino no estado da Bahia é composto por 2.427.207 e 2.812.360 de cabeças, representando 31% e 30% do rebanho efetivo da região Nordeste, respectivamente (IBGE, 2012). A criação ovina e caprina está destinada tanto à exploração econômica como à subsistência das famílias de zonas rurais, sendo a carne, o leite, a pele e a lã seus principais produtos. A produção brasileira de leite de cabra atinge anualmente cerca de 21 milhões de litros/ano e envolve em grande parte empresas de pequeno porte (BRASIL, 2014).

A ovino-caprinocultura tem se consolidado como uma alternativa para a geração de emprego e renda entre os agricultores familiares do estado da Bahia. Esse quadro representa uma evolução em relação ao passado, quando a atividade era voltada apenas para o autoconsumo ou comercialização em mercados próximos, enfrentando limitações como a escassez de água e a ausência de alimento para o rebanho em épocas de estiagens prolongadas (CONAB, 2006).

As criações de ovinos e caprinos no Brasil, em especial àquelas localizadas na região Nordeste enfrentam dificuldades, principalmente com relação à oferta de alimentos de boa qualidade, sendo uma situação ainda mais grave durante os períodos de estiagens prolongadas. Desse modo é comum o uso das pastagens nativas como principal ou até mesmo única fonte nutricional, sendo essa prática comum no estado da Bahia, que detém o maior rebanho caprino e o segundo maior rebanho ovino do Brasil. As pastagens nativas comumente utilizadas para os ruminantes, além de diminuir os custos nas criações e viabilizar economicamente a produção, na maioria das vezes, apresentam deficiências de minerais, principalmente dos minerais essenciais como o cobre (Cu), ferro (Fe), zinco (Zn), selênio (Se), cobalto (Co) e manganês (Mn) (TOKARNIA, 2000).

As deficiências e os desequilíbrios de microelementos mais comuns em ruminantes estão relacionados ao cobre e ao cobalto na região semiárida do nordeste brasileiro, sendo essas carências comumente diagnosticadas nessa região em ovinos e caprinos sob pastejo (MORAES; TOKARNIA; DÖBEREINER, 1999). O mineral cobre faz parte de algumas reações de oxido-redução no organismo animal e é componente fundamental de várias metaloenzimas e tecidos, por isso, a sua deficiência levará ao desenvolvimento de síndromes e prejuízos aos animais acometidos.

A carência de cobre conhecida como hipocuprose é uma deficiência que, juntamente às outras deficiências minerais, merece destaque na criação de ruminantes, pois ocorre no Brasil e em diversas partes do mundo. A hipocuprose promove, dentre os sinais clínicos, retardo no crescimento dos animais, anemia, queda de pêlos e falha na queratinização da lã, que variam de acordo com a idade, sexo, espécie, severidade e a duração dessa carência (MARQUES *et al.*, 2003).

Um dos mais graves prejuízos causados por essa deficiência é a ataxia enzoótica, forma de manifestação da hipocuprose que acomete cordeiros e cabritos, tendo como apresentação clínica a incoordenação motora progressiva dos membros posteriores e histopatologicamente caracterizado por um deficiente desenvolvimento da substância branca do sistema nervoso central, podendo na maioria das vezes cursar com a morte dos animais acometidos (SANTOS *et al.*, 2006).

No Brasil, foram descritos quadros de ataxia enzoótica do tipo tardio, manifestada por paralisia espástica em cordeiros e cabritos criados nos Estados do Piauí, da Paraíba e Pernambuco; e do tipo congênito com paralisia flácida em cordeiros no Rio Grande do Sul (TOKARNIA *et al.*, 1966; SILVA *et al.*, 2014; SANTOS *et al.*, 2006). No estado da Bahia, até então não foi relatado ainda nenhum caso de deficiência de cobre (TOKARNIA *et al.*, 2010).

2 OBJETIVOS

Considerando a importância que o cobre exerce no metabolismo dos ruminantes, aliado aos prejuízos econômicos causados pelas mortes ocorridas em casos de deficiência deste mineral, principalmente nos estados no Nordeste do Brasil, o presente trabalho teve como objetivo:

- Avaliar os aspectos envolvidos com a disponibilização, absorção e utilização do cobre pelos ruminantes;
- Revisar sobre a etiopatogenia, achados clínicos e laboratoriais, formas de prevenção e controle da deficiência cúprica;
- Descrever um surto de ataxia enzoótica em uma propriedade produtora de caprinos e ovinos no estado da Bahia.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Metabolismo do cobre

O cobre é um elemento metálico de transição, com caráter alcalino, peso atômico 63,5 possuindo facilidade para se oxidar por ter apenas um elétron na última camada. Tem símbolo químico Cu e apresenta dois estados de oxidação: Cu^+ e Cu^{+2} . Nos sistemas biológicos predomina a forma Cu^{+2} (LINDER *et al.*, 1996).

O cobre é um mineral essencial à vida em geral, é encontrado numa grande variedade de sais minerais e de compostos orgânicos na forma bivalente, além de ser encontrado na natureza na sua forma metálica, já no organismo animal este mineral é encontrado em maiores concentrações no cérebro e fígado (GYBINA; PROHASKA, 2008).

O cobre disponível nos alimentos é dependente da quantidade de cobre no solo, da sua forma química, sendo a metálica pouco disponível. Entretanto, o cobre pode estar ligado ao carbonato, nitrato, sulfato, cloreto e óxido, na forma bivalente, gerando maior disponibilidade. Além disso, a absorção e a utilização de cobre são afetadas pela presença ou não de outros elementos antagonistas na dieta, como o molibdênio (Mo), cálcio (Ca), mercúrio (Hg), cádmio (Cd), (Zn) e (Fe) (ENSMINGER *et al.*, 1990; UNDERWOOD, 1999).

Os cereais que compõem parte da alimentação dos ruminantes podem apresentar até 9% de cobre absorvível, sendo a maior fonte de cobre para os animais de produção. Já os volumosos apresentam taxas menores: capim de verão com 2,4% de cobre absorvível e o capim de inverno com 1,8% de cobre absorvível. Além disso, os processamentos desses capins como a fenação e a ensilagem promovem o aumento desse cobre absorvível por formar complexos entre o cobre e as proteínas, obtendo taxas de 7,2% e 4,9% de cobre absorvível, respectivamente (FERREIRA *et al.*, 2008).

A absorção do cobre disponível no alimento preferencialmente na forma bivalente ocorre no intestino delgado. O pH do fluido abomasal tem relação com a concentração do cobre hepático, ou seja, quanto maior o pH abomasal maior a chance da absorção de cobre nesse compartimento, conseqüentemente maior a concentração de cobre hepático (ORTOLANI *et al.*, 2006).

No intestino delgado, o cobre solúvel ou disponível se liga, ainda na luz intestinal, a determinados aminoácidos secretados pelos enterócitos, que carregam o cobre para o interior dessas células. O controle da absorção deste mineral é feito pela metalotioneína dos enterócitos, que são proteínas de baixo peso molecular. Ou seja, a entrada do cobre no

enterócito será facilitada quanto menor for a quantidade de metalotioneína presente nessa célula, que se liga fortemente ao cobre retendo-o nesse local e diminuindo sua absorção. As dietas ricas em Zn aumentam a síntese de metalotioneína do enterócito, diminuindo a absorção do Cu nos ruminantes (FERREIRA *et al.*, 2008; ORTOLANI, 2003).

No sangue o cobre absorvido se liga à albumina e é carregado para o fígado, que é o principal órgão de estoque. A partir deste órgão, este mineral pode seguir três vias: integrar o estoque prolongado no interior dos hepatócitos (50% no citosol; 20% nos lisossomos; 30% no núcleo); permanecer no estoque temporário onde o elemento se liga à ceruloplasmina, uma fração alfa-2 globulina do sangue, em que cerca de 95% do cobre sérico encontra-se ligado e é distribuído para os tecidos do corpo (McDOWELL, 1992, 1999); ou ser excretado pela secreção biliar, ligado a metalotioneína hepática, sendo essa a principal via de excreção do cobre no organismo com 80% e também pela urina 20% (SUTTLE, 1991).

Conhecido como microelemento, o cobre faz parte de um grupo de minerais que desempenham basicamente quatro tipos de funções essenciais no organismo dos animais: (1) participando como componentes estruturais dos tecidos corporais, (2) como eletrólitos na manutenção do equilíbrio ácido-básico, da pressão osmótica, da permeabilidade das membranas celulares, (3) funcionam também como ativadores de processos enzimáticos, como integrantes da estrutura de metaloenzimas que são proteínas enzimáticas dependentes de uma forte ligação com os metais na forma de íons para serem ativadas ou vitaminas e (4) produção de melanina, responsável pela pigmentação da pele, pelos e lã (ZATTA; FRANK, 2007).

O cobre está presente em várias metaloenzimas: como parte da citocromo-oxidase, uma 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 da elastina além do transporte de ferro necessário para a síntese de hemoglobina; superóxido dismutase, que protege as células dos efeitos tóxicos no metabolismo do oxigênio; ceruloplasmina, uma glicoproteína sintetizada no fígado com a função de transportar o cobre para outros tecidos do organismo e a ceramide galactosil transferase, que está envolvida na síntese de mielina, substância lipídica que rodeia algumas fibras nervosas, fazendo com que tenham uma condução de impulsos nervosos mais rápidos (DINEV *et al.*, 2005).

3.2 Etiologia

3.2.1 Fatores predisponentes

A deficiência de cobre pode ocorrer nos animais que se alimentam de pastagens nativas pobres ou de forragem com baixa concentração de Cu ou alta em Mo e/ou S. Gramíneas contendo até 4 ppm de Cu devem ser consideradas deficientes desse mineral, de 5 a 10 ppm, adequadas e acima de 10 ppm, de nível alto (TEBALDI *et al.*, 2000).

A concentração de Mo no pasto, que é um dos principais antagonistas do Cu na alimentação dos ruminantes, frequentemente encontra-se entre 0,5 a 5mg/kg de MS, variando mais do que o Cu. Já o conteúdo de S no pasto, também conhecido como um dos principais antagonistas do Cu, depende grandemente de sua concentração nas proteínas e dificilmente excede 3g/kg de MS.

Assim, proteínas como metionina e a cisteína contém mais de 90% do S orgânico da forragem (GOONERATNE *et al.*, 1989). A proporção de Cu:Mo e Cu:S não inferior a 5:1 assegura disponibilidade adequada de Cu no organismo dos animais, pois a presença em quantidades acima desse valor de Mo e/ou S antagoniza a absorção do Cu. A carência mais comum de Cu, geralmente ocorre quando o Mo da forragem excede a 3 ppm, e/ou o nível de Cu é inferior a 5 ppm (TEBALDI *et al.*, 2000).

3.2.2 Fatores determinantes

A deficiência de cobre nos primeiros anos de vida interfere no desenvolvimento do sistema nervoso central em várias espécies de animais. Nos animais acometidos por essa carência, ocorre uma redução da atividade cerebral da enzima mitocondrial dependente de Cu, a citocromo oxidase. Esse fato prejudica o metabolismo oxidativo e a síntese de compostos energéticos necessários na síntese lipídica como a ceramide galactosil transferase, consequentemente induzindo lesões na substância branca do sistema nervoso central, devido à falta de mielinização (GYBINA; PROHASKA, 2008; ZATTA; FRANK, 2007).

Também foi relatado que a carência de Cu leva à redução de outras enzimas como a lisil oxidase, superóxido dismutase e a ceruloplasmina (DINEV *et al.*, 2005).

3.3 Epidemiologia

A hipocuprose é uma das deficiências nutricionais de maior expressão em ruminantes, tanto no Brasil quanto em outras partes do mundo, apresentando extensa distribuição geográfica, sendo relatado na região Nordeste do Brasil, principalmente em animais em regime de pastejo, por terem dieta deficiente em cobre (MARQUES *et al.*, 2003).

Trata-se de uma enfermidade que acomete animais submetidos a regime de alimentação deficiente em cobre, atingindo boa parte do rebanho, tanto os jovens, particularmente os recém nascidos, como os adultos, podendo apresentar altas taxas de letalidade e mortalidade (MEDEIROS *et al.*, 2005). Em estudo sobre doenças do sistema nervoso central em caprinos e ovinos no semi-árido nordestino, Guedes *et al.* (2007) encontraram frequência de 3,17% de casos de ataxia enzoótica devido à carência de Cu.

Em 2001 e 2002, Santos *et al.* (2006) relataram casos de ataxia enzoótica em cabritos e cordeiros, em uma criação composta por 118 caprinos e 145 ovinos, localizada em Surubim (PE), onde verificaram taxas de incidência de 68,7% e 42,7% respectivamente e taxas de letalidade de 97,8% e 97,1%. Por outro lado, em um surto de ataxia enzoótica em ovinos, relatado em uma propriedade com um total de 56 animais, localizada em Mossoró-RN, a taxa de letalidade observada nos ovinos do estudo foi de 75% (SOUZA *et al.*, 2012).

Estudos da deficiência de cobre em ovinos na costa do Piauí e na ilha de Marajó, revelaram valores de cobre hepático inferior ao considerado normal para esta espécie que é de 158,45mg/kg (MARQUES *et al.*, 2011). Também foram diagnosticados casos da deficiência após análise de amostras de fígado, coletadas de animais criados no sertão nordestino, na região do interior e nas chapadas do Piauí e do Maranhão, na serra da Ibiapaba (região do plantio da cana e região do Carrasco), no Ceará, no território do Rio Branco (hoje Roraima) e na ilha de São Luiz, Maranhão (TOKARNIA *et al.*, 1968).

Cinco surtos de deficiência de cobre em caprinos e um em bovino foram descritos na região semiárida da Paraíba. Nos surtos de ataxia enzoótica os cabritos mostraram, após o nascimento, fraqueza evoluindo para paralisia dos quatro membros e decúbito permanente. Os valores séricos de cobre estavam abaixo dos valores normais, que é de 11,37µmol/L para esta espécie. No exame histopatológico foi observado degeneração da mielina, principalmente na medula espinhal. Já a deficiência de cobre em bovinos, as vacas adultas apresentaram diarreia crônica durante 6-8 meses (SILVA *et al.*, 2014).

Considerando a presença da enfermidade em outros países, na África do Sul esta doença é conhecida como “lankruis”, no Peru como “requeira”, na Austrália, Nova Zelândia, Inglaterra como “swayback” e no Brasil como “escancho” (UNDERWOOD, 1999).

Na Austrália, foi descrito em bovinos uma condição conhecida como “falling disease” ou “doença da queda”, caracterizada por mortes súbitas. Essa doença tem sido interpretada como manifestação final de severa e prolongada deficiência de cobre, sendo a doença também descrita na Inglaterra em 1952 (GOONERATNE *et al.*, 1989). Já no Reino Unido, a “peat scours” ou (áreas de alopecia) tem sido comum nos animais mantidos em pastagens com concentrações abaixo de 4 ppm de Cu e conteúdo de Mo normal, não excedendo 1 ppm. No mesmo país, a “lamb syndrome” ou (síndrome dos cordeiros) ocorrem em pastagens cujo conteúdo de Cu mostrou-se aparentemente normal, até 10 ppm, mas a concentração de Mo era maior que 1 ppm (ELGALLAD *et al.*, 1983).

No Brasil um surto de morte súbita ocorreu em junho de 1998, em um estabelecimento localizado no Sul do Rio Grande do Sul, no município de Arroio Grande, às margens da Lagoa Mirim. O rebanho era composto por 224 bovinos, criados extensivamente, e 19 animais morreram, assim que apresentaram tremores musculares, seguidos de queda e decúbito lateral com movimentos de pedalagem. Foram encontrados baixos teores de Cu no fígado (0,8 a 5,0 ppm) dos bovinos mortos subitamente no surto (MARQUES *et al.*, 2003).

No Rio Grande do Sul, também foram relatados outros cinco surtos de mortes súbitas associadas à carência de Cu, entre os anos de 1986 e 1990. Os teores de cobre encontrados em fígados de bovinos foram entre 1,3 e 8,4 ppm (Riet-Correa *et al.*, 1993). Todos esses surtos ocorreram na mesma região, e em estabelecimentos localizados às margens da Lagoa Mirim e Lagoa dos Patos. São áreas de solos arenosos, de planícies costeiras e lacustres, muito semelhantes às descritas em outras regiões do mundo onde a carência de Cu é frequente (MARQUES *et al.*, 2003).

3.4 Patogenia

A carência de cobre nos animais leva ao desenvolvimento de alterações sistêmicas. A interação do Cu, Mo e S podem ocorrer no trato digestivo, mais especificamente no rúmen durante a metabolização, devido à redução de sulfato para sulfeto. Este sulfeto reage com Mo para formar os tiomolibdatos que tem efeitos sistêmicos, principalmente a inibição do metabolismo do Cu (ELGALLAD *et al.*, 1983).

Os tiomolibdatos ligam-se ao Cu no rúmen para formar cupro-tiomolibdato (Cu-TMs) e torna-o indisponível aos tecidos. Este complexo é absorvido no intestino delgado e se liga às proteínas de alto peso molecular no sangue como a albumina, aumentando os níveis de cobre plasmático e consequentemente reduzindo os níveis desse elemento nos tecidos, surgindo os sinais dessa deficiência, principalmente em animais adultos (DICK *et al.*, 1975; GOONERATNE *et al.*, 1989; SUTTLE, 2012).

O Fe também pode participar das reações no rúmen, que desencadeiam a carência de Cu. É um agente que compete com o Mo pelo sulfato no rúmen, formando o sulfeto de ferro (FeS), seguido pela liberação de sulfeto (S^2) no meio ácido do abomaso. Este sulfeto se liga ao Cu e forma um composto insolúvel, o sulfeto de cobre (CuS), que reduz a absorção do Cu livre no intestino delgado (HUMPHRIES *et al.*, 1983; SUTTLE, 2012).

O surgimento da ataxia enzoótica pela deficiência de cobre em neonatos está ligado com a precocidade do processo de carência nesses animais, e com a cronologia da mielinização no feto, que se inicia no sistema nervoso central no 96º dia de gestação, com máxima atividade ao redor do 20º dia que antecede o parto, seguido da medula espinhal e nervos periféricos, nos quais a mielina é mais depositada do final da gestação até o 30º dia posterior ao parto (SANTOS *et al.*, 2006).

3.5 Sinais clínicos

Os animais acometidos pela carência leve a moderada de cobre podem apresentar retardo no crescimento, pela diminuição do metabolismo animal; anemia microcítica e hipocrômica, pela redução do transporte de ferro para a síntese de hemoglobina, realizado pela lisil oxidase; fragilidade e perda da ondulação da lã ou despigmentação da lã preta e da pele, falha na queratinização dos pêlos, por deficiência da produção de melanina por enzimas cobre dependentes como a tirosinase; diarreia, por redução da citocromo oxidase dos enterócitos, o qual diminui a absorção intestinal, e consequente retenção de sódio e o acúmulo de líquidos no lúmen intestinal; hipertermia, principalmente em casos de infecção secundária; artrite, por redução da produção de colágeno e elastina pela lisil oxidase; oxidação do tecido cardiovascular, pelo aumento de radicais livres que seriam destruídos através da superóxido dismutase; e falhas reprodutivas como cio incompleto, anestro e absorção embrionária, pelo déficit energético devido à redução do metabolismo animal (DINEV *et al.*, 2005).

Nos animais acometidos pela grave deficiência de cobre, os neonatos podem apresentar paralisia flácida dos membros posteriores. Já animais com idade mais avançada podem apresentar tanto paralisia dos membros posteriores quanto dos membros anteriores, caracterizada por espasticidade, incordenação motora, incapacidade total de locomoção e morte, devido à desmielinização do sistema nervoso central (Figuras 1 e 2) (SANTOS *et al.*, 2006; SILVA *et al.*, 2014).

Em cordeiros e cabritos recém-nascidos a doença ocorre de forma aguda e geralmente é fatal. Os animais que sobrevivem a ataxia enzoótica geralmente apresentam sequelas pelo fato das lesões no sistema nervoso central serem irreversíveis, e o desenvolvimento de quadros infecciosos concomitantes, pela imunossupressão dos animais acometidos pela deficiência de cobre (SANTOS *et al.*, 2006).

São descritos dois tipos de ataxia enzoótica, baseados no local da lesão e na cronologia do quadro. A forma congênita é marcada pela deficiente mielinização da substância branca cerebral e acomete neonatos nos primeiros dias de vida. No entanto a forma tardia é caracterizada pelas lesões no tronco encefálico e tratos motores da medula espinhal, com ocorrência após a terceira semana de vida. Nos dois tipos de ataxia enzoótica há depleção de cobre no organismo tanto da fêmea gestante como dos neonatos, o que acarreta mielinização imperfeita do sistema nervoso do recém-nascido (ZATTA; FRANK, 2007).



Figura 1. Cabrito com menos de 45 dias de idade, apresentando quadro clínico severo de ataxia enzoótica, com tetraplegia e espasticidade dos quatro membros (SANTOS *et al.*, 2006).



Figura 2 - Paresia dos membros posteriores causada pela deficiência de cobre
Fonte: Google imagens, 2014

3.6 Diagnóstico

O estabelecimento do diagnóstico da deficiência de cobre é, em geral, complicado quando baseado apenas em sinais clínicos, devido à grande diversidade de doenças diferenciais e sinais clínicos não específicos. Podem ser considerados como diagnóstico diferencial para a ataxia enzoótica, os abscessos e as anormalidades congênitas da medula espinhal, a listeriose e a forma nervosa da artrite encefalite caprina (CAE). Dessa forma, o diagnóstico deve ser baseado nas informações obtidas na anamnese acerca do local de criação, o manejo alimentar e sanitário, o histórico dos animais enfermos, o exame físico dos animais afetados e os achados clínicos e laboratoriais (TOKARNIA *et al.*, 2010).

Durante a realização do exame físico de animais portadores de alterações neurológicas, como o que ocorre na deficiência de cobre, o teste de flexão dorsal da cabeça (prova de Magnus Klein) é um importante aliado no processo de estabelecimento do diagnóstico, uma vez que o resultado positivo é patognomônico para lesões cerebelares. Este teste deve ser realizado com o animal em estação, e ao se flexionar a cabeça dorsalmente, uma resposta semelhante à posição de um cão sentado ou quedas, indicam lesão cerebelar (FEITOSA, 2008). Os achados necroscópicos são inespecíficos, uma vez que em casos dessa deficiência não são observadas lesões macroscópicas (SANTOS *et al.*, 2006; TOKARNIA *et al.*, 1968).

Para o exame histopatológico deve ser coletado o encéfalo, medula espinhal e *rete mirabile* inteiros. Esses materiais deverão ser fixados em formol a 10% e tamponado com fosfato. As lâminas obtidas e processadas rotineiramente para o histopatológico deverão ser coradas com hematoxilina eosina (H.E). A ampliação microscópica revela um leve edema e congestão cerebral. Já na medula espinhal observam-se degeneração axonal, gliose, esferóides, leve infiltrado mononuclear, manguitos perivasculares, áreas multifocais de hipomielinização da substância branca e na substância cinzenta cromatólise em vários estágios. Adicionalmente no cerebelo, podem ser observadas degeneração axonal e vacuolização da substância branca (SANTOS *et al.*, 2006).

A determinação dos níveis hepáticos de cobre nos animais afetados constitui a melhor forma de diagnóstico da doença, uma vez que o acúmulo de Cu no organismo ocorre no fígado. Segundo Marques *et al.* (2011), os valores inferiores a 152,46 mg/kg e 158,45 mg/kg de cobre hepático nas espécies caprina e ovina respectivamente, confirmam a carência de cobre. Além disso, também pode ser realizada a dosagem sérica de cobre nos animais

acometidos, assim, valores inferiores a 11,37 μ mol/L e 9,85 μ mol/L de cobre sérico, nas espécies caprina e ovina, respectivamente, sugerem a hipocuprose.

3.7 Tratamento

Os animais acometidos pela carência de cobre devem receber sulfato de cobre, como suplementação para essa deficiência. O sulfato de cobre pode ser administrado aos animais por via oral, misturado ao sal comum ou a ração, ou por via parenteral (TOKARNIA *et al.*, 2010).

O tratamento consiste na administração oral de 35mg de sulfato de cobre misturada ao sal mineral fornecido aos animais a cada duas semanas. Na maioria das vezes não se tem uma evolução satisfatória no tratamento, pelas lesões da desmielinização do sistema nervoso central serem por vezes irreversíveis (RADOSTITS *et al.*, 2000).

Em quadros de deficiência de cobre os animais acometidos geralmente desenvolvem alterações em outros sistemas do corpo. O tratamento de suporte deve ser instituído, de acordo com o quadro sintomatológico apresentado pelo animal. Vitaminas como B1 e a B12 ajudam na regressão das lesões neurológicas, estimulam a atividade da microbiota rumenal, além de prevenir possíveis anemias. Já a vitamina E possui ação antioxidante, evitando danos às células e aos tecidos. O uso de antipiréticos e antibioticoterapia ajudam no controle da febre e no tratamento de infecções secundárias por patógenos, respectivamente. Animais com essa deficiência podem ser suplementados com cálcio para a redução de possíveis lesões musculares (ANDRADE, 2002).

3.8 Prevenção e controle

Para um controle efetivo dessa enfermidade, algumas medidas preventivas devem ser tomadas, abaixo descritas e relatadas por Silva *et al.* (2014):

- a) mapeamento de áreas com solo deficientes em minerais;
- b) adubação do solo com Cu, isso apesar de oneroso, soluciona a deficiência do animal e aumenta a produção de massa verde da pastagem;
- c) conhecimento da presença dos elementos antagonistas do Cu nos alimentos fornecidos aos animais em quantidades que podem comprometer a absorção do Cu;
- d) prevenção do parasitismo crônico, pois diminui a absorção intestinal do cobre;

- e) administração de sulfato de cobre (1 g/30 mL de água), duas a três vezes por semana, com três semanas de intervalo nas aplicações, em ovelhas que estão no último terço de gestação;
- f) suplementação com sal mineral aos animais em pastejo.

4 RELATO DE CASO

4.1 Descrição

Uma propriedade de caprinos e ovinos localizada no município de Itaberaba, região central do estado da Bahia, teve em 2013 prejuízos relacionados com a mortalidade de 40 animais. A propriedade era composta por um rebanho de 220 animais, sendo 90 animais da espécie caprina, mestiços da raça Boer, e 130 animais da espécie ovina, mestiços da raça Dorper.

Os animais eram criados de forma extensiva e destinados à exploração de carne, sendo a alimentação desses animais à base de pastagem nativa, suplementação com sal proteinado para bovinos e milho. A água era fornecida aos animais em cochos, e as tubulações de água eram de ferro e estavam em elevado grau de oxidação.

Segundo o proprietário os animais apresentavam-se cambaleantes e com dificuldade de locomoção, principalmente aqueles com menos de 45 dias de vida. A evolução desses sinais clínicos variou de animal para animal e alguns animais morreram assim que apresentaram esses sinais clínicos, já em outros animais a duração da doença foi mais longa, de até onze dias.

Com o início das mortes, o produtor encaminhou dois animais para a Clínica de Grandes Animais do Centro de Desenvolvimento da Pecuária (CDP), da Universidade Federal da Bahia (UFBA), localizado em Oliveira dos Campinhos, Bahia. Os dois animais eram machos, castrados e com idade de oito meses. Eram também vermifugados e vacinados contra raiva e clostridioses.

No CDP - UFBA, os animais foram submetidos ao exame clínico, sendo observado que ambos permaneciam em decúbito esternal e com dificuldade para se levantarem. Além disso, possuíam uma condição corporal magra, pelos eriçados e escaras de decúbito na região dos joelhos.

Ao exame físico geral verificou-se que as mucosas conjuntivais de ambos os animais apresentavam coloração vermelho escura e os vasos episclerais sem alterações. O caprino apresentou temperatura corpórea de 39,6°C e o ovino, 40,2°C. Os dois animais apresentavam secreção nasal serosa bilateral, tosse seca, dispneia mista e estertores secos difusos e bilaterais.

No exame do sistema nervoso e locomotor, verificou-se que o ovino apresentava hiperestesia lombo sacral e ataxia, apresentando em muitas vezes durante a caminhada,

ataxias, quedas, assumindo em algumas vezes a posição de "cão sentado". Já o caprino apresentava decúbito esternal persistente (Figura 3). O teste de Magnus Klein foi realizado no ovino, que apresentou resultado positivo (Figura 4).



Figura 3. Caprino em decúbito esternal persistente.
Fonte: Prof. Dr. Tiago da Cunha Peixoto, 2013



Figura 4. Ovino com resposta positiva ao teste de Magnus Klein
Fonte: Profa. Karina Medici Madureira, 2013

Durante o exame clínico foram coletadas amostras de sangue, para realização do hemograma, e de fezes, para o exame parasitológico. De acordo com os resultados obtidos, o hemograma do caprino identificou leucocitose por neutrofilia com desvio à esquerda regenerativo e linfocitose. Já no exame de fezes não foi encontrado nenhuma alteração digna de nota.

Os dois animais foram submetidos ao seguinte tratamento: dipirona, 8mL, por via intramuscular (IM), em dose única; enrofloxacina 10%, 1mL - IM, uma vez ao dia, por 6 dias; vitamina B1, 5mL - IM, uma vez ao dia, durante 8 dias; vitamina B12, 5mL, por via oral, uma vez ao dia, por 17 dias; vitamina E, 8mL - IM, uma vez ao dia, por 4 dias; sulfato de cobre, 5ml, por via oral, uma vez ao dia, por 8 dias; suplemento com cálcio, 5mL, por via oral, uma vez ao dia, por 9 dias.

O ovino permaneceu internado e foi submetido ao tratamento durante vinte e dois dias, apresentando melhora clínica e obtendo alta médica após este período. Já o caprino recebeu tratamento durante quatro dias do tratamento, e como não apresentou melhora do quadro clínico o proprietário optou pela eutanásia. Imediatamente após a morte o animal foi encaminhado ao setor de patologia do CDP-UFBA para ser necropsiado.

À necropsia observaram-se áreas de consolidação pulmonar, de coloração vermelho-escura, localizadas bilateralmente nas porções crânio ventrais de ambos os lobos craniais que ao corte exibiam consistência firme, superfície úmida e exsudato purulento na luz de brônquios (Figura 5). A mucosa do intestino delgado apresentava-se moderadamente avermelhada, com conteúdo de aspecto mucoso de coloração amarronzada. Também foi observada intensa congestão cerebral (Figura 6).

Foram coletados durante a necropsia o encéfalo, medula espinhal e *rete mirabile* inteiros, fragmentos de pulmão, fígado, rim e baço. Esse material foi fixado em formol a 10% tamponado com fosfato e processado rotineiramente para exame histopatológico, corados com H.E e pelo método de Kluver-Barrera no Laboratório de Patologia Veterinária (LPV) da Universidade Federal da Bahia.

A avaliação das lâminas coradas em H.E evidenciaram na medula espinhal, leve a moderada desmielinização/degeneração da mielina na substância branca das porções cervicais e lombares da medula, principalmente, nos funículos laterais, e cromatólise em vários estágios na substância cinzenta (Figuras 7 e 8). Adicionalmente verificou-se no pulmão, intenso infiltrado inflamatório composto por macrófagos, neutrófilos e linfócitos no interior de alvéolos, brônquios e bronquíolos, havia ainda, pequenos focos de necrose, hemorragia e

acúmulo de detritos celulares. No fígado observou-se moderada vacuolização de hepatócitos, predominantemente, periportal e moderada congestão.

Adicionalmente os fragmentos de fígado foram coletados durante a necropsia, acondicionados em coletores estéril e congelado para posterior dosagem de cobre hepático, realizado na Universidade de São Paulo – USP, pela técnica de espectrometria de absorção atômica acoplado a massa (ICPOES), utilizando-se aparelho modelo SpectrAA 200 G (MARQUES et al., 2011). O resultado obtido do cobre através da dosagem hepática foi igual a 30,098 $\mu\text{mol/L}$ ou 1,9112 ppm.



Figura 5. Área com consolidação pulmonar, de coloração vermelha escura.
Fonte: Prof. Dr. Tiago da Cunha Peixoto, 2013.

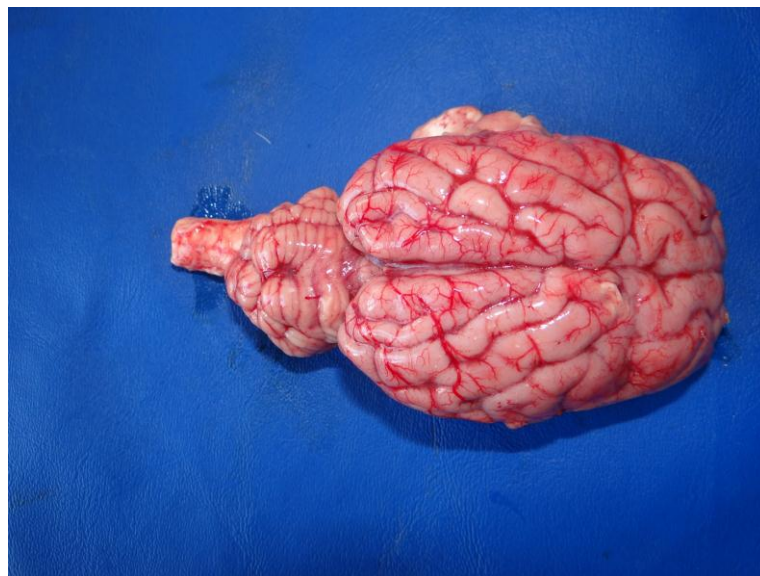


Figura 6. Intensa congestão cerebral.
Fonte: Prof. Dr. Tiago da Cunha Peixoto, 2013.

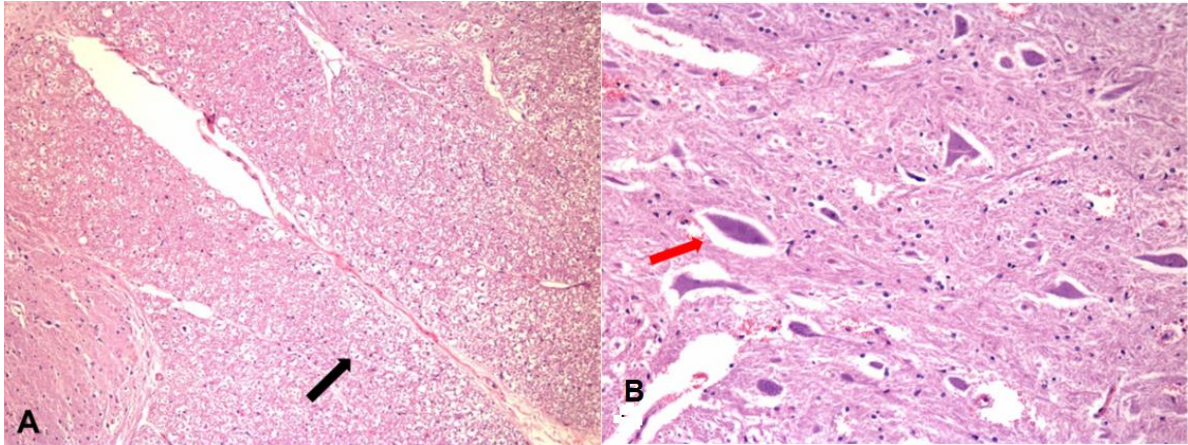


Figura 7. **A e B.** Deficiência de cobre em caprino. Alterações microscópicas. Medula espinhal. Áreas multifocais de hipomielinização da substância branca (seta preta). Na substância cinzenta cromatólise em vários estágios (seta vermelha). Coloração H.E. Objetivas: A. 10x; B. 20x.
Fonte: Laboratório de Patologia Veterinária, UFBA.

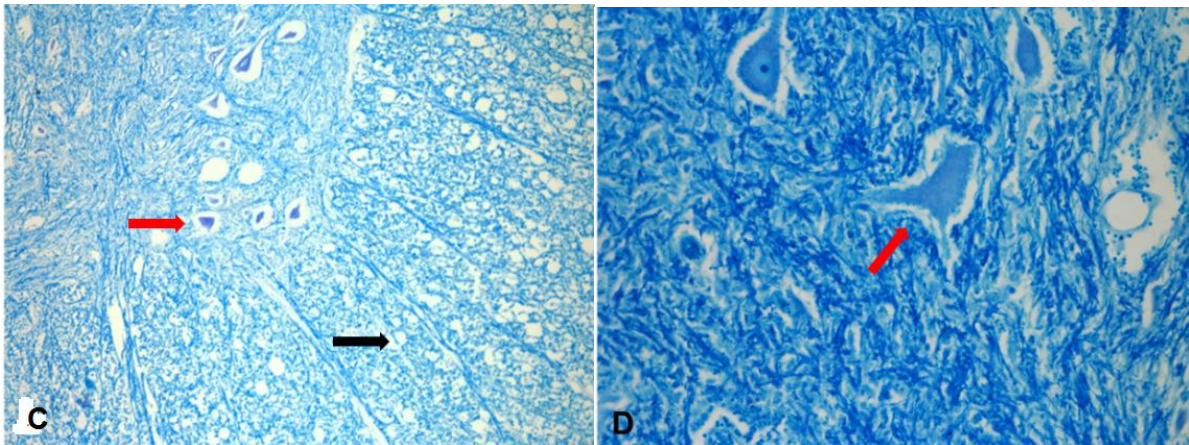


Figura 8. **C e D.** Deficiência de cobre em caprino. Alterações microscópicas. Medula espinhal. Áreas multifocais de hipomielinização da substância branca (seta preta). Na substância cinzenta cromatólise em vários estágios (seta vermelha). Coloração Luxol Fast Blue. Objetivas: C. 40x; D. 40x.
Fonte: Laboratório de Patologia Veterinária, UFBA.

4.2 Discussão

O presente trabalho descreveu um relato de um surto de ataxia enzoótica em cabritos e cordeiros na região semi-árida do estado da Bahia, onde foram observadas a morte de 40 animais na propriedade. No Brasil, quadros de ataxia enzoótica em cabritos e cordeiros já foram relatados por diversos autores (MARQUES *et al.*, 2003; MORAES; TOKARNIA; DÖBEREINER, 1999; SANTOS *et al.*, 2006; SILVA *et al.*, 2014; TOKARNIA *et al.*, 1966).

Também foram relatados neste trabalho os achados clínicos, necroscópicos, lesões histopatológicas e a dosagem hepática de cobre como ferramentas para o diagnóstico confirmatório dessa enfermidade nos animais atendidos no CDP-UFBA.

De acordo com as informações apresentadas, o surto de ataxia enzoótica ocorreu em virtude da deficiência de cobre na alimentação desses ruminantes, ou ainda pela presença do antagonista Fe, uma vez que a água ingerida pelos animais passava por uma tubulação de ferro em condição de extrema oxidação, caracterizando a forma tardia da doença, pois acometeram animais com idade superior a três semanas (SANTOS *et al.*, 2006).

O quadro sintomatológico dos dois animais atendidos no CDP-UFBA, e o relato das mortes ocorridas na propriedade coincidem com os relatados por outros autores (MARQUES *et al.*, 2003; SANTOS *et al.*, 2006; SOUZA *et al.*, 2012). O teste de Magnus Klein, realizado no ovino, foi positivo, indicando lesão cerebelar, sendo o reflexo do teste patognomônico para a lesão, relacionando este achado clínico a um possível quadro de ataxia enzoótica do tipo tardio (FEITOSA, 2008).

O tratamento de ambos os animais foi instituído de acordo com o quadro sintomatológico. As vitaminas B1 e B12 foram utilizadas para a melhora das lesões neurológicas e para estimular a atividade da microbiota rumenal. A vitamina E para reduzir oxidação de células e tecidos. O sulfato de cobre foi importante na correção dos níveis de cobre nos animais acometidos por esta deficiência. O suplemento com cálcio foi importante na regressão das possíveis lesões musculares. A enrofloxacina a 10% foi prescrita para o tratamento da broncopneumonia secundária, por agir em boa parte das bactérias gram-positivas, negativas e micoplasmas. O animal apresentou um pico febril durante o tratamento e foi tratado com dipirona (ANDRADE, 2002).

No exame necroscópico do caprino não foi observada nenhuma alteração macroscópica que indicasse a deficiência de cobre, como observado por outros autores (TOKARNIA *et al.*, 1968; SANTOS *et al.*, 2006). De fato a broncopneumonia supurativa intensa grave observada nos exames físico, laboratoriais, necroscópico e histopatológico foi sugerida como

consequência do decúbito esternal persistente do caprino, o qual facilitou a infecção pelo microorganismo.

As lesões histopatológicas observadas, como leve a moderada desmielinização, degeneração da mielina na substância branca das porções cervicais e lombares da medula, principalmente nos funículos laterais são indicativas da hipomielogênese, sendo também sugerida por Santos *et al.* (2006).

O resultado obtido da dosagem hepática de cobre do caprino (1,9112 mg/kg) é um valor 150 vezes inferior ao considerado como sendo de referência para a espécie caprina, que é de 152,46 mg/kg (MARQUES *et al.*, 2011). Este resultado, associadas às alterações do sistema nervoso central, observadas no exame histopatológico confirmaram a deficiência de cobre nesta espécie, sendo este o primeiro surto de ataxia enzoótica diagnosticado no estado da Bahia.

Segundo Santos *et al.* (2006) a espécie caprina tem maior sensibilidade à deficiência de cobre do que a espécie ovina, isso pode ser explicado pelo menor limiar de concentração desse mineral nos hepatócitos, quando comparado às outras espécies ruminantes. Esta informação pôde ser sustentada neste trabalho, pois a taxa de mortalidade foi maior na espécie caprina do que na ovina, onde 31 animais morreram de um total de 40.

Não se têm dados sobre a dosagem de cobre nas pastagens da propriedade, assim como as análises dos principais antagonistas do Cu (Mo, S e Fe) na alimentação desses animais, por não serem necessários no diagnóstico confirmatório da doença. Porém é importante ressaltar que, o estado das tubulações de água destinado aos animais, na propriedade, estava em um elevado grau de oxidação, podendo ter em grandes quantidades a presença de Fe na água, pelo qual poderiam antagonizar a absorção do Cu pelos animais.

Desta forma os protocolos de prevenção e controle são importantes em propriedades com criações extensivas, onde a alimentação dos animais é baseada nas pastagens nativas, podendo ocorrer deficiências de minerais. Recomenda-se a suplementação dos animais com sulfato de cobre oral, na dose de 1 g/30 mL de água, com três semanas de intervalo nas aplicações, principalmente nos animais gestantes (último terço de gestação) e suplementar com sal mineral os animais em pastejo (SILVA *et al.*, 2014).

Uma correta suplementação do mineral cobre em casos dessa deficiência é indicada, mas deve-se considerar a sensibilidade dos pequenos ruminantes à intoxicação cúprica. Desse modo para a propriedade aqui relatada, foi instituído um programa de prevenção de novos casos, suplementando os animais recém nascidos com sulfato de cobre, por via oral, na dose de 35 mg, com intervalo de 15 dias entre as aplicações. Após contato telefônico, que ocorreu

15 dias após o início do tratamento, o proprietário informou que não houve novos animais doentes, e até a conclusão deste trabalho, 21 meses depois, nenhum animal havia adoecido.

5 CONCLUSÃO

A ocorrência da deficiência de cobre e a consequente ataxia enzoótica no Nordeste do Brasil, associada às baixas concentrações de cobre nas pastagens, como as nativas e/ou a presença de elementos antagonistas como o molibdênio, enxofre e ferro, nos levam a um elevado estado de preocupação, principalmente com os altos índices de prejuízos vinculados às perdas de animais jovens nas propriedades e gastos com medicação até a determinação do diagnóstico.

É essencial um bom protocolo de prevenção e controle desta doença nas propriedades produtoras de pequenos ruminantes, observando a sensibilidade desses animais ao tratamento com o sulfato de cobre. Desta forma evitam-se prejuízos, principalmente os econômicos pela alta mortalidade dos animais, colaborando para um melhor desenvolvimento e maior rentabilidade nas criações de caprinos e ovinos, principalmente no estado da Bahia.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, S.F. **Manual de terapêutica veterinária**. 2.ed. São Paulo: Roca Ltda, 2002. cap. 8 289-291p.
- BRASIL. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento, 2014. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/animal/especies/caprinos-e-ovinos/2014>> Acesso em: 14 out. 2014.
- CONAB – COMPANHIA NACIONAL DE ABASTECIMENTO. Superintendência Regional da Bahia e Sergipe. **Caprinocultura na Bahia**. Maio 2006. 13 p. Disponível em: <http://www.conab.gov.br/conabweb/download/sureg/BA/caprinocultura_na_bahia.pdf> Acesso em: 14 out. 2014.
- DICK, A.T.; DEWEY, D.W.; GAWTHORNE, J.M. Thiomolybdates and the copper – molybdenum – sulphur interaction in ruminant nutrition. **Journal Agricultural Science**, Austrália, v.85, n.3, p.567-568, 1975.
- DINEV, I.; PETKOV, P.; TODOROV, R.; KANAKOV, D.; BINEV, R.; PETKOVA, P. Clinical and morphologic studies of neonatal enzootic ataxia in the goat kids: pathomorphologic studies. **Trakia Journal of Sciences**, Bulgaria, v.5, n.3, p.65-69, 2005.
- EIGALLAD, T.T.; MILLS, C.F.; BREMNER, I.; SUMMERS, R. Thiomolybdates in rumen contents and rumen cultures. **Journal Inorganic Biology**, Aberdeen Scotland, v.18, n.4, p.323-334, 1983.
- ENSMINGER, M.E.; OLDFIELD, J.E.; HEINEMANN, W.W. **Feeds and nutrition (Formerly, Feeds and Nutritiom - complete)**. 2.ed. The Ensminger Publishing Company, 1990. 1544p.
- FEITOSA, F.L.F. **Semiologia Veterinária: a arte do diagnóstico**. 2.ed. São Paulo: Roca Ltda, 2008. cap. 18 754p. ISBN 978-85-724-1752-5.
- 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.; NET, J. P. **Toxicologia aplicada à medicina veterinária**. 1.ed. Barueri: Editora Manole, 2008.cap.9 547-558p.
- GYBINA, A.A.; PROHASKA, J.R. Copper deficiency results in AMP-activated protein kinase activation and acetylCoA carboxylase phosphorylation in rat cerebellum. **Brain Research Reviews**, USA, v.1204, p.69-76, 2008.
- GOONERATNE, S.R.; BUCKLEY, W.T.; CHRISTENSEN, D.A. Review of copper deficiency and metabolism in ruminants. **Canadian Journal of Animal Science**, New Zealand, v.69, n.4, p.819-845, 1989.
- GUEDES, K.M.R.; RIET-CORREA, F.; DANTAS, A.F.M.; SIMÕES, S.V.D.; MIRANDA NETO, E.G.; NOBRE, V.M.T.; MEDEIROS, R.M.T. Doenças do sistema nervoso central em caprinos e ovinos no semi-árido. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Campina Grande, v.27, n. 1, p.29-38, 2007.

HUMPHRIES, W.R.; PHILLIPPO, M.; YOUNG, B.W.; BREMNER, I. The influence of dietary iron and molybdenum on copper metabolism in calves. **British Journal Nutrition**, v.49, n.1, p.77-86, 1983.

IBGE. Pesquisa Pecuária Municipal, 2012. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/economia/ppm/2012>> Acesso em: 14 out. 2014.

LINDER, M.C.; HAZEGH-AZAM, M. Copper biochemistry and molecular biology. **American Journal of Clinical Nutrition**, California, v.63, n.5, p.797-811, 1996.

MARQUES, A.P.; RIET-CORREA, F.; SOARES, M.P.; ORTOLANI, E.L.; GIULIODORI, M.J. Mortes súbitas em bovinos associadas à carência de cobre. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Pelotas-RS, v.23, n.1, p.21-32, 2003.

MARQUES, A.V.S.; SOARES, P.C.; RIET-CORREA, F.; MOTA, I.O.; SILVA, T.L.A.; BORBA NETO, A.V.; SOARES, F.A.P.; ALENCAR, S.P. Teores séricos e hepáticos de cobre, ferro, molibdênio e zinco em ovinos e caprinos no estado de Pernambuco. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Recife, v.31, n.5, p. 398-406, 2011.

MCDOWELL, L.R. **Minerals in animal and human nutrition**. 2.ed. San Diego:Academic Press, 1992. 524p.

MCDOWELL, L.R. **Minerais para ruminantes sob pastejo em regiões tropicais, enfatizando o Brasil**. 3.ed. Gainesville: Universidade da Flórida, 1999, 292p.

MEDEIROS, J.M.; TABOSA, I.M.; SIMÕES, S.V.D.; NÓBREGA JÚNIOR, J.E.; VASCONCELOS, J.S.; RIET-CORREA, F. Mortalidade perinatal em cabritos no semi-árido da Paraíba. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Campina Grande, v.25, n.4, p.201-206, 2005.

MORAES, S.S.; TOKARNIA, C.H.; DOBEREINER, J. Deficiências e desequilíbrios de microelementos em bovinos e ovinos em algumas regiões do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v.19, n.1, p. 19-33, 1999.

ORTOLANI, E.L.; MACHADO, C.H.; SUCUPIRA, M.C.A. Assessment of some clinical and laboratory variables for early diagnoses of cumulative copper poisoning in shepp. **Veterinary Human Toxicology**, São Paulo, v.45, n. 6, p. 289-293, 2003.

ORTOLANI, E.L. Macro e microelementos. In: SPINOSA, H.S; GÓRNIK, S.L; BERNARDI, M.M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 750-761p.

RADOSTITS, O.M.; GAY, C.C.; BLOOD, D.C.; HINCHCLIFF, K.W. **Clínica Veterinária**, Veterinary Medicine, 9.ed. Guanabara Koogan, 2000. cap.31 1339-1352p.

RIET-CORREA, F.; BONDAN, E. F.; MENDEZ, M. C.; MORAES, S. S.; CONCEPCION, M. R. Efeito da suplementação com cobre e doenças associadas a carência de cobre em bovinos no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 13, n. 3, p. 45-49, 1993.

SANTOS, N.V.M.; SARKIS, J.E.S.; GUERRA, J.L.; MAIORKA, P.C.; HORTELANI, M.A.; SILVA, F.F.; ORTOLANI, E.L. Avaliação epidemiológica, clínica, anatomopatológica e etiológica de surtos de ataxia em cabritos e cordeiros. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.36, n.4, p.1207-1213, 2006.

SILVA, T.; AGUIAR, G.; CARVALHO, F.; SIMÕES, S.; MIRANDA NETO, E.; DANTAS, A.; SOARES, P.; RIET-CORREA, F. Surtos de deficiência de cobre em ruminantes na região semiárida da Paraíba, Brasil. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 35, n. 4, p. 1955-1960, 2014.

SOUSA, I.K.F.; MINERVINO, A.H.H.; SOUSA, R.S.; CHAVES, D.F.; SOARES, H.S.; BARROS, I.O.; ARAÚJO, C.A.S.C.; BARRÊTO JÚNIOR, R.A.; ORTOLANI, E.L. Copper deficiency in sheep with high liver iron accumulation. **Veterinary Medicine International**, Mossoró-RN, p. 1-4, 2012.

SUTTLE, N.F. The interactions between copper, molybdenum and sulphur in ruminant nutrition. **Annual Veterinary Nutrition**, Edinburgh Scotland, v.11, p.121-140, 1991.

SUTTLE, N.F. Copper imbalances in ruminants and humans: unexpected common ground. **Advances in Nutrition Journal**, Penicuik Scotland, v.5, n.3, p.666-674, 2012.

TEBALDI, F.L.H.; SILVA, J.F.C.; VASQUEZ, H.M.; THIEBAUT, J.T.L. Composição Mineral das Pastagens das Regiões Norte e Noroeste do Estado do Rio de Janeiro. Manganês, Ferro, Zinco, Cobre, Cobalto, Molibdênio e Chumbo. **Revista Brasileira de Zootecnia**, Rio de Janeiro, v.29, n.2, p.616-629, 2000.

TOKARNIA, C.H.; DOBEREINER, J.; CANELLA, C.F.C.; GUIMARÃES, J.A. Ataxia enzoótica em cordeiros na costa do Piauí. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, Piauí, v.1, p. 375-382, 1966.

TOKARNIA, C.H.; CANELLA, C.F.C.; GUIMARÃES, J.A.; DOBEREINER, J. Deficiências de cobre e cobalto em bovinos e ovinos no Nordeste e Norte do Brasil. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, Campinas, v.3, p. 351-360, 1968.

TOKARNIA, C.H.; DOBEREINER, J.; PEIXOTO, P.V. Deficiências minerais em animais de fazenda, principalmente bovinos em regime de campo. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v.20, n.3, p. 127-138, 2000.

TOKARNIA, C.H.; PEIXOTO, P.V.; BARBOSA, J.D.; BRITO, M.F.; DOBEREINER, J. Deficiências Minerais em Animais de Produção. 1. ed. Rio de Janeiro: Helianthus, 2010. cap. 3 200p.

UNDERWOOD, E.J.; SUTTLE, N.F. **The mineral nutrition of livestock**. 3.ed. Wallingford: Cabi Publishing, 1999. cap.15 614p.

ZATTA, P.; FRANK, A. Copper deficiency and neurological disorders in man and animals. **Brain Research Reviews**, Uppsala, Sweden, v.54, p. 19-33, 2007.