



## INTOXICAÇÃO POR COBRE EM ANIMAIS DOMÉSTICOS

Jéssica Maria Pinto Santana<sup>1</sup>, Ana Cláudia Maia Soares<sup>2</sup>, Lucas Henrique Brito Sales<sup>1</sup>, Marília Martins Melo<sup>3</sup>, Neide Judith Faria de Oliveira<sup>4\*</sup>

1. Acadêmico de Zootecnia, Instituto de Ciências Agrárias da Universidade Federal de Minas Gerais (ICA/UFMG).
2. Mestrando em Produção Animal, Instituto de Ciências Agrárias da Universidade Federal de Minas Gerais (ICA/UFMG).
3. Professora Doutora da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais (EV/UFMG).
4. Professora Doutora do Instituto de Ciências Agrárias da Universidade Federal de Minas Gerais (ICA/UFMG), Campus Montes Claros. \*Autor para correspondência: neidejudith@hotmail.com

Recebido em: 12/04/2014 – Aprovado em: 27/05/2014 – Publicado em: 01/07/2014

### RESUMO

Por causar prejuízos para a produção animal, objetivou-se revisar a literatura sobre intoxicação por cobre. Mesmo sendo necessário na nutrição, o íon está entre as causas de toxicose em animais, a qual ocorre mundialmente, sendo mais comum em ovinos, embora outras espécies sejam acometidas. A maior causa de toxicose associada ao cobre em ovinos no Brasil é a administração de mistura mineral ou rações formuladas para bovinos e associa-se à intensificação produtiva. A intoxicação pode ser primária aguda, com gastroenterite após o consumo de alta quantidade de cobre ou crônica, com acúmulo gradativo no fígado por meses e liberação acelerada por estresses, sendo frequente quando concomitante à baixa ingestão de molibdênio e enxofre. A toxicose secundária hepatógena associa-se à ingestão de plantas hepatotóxicas, hepatites graves e causas genéticas e a forma fitógena incide quando vegetais acumuladores como trevo subterrâneo são mal manejados e ofertados aos animais. Todas as formas da doença desencadeiam hemólise, a qual pode evoluir para insuficiência hepática e/ou renal, tornando a mortalidade elevada. No diagnóstico é imprescindível avaliar o histórico, os sinais clínicos, macro e microscópicos e realizar análises do mineral nos rins e fígado. O prognóstico é reservado e o tratamento é realizado com penicilamina, tetratiomolibdato, Vitaminas C e E, além de suporte sintomático. As medidas de controle são a retirada da fonte suspeita da dieta, a correção do manejo alimentar, podendo ser necessário suplementar com molibdênio e enxofre as pastagens. Existem relatos de toxicose por cobre em caprinos e estudos nessa espécie podem ser relevantes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Hemólise, Hemoglobinúria, Ovino, toxicose.

### COPPER TOXICOSIS IN DOMESTIC ANIMALS: LITERATURE REVIEW

#### ABSTRACT

By causing damage to animal production, the aim of this study was to review the literature on copper toxicosis. Despite being necessary in nutrition, this ion is among the causes of toxicosis in animals, which occurs worldwide, being more common in

ovine, although other species are susceptible. The most important cause of copper toxicosis in sheep in Brazil is the administration of mineral mix or feed formulated for cattle and it is correlated with intensive production. The intoxication can be primary acute with gastroenteritis after consumption of high quantity of copper or chronic, with gradual accumulation in the liver for months and the release is accelerated by stress, being frequent when concomitant with low intake of molybdenum and sulfur. Secondary copper toxicosis is associated with the ingestion of hepatotoxic plants, severe hepatitis and genetic causes. Phyto-genous form occurs when accumulator plants as clover are poorly managed and offered to animals. The disease triggers hemolysis which may progress to liver and renal failure, with high mortality. At diagnosis is essential to evaluate history, clinical, macro and microscopic signs and kidneys and liver mineral analyzes. The prognosis is reserved and the treatment is carried out with penicillamine, tetrathiomolybdate, C and E Vitamins, in addition to symptomatic support. The control measures are the withdrawal of the suspected source of the diet, the correction of feeding management and may be necessary to supplement pastures with molybdenum and sulfur. There are reports of copper toxicosis in goats and studies in this specie may be relevant.

**KEYWORDS:** Toxicosis, Hemolysis, Hemoglobinuria, Ovine

## INTRODUÇÃO

O cobre é micro elemento essencial para várias funções orgânicas de animais e plantas (LEMOS et al.,1997; LLANOS & MERCER, 2002; PROHASKA & GYBINA, 2004; SOARES, 2004) participa na ossificação, na pigmentação da pele e da lã, no sistema reprodutivo, na resposta imune e na incorporação do ferro na hemoglobina, com ação indireta na hematopoiese (SOUZA et al., 2012).

Apesar da necessidade nutricional de cobre a intoxicação ocorre mundialmente, sendo mais comum em ovinos, embora outras espécies sejam susceptíveis (SAKHAEE et al., 2012; BLAKLEY, 2013). Exposições orais agudas e particularmente, crônicas ao cobre, juntamente com defeitos do metabolismo deste, alterações patológicas da retenção ou excreção, além de desbalanços nutricionais entre o cobre e outros microminerais podem causar acúmulo hepático e toxicose (BOZYNSKI et al., 2009).

No Brasil, a frequência de intoxicação por cobre em ovinos provavelmente é alta, por associar-se à expansão da ovinocultura e à intensificação nos sistemas produtivos, as quais contribuem para aumentar a incidência dessa e de outras enfermidades (HEADLEY et al., 2008; ANTONELLI et al.; 2010; ALMEIDA et al., 2013). Entretanto, existem poucos estudos nacionais, sendo a maioria descrita no Rio Grande do Sul, no Nordeste (HEADLEY et al., 2008). Recentemente esta enfermidade foi reportada como 26,7% das intoxicações ocorridas em ovinos e 6,7% dos casos totais atendidos de 1996 a 2010 no Mato Grosso do Sul (ALMEIDA et al., 2013).

A toxicose acontece principalmente quando ovinos são submetidos ao mesmo manejo alimentar de bovinos, com o fornecimento de misturas minerais e rações formuladas para estes, contendo teores de cobre elevados para ovinos. A morbidade da toxicose cúprica é de aproximadamente 5%, mas a mortalidade pode ser superior a 75% e acontece em até 48h, associando-se à hemólise e à insuficiência hepática ou renal severa (BLAKLEY, 2013). Em outros casos a morte ocorreu em três (MIGUEL et al., 2013) a sete dias (BANDINELLI et al., 2013).

As perdas de produção podem continuar por vários meses após o diagnóstico, mesmo com tratamento e prevenção adequados, por meio de

tratamento veterinário e práticas zootécnicas como a correção da dieta (BLAKLEY, 2013). Dessa forma, a intoxicação por cobre possui impacto negativo prolongado no bem estar animal e na rentabilidade da exploração, por causar prejuízos econômicos diretos e indiretos (CORNISH et al., 2007).

Podem existir muitas incertezas sobre o metabolismo do cobre em mamíferos, a respeito da herança genética, da patogenia e do tratamento das doenças hepáticas associadas e ainda variações entre as espécies na capacidade de acumulação no fígado e em outros órgãos internos (FUENTEALBA & ABURTO, 2003; CRISPONI et al., 2010; KAYAALTI et al., 2011).

Possivelmente ocorrem casos a campo sem diagnóstico confirmado em virtude da carência de informações. Portanto, objetivou-se, por meio de pesquisa bibliográfica, discutir as características clínicas da intoxicação por cobre, os prejuízos acarretados e as formas de tratamento e prevenção.

### **FATORES PREDISPONETES E ESPÉCIES SUSCEPTÍVEIS**

A forma aguda da intoxicação por cobre foi descrita em aves (ISANHART et al., 2011) e ovelhas (BANDINELLI et al., 2013) e o curso crônico foi reportado em nestas (ORUC et al., 2009; SAKHAEI et al., 2012; ALMEIDA et al., 2013), em cabras (SOLAIMAN et al., 2001; CORNISH et al., 2007; BOZYNSKI et al., 2009; CREGAR et al., 2012), bovinos (LÓPEZ-ALONSO et al., 2006), alces (FRANK, 2004) e camelídeos, como lhamas e alpacas (BLAKLEY, 2013).

Foram encontrados relatos experimentais de toxicose por cobre em ratos (PAL et al., 2013) e búfalos, sendo nestes concomitante à fotossensibilização hepatógena (MINERVINO et al., 2010), relacionada à hepatotoxicidade, comum a ambas as síndromes, conforme BLAKLEY (2013). Em cães pode estar associada às hepatites e cirroses hepáticas crônicas graves, sendo verificados casos em Pinscher, *Skye terrier*, Dálmatas, Labrador, *Keeshonds*, Cocker Spaniel Americano e ainda em gatos Siamês (FUENTEALBA & ABURTO, 2003; BLAKLEY, 2013).

Existe sensibilidade hereditária ao cobre em caninos das raças *Bedlington terrier* e *White West Highland terriers* (FUENTEALBA & ABURTO, 2003; FIETEN et al., 2013a e b;), de forma similar à Doença de Wilson de seres humanos (LLANOS & MERCER, 2002; CRISPONI et al., 2010; KAYAALTI et al., 2011; CLOP et al., 2012; BLAKLEY, 2013; FIETEN et al., 2013a e b).

Apesar de formas não genéticas terem sido diagnosticadas em crianças (FIETEN et al., 2012) e de parte dos mecanismos homeostáticos do cobre ainda não serem elucidados, a toxicose hereditária relaciona-se a mutações em enzimas transportadoras do microelemento e sobrecarga dos carreadores por causa do excesso do íon livre (LLANOS & MERCER, 2002; PROHASKA & GYBINA, 2004; KAYAALTI et al., 2011).

Toxicose hereditária ao cobre ocorre ainda em ratos, camundongos e ovelhas da raça *North Ronaldsay*, altamente sensíveis ao dano oxidativo associado ao íon (FUENTEALBA & ABURTO, 2003; SIMPSON et al., 2004). Este microelemento pode estar envolvido na patogenia de doenças neurodegenerativas como Mal de Alzheimer, dentre outras (LLANOS & MERCER, 2002; BREWER, 2010; BUTTERWORTH, 2010; CRISPONI et al., 2010; KAYAALTI et al., 2011).

Assim, várias espécies são acometidas por intoxicação por cobre e ovinos mais jovens e sob estresses podem ser mais sensíveis à enfermidade (BUNDZA et al., 1982; ALMEIDA et al., 2013; BLAKLEY, 2013). Estresse do transporte e a anorexia foram relacionados ao surto reportado em coelhos 21 dias após suplementação mineral (RAMIREZ et al., 2013). A crise hemolítica pode ser

precipitada ainda por mudanças bruscas de condições climáticas, gestação, lactação, exercício extremo ou desequilíbrios nutricionais relacionados à fome e à desnutrição (BANDINELLI et al., 2013; BLAKLEY, 2013).

Para suínos 125 a 250 ppm de cobre podem ser usadas como aditivo alimentar e concentrações superiores podem ser perigosas para a espécie, assim como para ovelhas, embora os altos níveis de proteína, zinco e ferro, normalmente presentes na dieta suinícola possam ser protetores (BLAKLEY, 2013). Na Espanha, a criação intensiva de suínos e a contaminação do meio ambiente por resíduos contendo cobre foi indicada como fator predisponente para a intoxicação (LÓPEZ-ALONSO et al., 2005).

Entre os ruminantes, a toxicidade ao cobre é variável, sendo ovinos os mais susceptíveis (LE MOS et al., 1997; BUNDZA et al., 1982; SOLAIMAN et al., 2001; SOARES, 2004; BOZYNSKI et al., 2009; BLAKLEY, 2013). Cabras são mais resistentes se comparadas às ovelhas e diferenças nos requerimentos e tolerâncias ao cobre entre estas foram comprovadas (SOLAIMAN et al., 2001). Cabras adultas de aptidão leiteira e animais mestiços da raça Boer foram tolerantes à toxicose crônica ao cobre, especialmente à fase hemolítica (BOZYNSKI et al., 2009). Contudo, segundo CREGAR et al. (2012), caprinos Boer foram considerados propensos à enfermidade, desenvolveram crise hemolítica secundária e podem ser mais susceptíveis que outras raças.

Ovinos possuem particularidades fisiológicas que os tornam mais sensíveis à toxicose associada ao cobre (KERR, 1990; BLAKLEY, 2013) porque o fígado desses possui receptividade alta e capta muito eficientemente o íon, sendo a taxa de excreção limitada. Assim os mesmos absorvem o elemento da dieta conforme a quantidade oferecida sem restrição, diferentemente de outros minerais (SOARES, 2004). Depois de absorvido, o microelemento é direcionado ao fígado, onde se acumula, podendo ser tóxico após meses ou anos (LE MOS et al., 1997).

Os fatores de manejo predisponentes à intoxicação por cobre em ovinos relacionam-se ao consumo de concentrados e misturas minerais formulados para bovinos ou a erros de cálculo nas dietas, os quais podem resultar em oferta excessiva ao animal e toxicidade crônica. Duas ovelhas morreram após ingerirem ração para coelhos e mistura mineral destinadas para bovinos, alimentos conhecidos por conter concentrações de cobre acima das indicadas para ovinos (MAIORKA et al., 1998). Em ruminantes exóticos, como lhamas e alpacas, o fornecimento de rações e suplementos minerais para bovinos pode predispor ao quadro de intoxicação por cobre (BLAKLEY, 2013).

Outros fatores predisponentes associaram-se ao uso intenso de sulfato de cobre como fungicida em fruticultura, pois na Turquia a causa da morte de ovelhas com intoxicação crônica foi oriunda da contaminação por este produto como pesticida, tendo como fator aditivo poeira industrial contendo cobre (ORUC et al., 2009). Apesar de pouco comum na atualidade, o fornecimento de água através de encanamento de cobre pode ser associado à doença. Ainda deve ser considerada a ingestão de plantas e outros agentes tóxicos para o fígado, sejam agudos ou crônicos, como possíveis predisponentes para a intoxicação, relacionada ao acúmulo de cobre secundário a hepatopatias graves e ainda o consumo de plantas acumuladoras desse microelemento (BLAKLEY, 2013).

### **PATOGENIA AGUDA E CRÔNICA**

Estudos da intoxicação em mamíferos podem elucidar o metabolismo do cobre e doenças relacionadas, os quais poderão contribuir no entendimento quando

o ser humano for acometido (CRISPONI et al., 2010; KAYAALTI et al., 2011; FIETEN et al., 2012). Em excesso, os íons oxidativos são muito tóxicos (LLANOS & MERCER, 2002), pois reagem com peróxido de hidrogênio e geram rapidamente radicais nocivos. Assim, a homeostase os mantém livres apenas em quantidades mínimas (PROHASKA & GYBINA, 2004; KAYAALTI et al., 2011).

As enzimas cúpricas necessitam de cobre como co-fator específico em resíduos de aminoácidos do sítio ativo (FRANK, 2004). Nas células, proteínas transportadoras de membrana internalizam o elemento, sendo esse rapidamente ligado ao carreador citoplasmático específico e direcionado para a ceruloplasmina ou para a excreção biliar. Parte é incorporada à dopamina beta-mono-oxigenase, peptidilglicina alfa-amilase, lisil oxidase e tirosinase no complexo de golgi, dependendo do tipo celular. Outras proteínas o liberam no espaço intramitocondrial para entrar na via Citocromo C oxidase. Chaperonas cúpricas como metalotioneína e precursor amilóide participam da homeostase, mas nem todas as etapas bioquímicas foram elucidadas (PROHASKA & GYBINA, 2004). Assim, a biodisponibilidade do cobre depende da absorção no trato gastrointestinal, do transporte no suprimento sanguíneo portal, do acúmulo nos hepatócitos e da captação nos tecidos periféricos e no sistema nervoso central (CRISPONI et al., 2010)

As metalotioneínas são proteínas ligantes de metais, ricas em cisteína e de baixo peso molecular. Carreiam os metais em seus grupos tiol e atuam na homeostase dos metais essenciais, auxiliando no transporte e na absorção, além de se associarem aos metais pesados (KAYAALTI et al., 2011). As concentrações hepáticas de metalotioneína não são relacionadas ao acúmulo de cobre por serem dependentes da capacidade de reserva de zinco no animal. Quando se analisa o conteúdo complexado com metiotioneína foi observado que os valores de cobre, similarmente aos de zinco ligado, são diretamente correlacionados com as concentrações desta proteína no fígado. O cobre pode competir com zinco pela ligação nos sítios e essa habilidade é dependente da relação entre esses microelementos na célula. Em alguns bovinos foi indicada capacidade limitada de acúmulo do complexo cobre metalotioneína no fígado, podendo gerar maior susceptibilidade à toxicose (LÓPEZ-ALONSO et al., 2005)

A intoxicação primária pode apresentar-se de duas formas: aguda ou crônica. Na primeira o animal apresenta gastroenterite após o consumo de alta quantidade de cobre. Os níveis tóxicos suficientes para desencadear quadros agudos encontram-se entre 20 a 100 mg de cobre por kg de peso corporal ( $\text{mg.kg}^{-1}$ ) para ovelhas e bezerras jovens ou 200 a 800  $\text{mg.kg}^{-1}$  para bovinos adultos (BLAKLEY, 2013).

A forma aguda da intoxicação primária por cobre foi descrita em aves silvestres após ingestão de água metalífera (ISANHART et al., 2011), depois da administração acidental de doses excessivas de sais solúveis de cobre presentes em anti-helmínticos orais e de ingestão de misturas minerais e/ou rações formuladas incorretamente (BANDINELLI et al., 2013; BLAKLEY, 2013).

A intoxicação primária crônica é a forma mais comum da toxicose e ocorre quando quantidades de cobre excessivas, porém insuficientes para provocarem sintomatologia aguda, são ingeridas por longos períodos. O acúmulo gradativo do elemento acontece em vários tecidos e principalmente no fígado, sem sinais clínicos por alguns meses. A doença permanece subclínica até o estoque hepático ser liberado maciça e rapidamente. Em estresses, como lactação ou mudança de dieta, a liberação do elemento contido no fígado é acelerada e os sintomas

desencadeados Assim, as concentrações séricas aumentam bruscamente causando peroxidação de lipídios e hemólise intravascular (BANDINELLI et al., 2013; BLAKLEY, 2013).

Para induzir a forma crônica da enfermidade foram necessários  $3,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  diários para ovinos mantidos em pastos com 15 a 20 ppm de cobre em base de matéria seca e baixo molibdênio (BLAKLEY, 2013). Outros autores descreveram concentrações tóxicas de cobre de 15 a 20  $\text{mg.kg}^{-1}$  (RIET-CORRÊA et al., 1989) para ovinos. Porém, a maioria dos casos clínicos são associados ao cobre dietéticos superior a  $12 \text{ mg.kg}^{-1}$  ingerido por ovinos em semanas, meses ou até alguns anos (RISSI et al., 2010).

O aumento na incidência da intoxicação por cobre nas últimas décadas está ligado às mudanças de manejo realizadas na ovinocultura intensiva, na qual são ofertados aos rebanhos dietas com altos teores de cobre e, em especial, relacionaram-se ao uso incorreto de misturas minerais formuladas para bovinos (ANTONELLI et al., 2010). Concentrados para bovinos são estabelecidas com níveis de cobre excessivos para outros animais, sendo descritas como causa de intoxicação crônica por cobre em ovinos e camelídeos (BLAKLEY, 2013).

Muitos fatores podem alterar o metabolismo do cobre e influenciar a ocorrência de intoxicação, por aumentar a absorção ou reduzir a retenção, interferindo na biodisponibilidade do microelemento (CRISPONI et al., 2010), tais como a baixa concentração de molibdênio ou sulfatos na dieta. Por isso, a toxicose crônica por cobre é mais comum quando concomitante à baixa ingestão de molibdênio e enxofre, por causa da formação reduzida de complexos molibdato e/ou sulfito de cobre nos tecidos, os quais dificultam a excreção do mesmo na urina e nas fezes. Assim, o excesso tende a ficar livre e a provocar dano oxidativo (BLAKLEY, 2013).

A baixa disponibilidade de molibdênio e enxofre normalmente ocorre quando ovinos são alimentados com dieta rica em concentrados energéticos e isso aumenta significativamente o risco de intoxicação cúprica (SOARES, 2004). A alimentação dos ovinos com quantidades altas de rações concentradas a base de grãos como o trigo, milho e soja, podendo também ser proveniente de feno, silagem de capins tenros ou mesmo maduros. Embora a concentração de cobre presente nestes alimentos seja baixa, a disponibilidade é elevada, pois o elemento encontra-se ligado às proteínas, facilitando a absorção pelo animal (ANTONELLI et al., 2010). A silagem de girassol possui relação de cobre para molibdênio de 10 para um e pode causar toxicose quando fornecida como volumoso para ovelhas, cordeiros e borregas (GARCÍA-FERNÁNDEZ et al., 1999). Algumas plantas podem conter níveis muito baixos de molibdênio e concentrações normais de cobre podendo causar intoxicação se ingeridas por espécies sensíveis (BLAKLEY, 2013).

Fontes fitógenas como *Trifolium subterraneum* (trevo subterrâneo) podem causar intoxicação crônica, pois a retenção de cobre é expressiva na planta. O controle é realizado favorecendo o crescimento e o pastejo de gramíneas tenras, com menor capacidade de reter o elemento e ainda evitando a má nutrição e sobreposição de estresses (BLAKLEY, 2013). Segundo YRUELA (2005) mesmo para vegetais o cobre é microelemento essencial e pode causar problemas quando existe excesso ou falta, determinando a toxicidade e a tolerância dos mesmos ao microelemento.

Plantas e outros agentes hepatotóxicos podem predispor os animais à toxicose crônica secundária ao cobre (BOZYNSKI et al., 2009). As causas mais frequentemente relacionadas aos vegetais são associadas ao consumo de vegetais

contendo alcalóides pirrolizidínicos, como *Senecio* spp. e *Heliotropum europaeum*, e conseqüentemente, acontece retenção excessiva de cobre no fígado (FRANK, 2004; BLAKLEY, 2013).

### **SINTOMAS E SINAIS CLÍNICOS**

A forma aguda da intoxicação por cobre desencadeia sinais de gastroenterite severa, com dor abdominal, diarreia, anorexia, desidratação, choque, taquipnéia, taquicardia, fasciculação e rigidez muscular generalizada, decúbito lateral ou esternal e óbito. Quando os animais sobrevivem ao quadro digestivo pode acontecer hemólise e hemoglobinúria em três dias (BANDINELLI et al., 2013; BLAKLEY, 2013; MIGUEL et al., 2013).

Na mortalidade de aves silvestres causada por ingestão de água metalífera proveniente de minas, contendo cobre e outros metais, segundo ISANHART et al. (2011) foram identificadas enterites. Em cabra da raça Boer de um ano de idade, com histórico de pigmentúria por 24h, anorexia e tremores, apesar da terapia de suporte, os sinais de hemólise aumentaram e o animal foi eutanasiado, sendo confirmada *post mortem* a toxicose aguda por cobre (CREGAR et al., 2012). Animais sobreviventes ao quadro hemolítico podem desenvolver falência renal. Apesar do dano hepático extenso e da necrose em alpacas e lhamas, a crise hemolítica não foi diagnosticada (BLAKLEY, 2013).

A toxicose crônica resulta da crise hemolítica repentina e a progressão dos sintomas depende da concentração de cobre presente na dieta. Pode acontecer depressão, letargia, apatia, fraqueza, manutenção da cabeça baixa, caminhada lenta, andar instável, depressão nervosa, opistótono, permanência em decúbito, anorexia, estase ruminal, dispnéia, mucosas pálidas, hemoglobinúria, icterícia, polidipsia, caquexia e hipertermia (BLAKLEY, 2013; MIGUEL et al., 2013).

Em rebanhos acometidos por intoxicação crônica por cobre ocorreu redução da produção de leite e óbito de cabras lactantes, após anorexia, prostração e sintomas nervosos (CORNISH et al., 2007) ou mortes, abortos, anorexia, hematúria, icterícia, incoordenação motora e ptialismo em ovelhas (ORUC et al., 2009). Quatro búfalos da raça Murrah foram mantidos estabulados por oito meses em experimento e desenvolveram anorexia, apatia e fotossensibilização aguda, com eritema severo, fissuras, necrose e gangrena exsudativa serosa, com formação de crostas cutâneas quatro dias após exposição solar (MINERVINO et al., 2010).

### **PATOLOGIA CLÍNICA**

Em aves silvestres intoxicadas por cobre foi identificado aumento de ácido úrico, aspartato aminotransferase (AST), creatina kinase, potássio e fósforo séricos, além de hemoconcentração. A detecção de cobre no sangue e nos rins foi, respectivamente, 23 e seis vezes superior ao normal nos animais intoxicados, porém os níveis hepáticos de cobre não aumentaram (ISANHART et al., 2011).

Em ratos, a toxicose experimental por cobre provocou menor atividade de acetilcolinesterase, com alteração da coordenação neuromuscular, maior concentração de cobre no fígado e no hipocampo, redução de zinco hepático e acúmulo de zinco no hipocampo, concomitantemente ao aumento de cobre e zinco séricos e na urina (PAL et al., 2013).

Os animais podem apresentar redução do hematócrito e anemia hemolítica atribuída à intoxicação crônica por cobre (MAIORKA et al., 1998; ANTONELLI; 2007; ANTONELLI et al., 2010), como evidenciado em cabras adultas da raça Boer (BOZYNSKI et al., 2009), ovelhas (MOUNT & FELDMAN, 1984) e cordeiros (BUNDZA et al., 1982). Durante a crise hemolítica são presentes

metahemoglobinemia, hemoglobinemia e aumento de atividade de glutatona sérica (BLAKLEY, 2013), além de hemoglobinúria (MOUNT & FELDMAN, 1984).

Em cabra da raça Boer de um ano de idade, apesar de inicialmente não ser notada anemia na toxicose por cobre, ocorreu progressão da forma hemolítica, sendo caracterizada pela presença de corpúsculos de Heinz nos eritrócitos intactos e restos celulares, com presença de células fusiformes atípicas. Ocorreu ainda aumento da atividade sérica de alanina aminotransferase (ALT) e gama glutamiltransferase (GGT), hiperbilirrubinemia e aumento do nitrogênio ureico no sangue (CREGAR et al., 2012), assim como diagnosticado em ovelhas intoxicadas por cobre, além do aumento de AST e ALT nestas (MAIORKA et al., 1998; FUENTEALBA & ABURTO, 2003). Em cabras suplementadas com mais de 300 mg de cobre por dia foi identificado aumento de sorbitol desidrogenase (SDH) plasmática. Aumento de AST ocorreu com a dieta superior a 600 mg por dia. A dosagem de cobre plasmático não indicou *status* deste microelemento nos caprinos (SOLAIMAN et al., 2001).

Os cordeiros tratados experimentalmente com sucedâneo do leite contendo cobre apresentaram anemia hemolítica responsiva com esferocitose, leucocitose com neutrofilia, hemoglobinemia, hemoglobinúria e cilindros reinais, além de atividade de AST entre 150 a 302 UI/L (BUNDZA et al., 1982).

Em intoxicações agudas o aumento da concentração fecal de cobre entre 8000 a 10000 ppm e quantidade superior a 15 ppm nos rins pode elucidar o diagnóstico. Na intoxicação crônica, a concentração de cobre no sangue está aumentada em 5 a 20 microgramas por mililitro durante o período hemolítico, quando comparado ao normal de um micrograma por mililitro, sendo a dosagem hepática superior a 150 ppm indício forte de intoxicação cúprica em ovinos (BLAKLEY, 2013).

As ovelhas com toxicose atribuída ao uso intenso de sulfato de cobre como fungicida e à poeira industrial demonstraram níveis elevados desse microelemento no soro, rins e fígado (ORUC et al., 2009). Em ovinos cronicamente intoxicados foram identificadas 414 ppm de cobre hepático (MAIORKA et al., 1998). Em cordeiros recebendo sucedâneo no fígado foi dosado cobre entre 38 a 584 ppm e nos rins de 6 a 86 ppm (BUNDZA et al., 1982). RAMIREZ et al. (2013) identificaram entre 319 a 997 ppm do elemento no fígado de coelhos intoxicados por cobre.

## MACROSCOPIA

Nos casos agudos de intoxicação por cobre foram diagnosticadas erosões e úlceras com hemorragias e congestão no esôfago, proventrículo, ventrículo e duodeno de aves silvestres (ISANHART et al., 2011) e em ruminantes, ingesta de coloração verde azulada, lesões de gastroenterite severa com ulcerações multifocais no abomaso e icterícia nos animais que sobrevivem por mais de 24 horas, além de despigmentação dos tecidos, acentuação do padrão lobular hepático, espleno e hepatomegalia e coloração castanha da urina, sinais associados à hemólise (BANDINELLI et al., 2013; BLAKLEY, 2013).

Apesar da causa do óbito ter sido o fluoreto de sódio, em bovinos mortos após ingestão de preservativo de madeira contendo este composto e naftenato de cobre ocorreu depressão nervosa, anorexia, ataxia, diarreia e prostração e as lesões macroscópicas foram edema perirrenal, rins pálidos e úlceras abomasais, sendo estas atribuídas ao naftenato de cobre (DEBEY et al., 2007).

Achados de necropsia em cordeiros tratados com substituto do leite comercial contendo cobre evidenciaram icterícia, aumento dos rins e aumento ou redução do



tamanho do fígado (BUNDZA et al., 1982). Em ovinos adultos intoxicados por cobre foram identificados icterícia e edema subcutâneo, fígado friável, vesícula biliar distendida com conteúdo denso e escuro e rins enegrecidos, hipertróficos ou hemorrágicos (ORUC et al., 2009). Na maioria dos relatos em ovinos foram diagnosticados fígados aumentados e amarelados e rins edemaciados, de coloração castanha tendendo a negra, além de urina de coloração escura (MAIORKA et al., 1998; BLAKLEY, 2013; MIGUEL et al., 2013).

### MICROSCOPIA

Experimentalmente o cobre provocou edema e aumento do número de astrócitos no plexo coróide, com neurônios demonstrando núcleos picnóticos e citoplasma denso e eosinofílico em ratos, sinais característicos de degeneração neuronal (PAL et al., 2013). Em cães da raça Dálmata com retenção de cobre foi diagnosticada necrose centrolobular periácinar severa no fígado, além de macrófagos e hepatócitos restantes com impregnação positiva para o cobre (FUENTEALB & ABURTO, 2003).

A intoxicação por cobre em coelhos foi associada à necrose hepatocelular centrolobular a meio zonária com coloração positiva para rodamina nos hepatócitos, fibrose periportal moderada, hiperplasia biliar, nefrose hemoglobínica e eritrofagocitose esplênica (RAMIREZ et al., 2013) O cobre induziu fibrogênese hepática em ovelhas sensíveis da raça *North Ronaldsay*. Notou-se o aparecimento de alterações degenerativas em mitocôndrias, aumento da autofagia e picnose da matriz dessas organelas, além de hiperplasia e hipertrofia mitocondrial, culminando em dano nuclear e necrose de hepatócitos (HAYWOOD et al., 2004; HAYWOOD et al., 2005).

Outros estudos demonstraram necrose tubular renal (BLAKLEY, 2013) e nefrose tubular hemoglobínica em cabras da raça Boer (BOZYNSKI et al., 2009; CREGAR et al., 2012), em cordeiros (BUNDZA et al., 1982) e em ovelhas, além de hemossiderose renal, hepática e esplênica, associada à hemólise maciça, causada pelo excesso de cobre circulante (MAIORKA et al., 1998).

A análise histológica do fígado de ovinos intoxicados por cobre de forma aguda demonstrou necrose hepatocelular centrolobular acentuada e difusa, tumefação de hepatócitos, predominantemente na região periportal e poucas células de Kupffer com pigmento granular citoplasmático (BANDINELLI et al., 2013). Em caprinos e ovinos intoxicados foram descritas necrose hepática centrolobular, periácinar ou difusa e vacuolização de hepatócitos associada à leve proliferação de tecido conjuntivo, fibrose portal, hepatite crônica ativa e presença de grânulos intracitoplasmáticos rodamina positivos, consistentes com cobre (BUNDZA et al., 1982; MAIORKA et al., 1998; CORNISH et al., 2007; CREGAR et al., 2012; BLAKLEY, 2013; MIGUEL et al., 2013).

No exame histológico ainda observaram-se necrose zonal aleatória e acentuada no fígado, necrose epitelial tubular, gotas hialinas e cilindros marrom-alaranjados em túbulos coletores dos rins, A confirmação diagnóstica foi feita com a marcação de pigmentos de cobre por meio da técnica histoquímica de Ulzmann (MIGUEL et al., 2013).

Na fotossensibilização associada à toxicose experimental por cobre em búfalos a microscopia revelou hiperqueratose paraceratótica, acantólise e degeneração de células escamosas no tecido cutâneo, necrose epidermal e atrofia de glândulas sudoríparas com edema dermal multifocal superficial e profundo (MINERVINO et al., 2010).

## DIAGNÓSTICO

Histórico e anamnese podem indicar fatores predisponentes como o fornecimento para ovinos de alimentos conhecidos por conter altos níveis de cobre (MAIORKA et al. 1998; BANDINELLI et al., 2013; MIGUEL et al., 2013), além de existir valor na avaliação cuidadosa dos sinais clínicos e de achados de necropsia e histopatológicos em casos agudos e crônicos da toxicose (BANDINELLI et al., 2013; MIGUEL et al., 2013).

Segundo CORNISH et al. (2007) ocorreu administração de suplemento contendo 3,050 ppm de cobre nove meses antes da intoxicação em caprinos. Em coelhos a mesma foi causada por suplementação mineral associada ao estresse, semelhante à forma crônica descrita em ovelhas (RAMIREZ et al., 2013).

As enzimas hepáticas aumentadas são altamente correlacionadas com a concentração de cobre no fígado (LÓPEZ-ALONSO et al., 2006) e podem ser verificadas após a crise hemolítica em vários dias ou semanas (BLAKLEY, 2013). Portanto, aumentos dessas podem ser indícios precoces de intoxicação crônica por cobre na forma subclínica, sendo auxiliares no diagnóstico de rebanho (BLAKLEY, 2013).

Níveis de cobre e ceruloplasmina no sangue são avaliados na deficiência, porém não foram associados significativamente ao acúmulo de cobre e não fornecem predição acurada. Existe indicação de biópsia hepática e da análise ao abate para avaliar o acúmulo de cobre hepático e detectar problemas subclínicos crônicos em bovinos (LÓPEZ-ALONSO et al., 2005). No fígado de cabras leiteiras intoxicadas por cobre foi diagnosticada baixa vitamina E e concentrações elevadas de cobre, assim como nos rins (CORNISH et al., 2007) e no fígado e rins de cabra Boer intoxicada por cobre (CREGAR et al., 2012).

A concentração de cobre nos tecidos deve ser determinada (MARQUES et al., 2011) para eliminar outras causas de doença hemolítica. As análises de molibdênio devem ser feitas para diagnosticar se a síndrome de intoxicação ao cobre é primária ou secundária (BLAKLEY, 2013). A análise toxicológica laboratorial é fundamental para a confirmação da toxicose, permitindo identificar e, principalmente, quantificar o elemento suspeito (LE MOS et al., 1997; BANDINELLI et al., 2013; MIGUEL et al., 2013). Para o diagnóstico confirmatório pode ser necessário avaliar as concentrações de cobre no soro sanguíneo, rins ou fígado dos animais (SOLAIMAN et al., 2001; CORNISH et al., 2007; ORUC et al., 2009; CREGAR et al., 2012; BANDINELLI et al., 2013; ), além de alimentos concentrados, misturas minerais, volumosos (BOZYNSKI et al., 2009; CREGAR et al., 2012; BANDINELLI et al., 2013), plantas, solo e água de bebida (ORUC et al., 2009).

Concentrações elevadas de cobre foram identificadas no duodeno, rúmen e cérebro de cabras em experimentos (SOLAIMAN et al., 2001). Possivelmente as concentrações sanguíneas e renais sejam mais úteis no diagnóstico de toxicose aguda por cobre em aves (ISANHART et al., 2011).

O valor diagnóstico da concentração de cobre no córtex do rim em casos clínicos da intoxicação aguda por cobre foi confirmatório em 93% das amostras de bovinos analisadas (FAZZIO et al., 2012). A confirmação diagnóstica foi realizada com a marcação de pigmentos de cobre por meio da técnica histoquímica de Ulzmann (MIGUEL et al., 2013).

Como a morte de ovelhas intoxicadas cronicamente por cobre pode ser decorrente de anemia hemolítica e falência hepática (MAIORKA et al., 1998; ANTONELLI, 2007; ANTONELLI et al., 2010) ou relaciona-se à insuficiência renal aguda (ANTONELLI, 2007; ANTONELLI et al., 2010), o diagnóstico diferencial deve

ser realizado entre essa e doenças que possuem sintomas similares, principalmente fotossensibilização associada à ingestão de braquiárias, porque alguns casos podem acontecer em animais criados em regime extensivo (MIGUEL et al., 2013). Outras enfermidades, como leptospirose, hemoglobinúria pós-parto, hemoglobinúria bacilar, pasteurelose aguda, anaplasmose, piroplasmose, intoxicações por chumbo, mercúrio e arsênico podem ser outras causas de hemólise (BLAKLEY, 2013).

No Brasil, existem diversas causas de insuficiência hepática aguda de origem tóxica em ruminantes, cujos sinais clínicos e achados de necropsia são semelhantes aos reportados para intoxicação por cobre. O conhecimento destas e a inspeção *in loco* são essenciais para o diagnóstico definitivo (BANDINELLI et al., 2013), pois as plantas *Xanthium* spp., *Cestrum intermedium*, *Cestrum parqui*, *Trema micrantha*, *Dodonaea viscosa* (TOKARNIA et al., 2012) e as larvas de *Perreya flavipes* são consideradas hepatotóxicas (TESSELE et al., 2012).

### TRATAMENTO

O prognóstico da intoxicação por cobre é reservado em todas as espécies. Na forma aguda podem ser necessários sedativos e tratamento sintomático para evitar o choque. Durante a crise hemolítica 500 mg de Vitamina C por animal por dia, por via subcutânea, pode reduzir o dano oxidativo nos eritrócitos. Em alguns casos prednisona ou prednisolona podem ser indicadas para auxiliar a aumentar a excreção de cobre e reduzir o dano hepático (BLAKLEY, 2013).

O quelante de cobre D penicilamina aumenta a excreção e reduz a concentração e as lesões hepáticas, sendo usado no tratamento da intoxicação em cães, caprinos e seres humanos (RIET-CORREA et al., 1998; CORNISH et al., 2007; HASSAN et al., 2010; FIETEN et al., 2013a; FIETEN et al., 2013b). O uso de dimercaprol (BAL) foi bem sucedido em intoxicação após ingestão acidental de sulfato de cobre em ser humano (HASSAN et al., 2010).

Em cães ocorreu rápido aumento da excreção urinária de cobre e zinco após a administração oral única de 20mg por kg de peso corporal de D penicilamina. A razão entre cobre e zinco excretados correlacionou-se com as concentrações hepáticas de cobre, podendo ser útil no diagnóstico e avaliação dos tratamentos na raça Labrador (FIETEN et al., 2013a). Porém, usos contínuos de penicilamina não são recomendados nestes porque existe risco de deficiência de cobre e zinco por depleção dos estoques hepáticos (FIETEN et al., 2013a; FIETEN et al., 2013b).

Até o início da década de 1960 o tratamento da intoxicação cúprica acumulativa em ruminantes se restringia ao uso oral de medicamentos, por se conhecer previamente a menor disponibilidade gastroentérica de cobre por meio da interação com molibdênio e enxofre (ANTONELLI, 2007; ANTONELLI et al., 2010; SÁ, 2011). Assim, recomendava-se o tratamento diário da toxicose com 100 mg de molibdato de amônio e 1g de sulfato de sódio anidro, *per os*, por três semanas para reduzir o conteúdo desse microelemento nos tecidos (GARCÍA-FERNÁNDEZ et al., 1990; CORNISH et al., 2007; BLAKLEY, 2013).

O tratamento em ovinos pode ser eficiente se for iniciado precocemente, do primeiro ao segundo dia após o início da hemoglobinúria, com 3,4 mg por kg de peso corporal do antídoto específico à base de tetratiomolibdato. Esse possui capacidade de quelar o cobre livre ou presente estoques corpóreos, bloqueando sintomas imediatos. O mesmo se liga ao elemento livre no complexo hemoglobina com lisossomo, reduzindo ou inativando o efeito tóxico (SOARES, 2004). Tetratiomolibdato de amônio na dosagem diária de 1,7 mg por kg de peso corporal,

por via intravenosa e por seis dias permite tratamento e prevenção, pois reduz a absorção e aumenta a eliminação do cobre (BLAKLEY, 2013).

O tratamento de toxicose por cobre em cabras clinicamente diagnosticadas foi feito com penicilamina, molibdato de amônio, tiosulfato de sódio e vitamina E (CORNISH et al., 2007). Em fases precoces da doença em ovelhas penicilamina pode ser usada no protocolo de 50 mg por kg de peso corporal por via oral, a cada 24h, por seis dias consecutivos ou ainda versenato de cálcio (BLAKLEY, 2013).

### **PREVENÇÃO E CONTROLE**

A intoxicação por cobre pode ser irreversível em virtude da fase avançada da doença quando diagnosticada e do estresse envolvido ou ainda da incapacidade de realizar o tratamento em muitos animais por causa dos custos ou da falta de antídotos. O diagnóstico precoce, a busca da causa primária e a remoção da fonte de cobre em excesso, além do treinamento dos tratadores ou proprietários podem evitar problemas cíclicos no futuro (KERR, 1990).

Ovinos em rebanhos de alta produção estão em maior risco associado ao uso de suplementos, sendo mais importante o manejo alimentar. A melhor maneira para reduzir os prejuízos relacionados à intoxicação por cobre é prevenir a ocorrência clínica (ANTONELLI, 2007; ANTONELLI et al., 2010), pois houve diagnóstico do aumento de doenças infecciosas nos meses seguintes ao surto de toxicose em cabras (CORNISH et al., 2007), confirmando o estresse envolvendo a doença e o tratamento (KERR, 1990), relacionados a severas perdas econômicas.

Foram descritas diferenças de susceptibilidade entre raças de ovelhas e de cabras, portanto, as mesmas devem ser consideradas no manejo alimentar e para reduzir a intoxicação crônica por cobre são recomendadas dietas espécie específicas (BLAKLEY, 2013). Podem ser necessárias precauções com volumosos ricos em cobre e de baixo molibdênio como girassol (GARCÍA-FERNÁNDEZ et al., 1990). Rebanhos de ovelhas em alto risco podem ser suplementados com tiosulfato de sódio e 250 ppm de acetato de zinco para diminuir a absorção entérica de cobre. Além disso, quando possível a erradicação ou redução do acesso a plantas causadoras de intoxicação cúprica fitógena por acumulação ou ainda as hepatotóxicas são aconselháveis. Como medidas profiláticas podem ser empregadas ainda 70g de molibdênio por hectare, dispostas diretamente nas pastagens ou na forma de superfosfato molibdenizado (BLAKLEY, 2013).

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Animais domésticos são susceptíveis à intoxicação por cobre, de origem primária aguda, causada por excesso de ingestão desse microelemento ou crônica, por acúmulo e liberação dos estoques endógenos após estresses, podendo ocorrer ainda de forma secundária, associada à hepatotoxicidade ou fontes fitógenas.

Portanto, estabelecer o plano nutricional para cada espécie animal por meio do manejo alimentar adequado pode ser imprescindível para evitar a intoxicação, assim como estabelecer estratégias para a redução dos estresses relacionados ao sistema produtivo. Em ovinos a susceptibilidade à intoxicação por cobre é maior. Portanto, na busca por maior produtividade com a produção intensificada, a quantidade de concentrado energético na dieta aumenta progressivamente, ampliando os riscos de ocorrência de ocorrência dessa toxicose.

Entre as possibilidades de prevenção, diminuir a quantidade de ração fornecida aos ovinos pode ser inviável em algumas situações. Mas outro ponto de fácil controle seria conscientizar os produtores a usarem mistura mineral específica

para ovinos, disponível em muitos mercados. Entretanto, ainda ocorre falta de suplementos específicos para pequenos ruminantes em alguns locais, podendo representar potenciais áreas de atuação para indústrias de nutrição animal.

Em virtude de constarem na literatura relatos de toxicose por cobre em algumas raças de caprinos, estudos nessa espécie para determinar quais os fatores estão envolvidos com a patogenia podem ser considerados relevantes.

### **AGRADECIMENTOS**

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), à Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG), pela concessão de bolsas aos acadêmicos.

### **REFERÊNCIAS**

ALMEIDA, T. L.; BRUM, K. B.; LEMOS, R. A. A.; LEAL, C. R. B.; BORGES, F. A. Doenças de ovinos diagnosticadas no Laboratório de Anatomia Patológica Animal da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (1996-2010). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 33, n. 1, p. 21-29, 2013.

ANTONELLI, A. C. **Avaliação do uso de um sal mineral rico em molibdênio na prevenção de intoxicação cúprica acumulativa em ovinos**. Tese de pós Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, 2007.

ANTONELLI, A. C.; WANDERLEY, C. W. S.; ORTOLANI, E. L. Intoxicação cúprica em ovinos: Revisão de literatura. **Pubvet**, Londrina, v. 4, n. 34, n p., 2010.

BANDINELLI, M. B.; PAVARINI, S. P.; GOMES, D. C.; BASSUINO, D. M.; WURSTER, F.; WOUTERS, F.; CRUZ, C. E. F.; DRIEMEIER, D. Intoxicação aguda por cobre em ovinos. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 43, n. 10, p. 1862-1865, 2013.

BLAKLEY, B. R. Overview of copper poisoning. 2013. In: AIELLO, S. E.; MOSES, M. A. Ed. **The Merck Veterinary Manual**. 2012, np.

BOZYNSKI, C. C.; EVANS, T. J.; KIM, D. Y.; JOHNSON, G. C.; HUGHES-HANKS, J. M.; MITCHELL, W. J.; ROTTINGHAUS, G. E.; PERRY, J.; MIDDLETON, J. R. Copper toxicosis with hemolysis and hemoglobinuric nephrosis in three adult Boer goats. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, Columbia, v. 21, n. 3, p. 395-400, 2009.

BREWER, G. J. Copper toxicity in the general population. **Clinical Neurophysiology**, Sydney, v. 121, n. 4, p. 459-460, 2010.

BUNDZA, A.; SUGDEN, E. A.; NIELSEN, K.; HARTIN, K. E. Copper toxicosis in lambs fed milk replacer. **Canadian Veterinary Journal**, Ottawa, v. 23, n. 3, p.102-105, 1982.

BUTTERWORTH, R. F. Metal toxicity, liver disease and neurodegeneration. **Neurotoxicity Research**, Johnson City, v. 18, n. 1, p. 100-105, 2010.

CLOP, A.; VIDAL, O.; AMILLS, M. Copy number variation in the genomes of domestic animals. **Animal Genetics**, Hoboken, v. 43, n. 5, p. 503-517, 2012.

CORNISH, J.; ANGELOS, J.; PUSCHNER, B.; MILLER, G.; GEORGE, L. Copper toxicosis in a dairy goat herd. **Journal of American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 231, n. 4, p. 586-589, 2007.

CREGAR, L. C.; WIEDMEYER, C. E.; RINGEN, D. R.; EVANS, T. J.; JOHNSON, G. C.; KUROKI, K. Copper toxicosis in a Boer goat. **Veterinary Clinical Pathology**, Malden, v. 41, n. 4, p. 502-508, 2012.

CRISPONI, G.; NURCHI, V. M.; FANNI, D.; GEROSA, C.; NEMOLATO, S.; FAA, G. Copper-related diseases: From chemistry to molecular pathology. **Coordination Chemistry Reviews**, Toronto, v. 254, n. 7, p. 876-889, 2010.

DEBEY, B. M.; JACOB, B.; OEHME, F. W.; IMERMAN, P. Sodium fluoride/copper naphthenate toxicosis in cattle. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, Davis, v. 19, n. 3, p. 305-308, 2007..

FAZZIO, L. E.; MATTIOLI, G. A.; COSTA, E. F.; PICCO, S. J.; ROSA, D. E.; TESTA, J. A.; GIMENO, J. E. Renal cortex copper concentration in acute copper poisoning in calves. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 32, n. 1, p. 1-4. 2012.

FIETEN, H.; DIRKSEN, K.; VAN DEN INGH, T. S.; WINTER, E.A.; WATSON, A.L.; LEEGWATER, P.A.; ROTHUIZEN. J. D-penicillamine treatment of copper-associated hepatitis in Labrador retrievers. **Veterinary Journal**, London, v. 196, n.3, p. 522-527, 2013b.

FIETEN, H.; HUGEN, S.; VAN DEN INGH, T.S.; HENDRIKS, W.H.; VERNOOIJ, J. C.; BODE, P.; WATSON, A.L.; LEEGWATER, P.A.; ROTHUIZEN. J. Urinary excretion of copper, zinc and iron with and without D-penicillamine administration in relation to hepatic copper concentration in dogs. **Veterinary Journal**, London, v. 197, n.2, p. 468-473, 2013a.

FIETEN, H.; LEEGWATER, P. A.; WATSON, A. L.; ROTHUIZEN, J. Canine models of copper toxicosis for understanding mammalian copper metabolism. **Mammalian Genome**, Washington, v. 23, n.1-2, p. 62-75, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3275736/>. Acesso em: 20 de fevereiro de 2014.

FRANK, A. A review of the "mysterious" wasting disease in Swedish moose (*Alces alces* L.) related to molybdenosis and disturbances in copper metabolism. **Biological Trace Element Research**, Totowa, v. 102, n. 1-3, p. 143-59, 2004.

FUENTEALBA, I. C.; ABURTO, E. M. Animal models of copper-associated liver disease. **Comparative Hepatology**, London, v. 2, n. 1, p. 2-12, 2003.

GARCÍA-FERNÁNDEZ, A. J.; MOTAS-GUZMÁN, M.; NAVAS, I; MARÍA-MOJICA, P.; ROMERO, D. Sunflower meal as cause of chronic copper poisoning in lambs in southeastern Spain. **Canadian Veterinary Journal**, Ottawa, v. 40, n. 11, p. 799-801, 1999.

HASSAN, S.; SHAIKH, M. U.; ALI, N.; RIAZ, M. Copper sulphate toxicity in a young male complicated by methemoglobinemia, rhabdomyolysis and renal failure. **Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan**, Karachi, v. 20, n. 7, p. 490-491, 2010.

HAYWOOD, S.; MÜLLER, T.; MACKENZIE, A.M.; MÜLLER, W.; TANNER, M.S.; HEINZ-ERIAN, P.; WILLIAMS, C. L.; LOUGHRAN, M.J. Copper-induced hepatotoxicosis with hepatic stellate cell activation and severe fibrosis in North Ronaldsay lambs: a model for non-Wilsonian hepatic copper toxicosis of infants. **Journal of Comparative Pathology**, Bristol, v.130, n. 4, p. 266-277, 2004.

HAYWOOD, S.; SIMPSON, D. M.; ROSS, G.; BEYNON, R. J. The greater susceptibility of North Ronaldsay sheep compared with Cambridge sheep to copper-induced oxidative stress, mitochondrial damage and hepatic stellate cell activation. **Journal of Comparative Pathology**, Bristol, v. 133, n. 2-3, p. 114-127, 2005.

HEADLEY, S. A.; REIS, A. C. F.; NAKAGAWA, T. L. D. R.; BRACARENSE, A. P. F. R. L.; Chronic copper poisoning in sheep from Northern Paraná, Brazil: case report. **Ciências Agrárias**, Londrina, v. 29, n. 1, p. 179-184, 2008.

ISANHART, J. P.; WU, H.; PANDHER, K.; MACRAE, R. K.; COX, S. B.; HOOPER, M. J. Behavioral, clinical, and pathological characterization of acid metalliferous water toxicity in mallards. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, Paron, v. 61, n. 4, p. 653-667, 2011.

KAYAALTI, Z.; ALIYEV, V.; SÖYLEMEZOĞLU, T. The potential effect of metallothionein 2A – 5 A/G single nucleotide polymorphism on blood cadmium, lead, zinc and copper levels. **Toxicology and Applied Pharmacology**, Philadelphia, v. 256, n. 1, p. 1 -7, 2011.

KERR, L. A. Incidence and management of poisonings in livestock. **Veterinary and Human Toxicology**, Manhattan, v. 32, n. 5, p. 475-476, 1990.

LEMOS, R. A. A.; RANGEL, J. M. R.; OSÓRIO, A. L. A. R.; MORAIS, S. S.; NAKASATO, L.; SALVADOR, S. C.; MARTINS, S. Alterações clínicas, patológicas e laboratoriais na intoxicação por cobre em ovinos. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 27, n. 3, p. 457-463, 1997.

LLANOS, R. M.; MERCER, J. F. The molecular basis of copper homeostasis copper-related disorders. **DNA and Cell Biology**, Melbourne, v. 21, n.4, p. 259-270, 2002.

LÓPEZ-ALONSO, M.; CRESPO, A.; MIRANDA, M.; CASTILLO, C.; HERNÁNDEZ, J.; BENEDITO, J.L. Assessment of some blood parameters as potential markers of hepatic copper accumulation in cattle. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, Davis, v. 18, n. 1, p. 71-75, 2006.

LÓPEZ-ALONSO, M.; PRIETO, F.; MIRANDA, M.; CASTILLO, C.; HERNÁNDEZ, J.; BENEDITO, J. L. The role of metallothionein and zinc in hepatic copper accumulation in cattle. **Veterinary Journal**, London, v. 169, n. 2, p. 262-267, 2005.

MAIORKA, P. C.; MASSOCO, C. O., DE ALMEIDA S.D.; GORNIK, S. L.; DAGLI, M. L. Copper toxicosis in sheep: a case report. **Veterinary and Human Toxicology**, Manhattan, v. 40, n. 2, p. 99-100, 1998.

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

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. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 65, n. 2, p. 364-368, 2013.

MINERVINO, A. H. H; BARRETO JÚNIOR, R. A.; RODRIGUES, F. A. M. L.; FERREIRA, R. N. F.; REIS, L. F.; HEADLEY, S. A.; ORTOLANI, E. L. Hepatogenous photosensitization associated with liver copper accumulation in buffalos. **Research in Veterinary Science**, Oxford, v. 88, n. 3, p. 519-522, 2010.

MOUNT, M. E.; FELDMAN, B. F. Practical toxicologic diagnosis. **Modern Veterinary Practice**, Charlottesville, v. 65, n. 8, p. 589-595, 1984.

ORUC, H. H.; CENGIZ, M.; BESKAYA, A. Chronic copper toxicosis in sheep following the use of copper sulfate as a fungicide on fruit trees. **Journal Veterinary Diagnostic Investigation**, Columbia, v. 21, n. 4, p. 540-543, 2009.

PAL, A.; BADYAL, R.K.; VASISHTA, R.K.; ATTRI, S.V.; THAPA, B.R.; PRASAD, R. Biochemical, histological, and memory impairment effects of chronic copper toxicity: a model for non-Wilsonian brain copper toxicosis in Wistar rat. **Biological Trace Element Research**, Totowa, v. 153, n. 1-3, p. 257-268, 2013.

PROHASKA , J. R.; GYBINA, A. A. Intracellular copper transport in mammals. **Journal of Nutrition**, Bethesda, v. 143, n. 5, p. 1003-1006, 2004.

RAMIREZ, C. J.; KIM, D. Y.; HANKS, B. C.; EVANS, T. J. Copper toxicosis in New Zealand White rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). **Veterinary Pathology**, Madison, v. 50, n. 6, p. 1135-1138, 2013.

RIET-CORREA, F.; SCHILD, A. L.; MÉNDEZ, M. D. C. **Doenças de Ruminantes e Eqüinos**. Pelotas: Ed. Universitária, UFPel, 1998. 651p.

RISSI, D. R.; PIEREZA, P.; OLIVEIRA, J. C. F.; 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**, Seropédica, v. 30, n. 1, p. 21-28, 2010.



SAKHAE, E.; BEHZADI, M. J.; SHAHRAD, E. Subclinical copper poisoning in asymptomatic people in residential area near copper smelting complex. **Asian Pacific Journal of Tropical Disease**, Hainan Province, v. 2 , n. 6, p. 475-477, 2012.

SIMPSON, D. M.; BEYNON, R. J.; ROBERTSON, D. H.; LOUGHRAN, M. J.; HAYWOOD S. Copper-associated liver disease: a proteomics study of copper challenge in a sheep model. **Proteomics**, Sorrento, v. 4, n. 2, p. 524-536, 2004.

SOARES, P. C. **Efeito da intoxicação cúprica e do tratamento com tetratiomolibdato sobre a função renal e o metabolismo oxidativo de ovinos.** São Paulo - SP. Tese de doutorado em Clínica Veterinária - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. 2004.

SOLAIMAN, S. G.; MALONEY, M. A.; QURESHI, M. A.; DAVIS, G.; D'ANDREA, G. Effects of high copper supplements on performance, health, plasma copper and enzymes in goats. **Small Ruminant Research**, Amsterdam, v. 41, n. 2, p. 127-139, 2001.

SOUZA, I. K. F.; MINERVINO, A. H. H.; SOUSA, R. S.; CHAVES, D. F.; SOARES, H. S.; BARROS, I. O.; ARAUJO C. A. S. C.; JÚNIOR, R. A. B.; ORTALANI, E. L. Copper deficiency in sheep with high liver iron accumulation. **Hindawi Publishing Corporation Veterinary Medicine International**, v. 2012, p. 1-4, 2012.

TESSELE, B.; BRUM, J. S.; SCHILD, A. L.; SOARES, M. P.; CLAUDIO S.L. BARROS, C. S. L. Sawfly larval poisoning in cattle: report on new outbreaks and brief review of the literature. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 32, n. 12, p. 1095-1102, 2012.

TOKARNIA, C.; BRITO, M.; BARBOSA, J.; PEIXOTO, P.; DÖBEREINER, J. Plantas hepatotóxicas. In: \_\_\_\_\_. **Plantas tóxicas do Brasil**. Rio de Janeiro: Helianthus, 2012. p. 147-174.

YRUELA, I. Copper in plants. **Brazilian Journal of Plant Physiology**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 1, p. 145-156, 2005.