

## Metabolismo do cobre na nutrição animal: Revisão

Tatiana García Díaz<sup>1</sup>, Ana Lúcia Teodoro<sup>2</sup>, Ivan Camilo Ospina Rojas<sup>1</sup>, Andrés Felipe Pachón Chitiva<sup>3</sup>, Jairo Andrés Pardo Guzman<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Bolsista do Programa Estudantes - Convênio de Pós-Graduação PEC-PG da CAPES/Brasil

<sup>2</sup>Doutora em Zootecnia, bolsista PNPd/CAPES-PPGCAP/UAG/UFRPE, Garanhuns, PE

<sup>3</sup>Estudante de Medicina Veterinária, Universidad La Salle, Bogotá- Colômbia

<sup>4</sup>Estudante de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidad del Tolima, Ibagué- Colômbia

\*Autor para correspondência, E-mail: [tatianagarcia.diaz@gmail.com](mailto:tatianagarcia.diaz@gmail.com)

**RESUMO:** O cobre é um micromineral essencial para todos os organismos vivos. A sua importância biológica, funcional e estrutural está relacionada com as funções metabólicas de enzimas cupro-dependentes como a, citocromo-C-oxidase, lisil oxidase, superóxido dismutase, entre outras, as quais catalisam reações fisiológicas importantes relacionadas com a respiração, biosíntese de melanina, metabolismo da dopamina, homeostase do ferro e defesa antioxidante. Por estar envolvida no mecanismo de oxidação, a deficiência de cobre causa transtornos no metabolismo oxidativo, causando anemia, queda da resistência a infecções, distúrbios reprodutivos e transtornos nervosos. Por outro lado, o excesso de cobre pode causar necrose hepática e crise hemolítica. Por tais motivos, devem-se considerar as exigências deste mineral para cada animal, dependendo da etapa fisiológica e nível produtivo, uma vez que a carência ou excesso deste mineral pode gerar doenças, que representam perdas na produção e redução no bem-estar animal. O escopo desta revisão foi abordar os aspectos mais importantes do metabolismo do cobre, assim como as principais doenças associadas ao excesso ou carência deste mineral na dieta dos animais de produção.

**Palavras-chave:** ceruloplasmina, ferro, micromineral, superóxido dismutase

## Copper metabolism in animal nutrition: Review

**ABSTRACT:** Copper is an essential trace element for all living organisms. Their biological, functional and structural importance is related to the metabolic functions of cupro-dependent enzymes such as, cytochrome C oxidase, lysyl oxidase, superoxide dismutase, among others, which catalyze important physiological reactions related to breathing biosynthesis melanin metabolism of dopamine, iron homeostasis and antioxidant defense. To be involved in the oxidation mechanism, deficiency of copper produces disorders in oxidative metabolism, causing anemia, reducing resistance to infection, reproductive disorders and nervous disorders. On the other hand, excess copper may cause hepatic necrosis and hemolytic crisis. For these reasons, we must consider the requirements of the mineral for each animal depending on the physiological stage and productive level, since this mineral deficiencies or excesses can cause diseases that represent production loss and the reduced welfare. The scope of this review was to address to the most important aspects of copper metabolism, as well as main diseases associated with excess or deficiency of this mineral in the diet of livestock.

**Keywords:** ceruloplasmin, iron, micromineral, superoxide dismutase

## Introdução

O cobre é um oligoelemento essencial em pequenas quantidades, presente em todos os animais e plantas. A presença deste microelemento no organismo animal cumpre uma grande variedade de funções, por estar envolvido na transferência de elétrons nas atividades

enzimáticas de oxidação-redução, fisiologicamente importantes, assim como na catalisação de várias reações bioquímicas.

O principal papel desempenhado pelo cobre é como co-fator em enzimas envolvidas na produção de energia celular (citocromo-C-oxidase), na desintoxicação de radicais livres

(cobre-zinco superóxido dismutase ou SOD), na produção do tecido conjuntivo (lisil oxidase), na mobilização de ferro (ceruloplasmina) e na neurotransmissão (dopamina  $\beta$ -hidroxilase) (Suttle, 2010).

A essencialidade deste mineral foi observada em 1928 por Hart e Elvehjem, quando verificaram em alguns estudos com ratos, que o cobre, é essencial para crescimento, formação de hemoglobina, assim como, para a prevenção de uma ampla gama de distúrbios clínicos e patológicos associadas à sua deficiência como a anemia (McDonald, 2006).

A fonte principal deste mineral é a dietética. As exigências de cobre para bovinos e ovinos são aproximadamente as mesmas, variando entre 4 a 8 mg/Kg de matéria seca (MS). A grande diferença entre as duas espécies reside nos níveis de tolerância, que são aproximadamente 700 mg/Kg para bovinos e 20 mg/kg para ovinos. No caso dos frangos, o NRC (1994) recomenda a suplementação de 8 ppm para todas as fases, enquanto que Rostagno et al. (2000) recomendam suplementar 8,5 ppm. Já para suínos, o NRC (1998), recomenda a suplementação de 4 a 6 ppm de cobre para todas as fases e Rostagno et al. (2000) recomendam suplementar 10 ppm.

A nutrição balanceada é fundamental para garantir níveis adequados deste mineral no organismo. Nos casos em que a suplementação dietética é menor ou excede a quantidade exigida pelos animais de acordo com a categoria animal e o nível de produção, pode ocorrer o desenvolvimento de doenças, causando redução na produtividade e, a capacidade reprodutiva, podendo levar os animais à morte.

Desta forma, objetivou-se com esta revisão abordar os aspectos mais importantes do metabolismo do cobre, assim como as doenças associadas ao excesso ou carência deste mineral na dieta dos animais de produção.

## Revisão

O cobre é um micronutriente encontrado em quantidades variáveis na maioria dos alimentos e, é considerado um contaminante natural da água. Desta forma, a incorporação corpórea de cobre advém, principalmente, por via oral através da alimentação.

O conteúdo de cobre na forragem varia muito dependendo da espécie da planta e a disponibilidade no solo. Por exemplo, as

leguminosas, geralmente apresentam maiores concentrações de cobre do que as gramíneas (7,8 Cu mg/kg MS e 4,7 Cu mg/kg MS, respectivamente). Os grãos de cereais apresentam de 4 - 8 mg Cu/kg de MS, as sementes de leguminosas, assim como os farelos de oleaginosas contém em torno de 15 - 30 mg/kg de MS (NRC, 2001; Pedreira, 2011).

As principais fontes inorgânicas de cobre utilizadas pela indústria são variadas. Entre as principais fontes, tem-se o óxido de cobre (CuO), o carbonato de cobre (CuCO<sub>3</sub>Cu(OH)<sub>2</sub>), sulfato de cobre (CuSO<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O) e o sulfato de cobre pentahidratado (CuSO<sub>4</sub>5H<sub>2</sub>O), sendo este último o mais utilizado no Brasil, por estar 100% disponível em relação às demais fontes deste importante mineral (Gattás & Barbosa, 2004).

Nas duas últimas décadas, tem sido sugerida a utilização de fontes mais solúveis de cobre. A associação de minerais com compostos orgânicos, presentes nos alimentos, aumenta a disponibilidade destes minerais para o organismo animal. Desta forma, a disponibilidade dos minerais quelatados é superior a 90%, sendo demonstrado em alguns estudos, que a utilização de minerais quelatados, pode melhorar o crescimento, reprodução e sanidade de animais.

No caso do cobre, são conhecidos o Cu-lisina, histidina (Zhou et al., 1994), ou citrato cúprico, os quais permitem melhorar o desempenho dos animais e, ao mesmo tempo, reduzir a deposição de cobre no meio ambiente.

## Distribuição do cobre nos órgãos e tecidos

O cobre é um constituinte normal do organismo animal. As concentrações do Cobre variam entre as espécies e com a idade do animal. Nos bovinos, a concentração de cobre é de 13 -14 mg de cobre e em suínos é aproximadamente de 3,5 a 4 mg de cobre. Já as aves, apresentam uma menor concentração de Cobre, sendo esta de 60-80  $\mu$ g de cobre (Georgievskii et al., 1980).

Ainda de acordo com o mesmo autor, nos órgãos e tecidos de ovinos adultos, o Cobre está em maior concentração no fígado (72-79%), músculos (8-12%), pelo (9%) e ossos 2%. Nas aves, a maior concentração de Cobre está nos músculos (30-32%), ossos (25-28%), fígado (18-20%), pele e penas (9%) e, sangue (5-6%).

## Funções biológicas do cobre

O papel do cobre nas atividades enzimáticas de oxidação/redução é consequência da sua

capacidade para atuar como intermediário da transferência de elétrons. Deste modo, o cobre está presente nas enzimas envolvidas na respiração celular, na defesa contra radicais livres, na função de neurotransmissão, na síntese de tecido conjuntivo e no metabolismo celular do ferro (Fe). Em algumas delas, o cobre é necessário como cofator, como no caso da superóxido dismutase1 (SOD1), da citocromo-C oxidase, da ceruloplasmina e da tirosinase. Além disso, a atividade oxidase da ceruloplasmina e da SOD1 requer especificamente a presença de cobre (Rosa & Mattioli, 2002).

A enzima citocromo-C oxidase, é conhecida como o complexo IV, sendo este o último complexo proteico da cadeia de transporte de elétrons. Esta proteína da membrana mitocondrial interna é a última da cadeia transportadora de elétrons, que catalisa a redução do oxigênio molecular ( $O_2$ ) em água ( $H_2O$ ) com formação de ATP, passo essencial da respiração celular. A deficiência de cobre resulta na redução da atividade da citocromo-C oxidase e na capacidade respiratória das mitocôndrias, particularmente no fígado, coração e cérebro (Carrolet al., 2004).

A ceruloplasmina (CP) é uma oxidase, produzida exclusivamente no fígado. Contém mais de 90% do cobre sérico total encontrado nos vertebrados. Estruturalmente é caracterizada pela presença de seis íons de cobre fortemente ligados, três dos quais formam o centro I, que participa no processo de transferência de elétrons. Além disso, esta enzima está envolvida nas reações de fase aguda da inflamação e na remoção de radicais livres (RL), protegendo as células contra o dano celular oxidativo (Lönnerdal, 2008, Kim, 2008).

O metabolismo do ferro e do cobre está interligado pela atividade ferroxidase da ceruloplasmina. Deste modo, a ceruloplasmina oxida o  $Fe^{+2}$  (íon ferroso) em  $Fe^{3+}$  (íon férrico), processo necessário para que o ferro possa se ligar à transferrina sérica, uma glicoproteína que transporta o ferro a nível plasmático apenas quando este se encontra em seu estado férrico ( $Fe^{3+}$ ). Assim, a deficiência de ceruloplasmina é acompanhada pela acumulação de ferro no fígado (Suttle, 2010).

A superóxido dismutase (SOD1) é uma enzima abundante no fígado, rim e eritrócitos, capaz de catalisar a dismutação do ânion superóxido ( $O_2^-$ ) no citoplasma, o qual é um

subproduto da respiração celular. Durante a dismutação, o cobre do centro ativo da SOD1 é reduzido pelo substrato  $O_2^-$  dando origem a dois metabolitos: o oxigênio molecular ( $O_2$ ) e o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), defendendo o organismo dos radicais livres do oxigênio. As mutações genéticas que modifiquem a SOD1 estão relacionadas a um aumento da apoptose das células neurais e peroxidação de lipídios (Carroll et al., 2004).

A tirosinase é a enzima responsável pela síntese de melanina, a qual confere proteção contra a exposição a raios ultravioleta e, é responsável pela coloração do cabelo, lã, pele e olhos. Já a dopamina- $\beta$ -monooxigenase ou hidroxilase é a enzima principal da produção de catecolaminas (adrenalina, noradrenalina, tiramina, triptamina e serotonina), envolvidas na transmissão neuronal no sistema nervoso central. E a lisil oxidase, é necessária para uma correta integração do colágeno e a elastina nos tecidos permitindo estabilidade das estruturas de tecido conetivo (Lönnerdal, 2008, Kim, 2008).

### **Metabolismo do cobre**

Vários aspectos do metabolismo do cobre, em animais e seres humanos, têm sido estudados permitindo estabelecer os mecanismos fisiológicos atualmente descritos. A manutenção da homeostase do cobre exige mecanismos bastante complexos de absorção, transporte, captação, distribuição e desintoxicação celular e a excreção de cobre, alguns deles dependentes de nutrientes.

A absorção de cobre é realizada em vários locais no trato, partindo do estômago e, até o intestino grosso do trato digestivo das diferentes espécies. Nos ruminantes, o duodeno e jejuno são os principais locais de absorção. No íleo a absorção ocorre em menor intensidade. Particularmente nos ovinos, ocorre absorção significativa no intestino grosso. Nas aves, a absorção do cobre pode ocorrer no proventrículo e/ou no duodeno.

A absorção intestinal do cobre pode ser por transporte ativo, nos casos em que o cobre está presente em baixas concentrações, ou por difusão simples quando a concentração deste mineral é alta. De forma geral, nos animais jovens a absorção é entre 15 – 30% do Cobre e de 10 a 15% em animais adultos (Olivares, 1996).

O cobre é transportado para dentro das células ligado a uma ou mais proteínas, como o

transportador de cobre (CTR1, do inglês *Cooper transporter1*). Este possui dois centros de atração para o metal, um domínio rico em metionina (Terminal N extracelular) e outro rico em histidina (Terminal C intracelular). O CTR1 transporta especificamente o cobre na sua forma de íon cuproso ( $\text{Cu}^+$ ) e não na forma de íon cuprico ( $\text{Cu}^{2+}$ ), presente em maior proporção nos organismos, causando a redução prévia deste íon ao nível de membrana (Nederbragt et al., 1984). Esta redução é realizada pela presença da enzima metaloredutase, a qual reduz os íons cúpricos ( $\text{Cu}^{2+}$ ) a íons cuprosos ( $\text{Cu}^+$ ), permitindo a absorção do cobre pelo CTR1 (Arredondo & Nunes, 2005, Kim, 2008).

O cobre também pode ser absorvido pela proteína transportadora de metal divalente (DMT-1), no entanto, a afinidade do cobre a esta proteína é baixa, sendo que sua função mais importante é na absorção de ferro (Kim, 2008).

Uma vez o cobre ingressa no citoplasma, este elemento representa um risco para a célula, podendo causar dano oxidativo. Existem dois sistemas protetores que podem participar na desintoxicação celular, as metalotioneínas (MT) e as metalochaperonas. O primeiro destes sistemas parece basear-se em uma via de sequestro não específico do Cobre, na qual a glutatióna rapidamente se liga ao  $\text{Cu}^+$  para posteriormente entregá-lo às metalotioneínas. As MT são polipeptídios que funcionam como um local de armazenamento transitório de cobre (Arredondo & Nunes, 2005).

O cobre intracelular também pode ligar as proteínas especializadas conhecidas como as metalochaperonas, as quais atuam levando o cobre para enzimas e organelas específicas. Estas proteínas citoplasmáticas (metalochaperonas) se ligam ao cobre e evitam a presença de íons de cobre livres, ligando e liberando-os quando se conjugam com uma proteína alvo.

Apenas um pequeno número de metalochaperonas de cobre foi identificado até o momento. Os dados disponíveis sugerem que cada uma das proteínas dependentes de cobre na célula é servida por uma metalochaperona de cobre específico. Desta forma, as metalochaperonas de cobre não podem ser substituídas por outra proteína transportadora, pelo que as metalochaperonas de cobre entregam o cobre à mesma proteína, em diferentes tipos de células.

As metalochaperonas mais importantes são (Kim, 2008):

- A citocromooxidase 17 (COX17) que é responsável pela entrega de cobre às mitocôndrias para incorporação do metal na citocromo-c oxidase,
- A citocromooxidase 11 (COX11) é uma proteína da membrana mitocondrial interna, necessária para a formação dos centros de cobre e magnésio da citocromo-c oxidase,
- A superóxido dismutase (SDO1) que catalisa a dismutação do superóxido em oxigênio e peróxido de hidrogênio, sendo uma importante defesa antioxidante na maioria das células expostas ao oxigênio,
- A metalochaperona de cobre para a SDO1, conhecida como aCCS, tem a função de disponibilizar cobre no citoplasma para ser incorporado na SDO1,
- A antioxidante 1 (Atox1) é a proteína que permite a ligação do cobre com a ATPase, para o transporte de cobre à rede trans-Golgi posteriormente para a incorporação à ceruloplasmina. Esta proteína funciona também como um antioxidante contra o superóxido e de peróxido de hidrogênio, e, portanto, podem desempenhar um papel importante na carcinogênese (Rosa & Mattioli, 2002; Lönnerdal, 2008, Kim, 2008 (Figura 1).

O cobre é liberado das células intestinais à corrente sanguínea (circulação portal) através de um transporte ativo estabelecido por ATPases ou pela presença de um transportador CTR1 na membrana basolateral. Na circulação portal o cobre é ligado principalmente à albumina ou à transcuprina. Uma pequena quantidade do metal pode ligar-se a peptídeos e a aminoácidos, especialmente à histidina. A maior parte do cobre chega ao fígado, órgão central do metabolismo do Cu (Nederbragt et al., 1984).

No hepatócito, o cobre é transportado para o aparelho de Golgi pela ATPase para ser incorporado na ceruloplasmina (Rosa & Mattioli, 2002). A ceruloplasmina é sintetizada no fígado e secretada na corrente sanguínea. Cada molécula de ceruloplasmina retém seis átomos de cobre. Cerca de 90 – 93% do cobre total do soro estão ligados a esta globulina, sendo considerada a principal proteína carreadora de cobre no soro, exercendo papel fundamental no metabolismo do cobre (Figura 2).

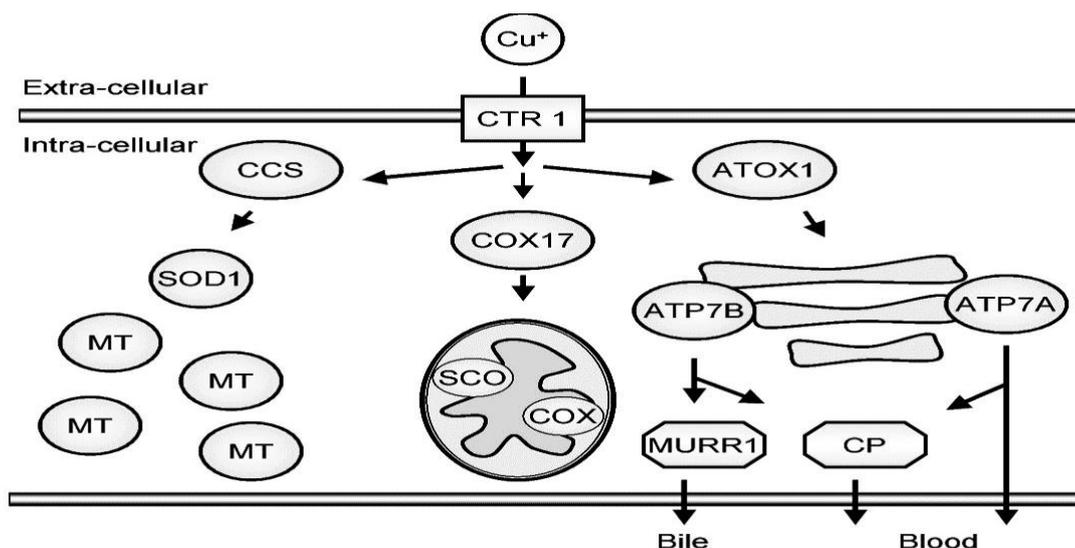


Figura 1. Absorção e transporte do cobre nos enterócitos. Adaptado de Speet al.,2005.

A albumina, também cumpre uma função de transporte do cobre, sendo responsável pelo transporte dos 7-10% restantes de cobre no soro (Arredondo & Nunes, 2005). Parte desse cobre é distribuído nos tecidos (2,9 %), no leite (3,5 %) e urina (1,5 %).

Entre as funções atribuídas a ceruloplasmina são o transporte do cobre até órgãos como

coração, cérebro e ossos para ser incorporada nas enzimas destes órgãos, mobilização de ferro armazenado no fígado e, eliminação de radicais livres. Quando ocorre grave deficiência de cobre a ceruloplasmina é reduzida a concentrações muito baixas, desenvolvendo-se anemia devido à falta de mobilização de Ferro (Rosa & Mattioli, 2002).

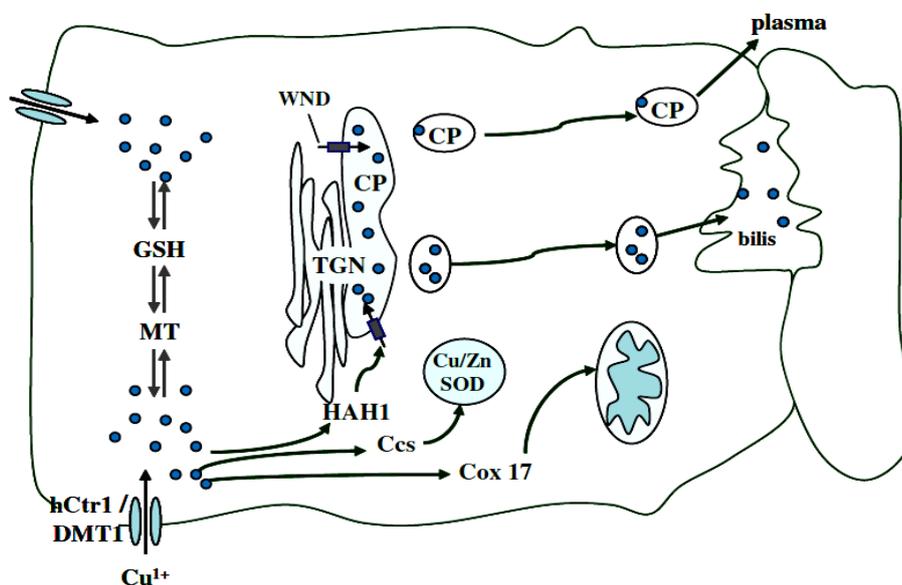


Figura 2. Modelo do metabolismo do cobre na célula hepática. Proteínas transportadoras de cobre CTR1 ou DMT1, rede trans-Golgi (TGN), metalochaperonas (Hah1, Atox1, CCs, Cox17), superóxido-dismutase (SOD), glutatona (GSH), metalotioneína (MT), ceruloplasmina (CP). Adaptado de Carroll et al., 2004; Arredondo; Nunes, 2005.

A principal rota de excreção do cobre é via sistema biliar, permitindo a reciclagem entero hepática de cobre e a excreção de excessos nas fezes. Nas aves o cobre biliar se torna

indisponível para reabsorção. O excesso de cobre no fígado pode ser incorporado na mitocôndria, nos lisossomos, sendo armazenada e posteriormente degradada, protegendo as células

hepáticas do efeito tóxico do cobre. Apenas uma pequena quantidade pode ser excretada na urina (Lönnerdal, 2008). As células epiteliais descamativas não parecem contribuir de forma significativa para a excreção de cobre. Apesar da elevada concentração deste elemento no cabelo e unhas, as perdas diárias associadas não são importantes.

### ***Interações do cobre com outros nutrientes***

Muitos fatores são capazes de interferir com a absorção de cobre. No rúmen, existem inter-relações entre sulfato (S), molibdênio (Mo) e cobre (Cu), formando complexos insolúveis, os chamados tiomolibdatos (Tm). Esta interação pode ser devida à redução de sulfato para sulfeto no rúmen. O sulfeto reage com Mo para formar tiomolibdatos ( $\text{MoS}_4$ ) e, posteriormente a formação de cupro-tiomolibdatos ( $\text{CuMoS}_4$ ), os quais são altamente insolúveis. No caso de excesso de enxofre ou carência de molibdênio, o enxofre reduzido reage com o cobre tornando-o insolúvel, sendo excretado pela urina (Nederbragtet al., 1984; Suttle, 2010).

As porcentagens com que participam os Tm são, 41% como tetratiomolibdato ( $\text{Tm}_4$  ou  $\text{MoS}_4^{2-}$ ), 34% como tritiomolibdato ( $\text{Tm}_3$  ou  $\text{MoOS}_3^{2-}$ ), e monotiomolibdato ( $\text{Tm}_1$  ou  $\text{MoO}_3\text{S}^{2-}$ ) e ditiomolibdato ( $\text{Tm}_2$  ou  $\text{MoO}_2\text{S}_2^{2-}$ ) em menores quantidades. Os tiomolibdatos em excesso, quando absorvidos passam para a corrente sanguínea, desenvolvendo distúrbios no metabolismo do cobre. Estes distúrbios fazem com que os níveis de cobre se elevem no sangue e diminuam nos tecidos, surgindo os sintomas de deficiência de cobre. A proporção ideal de cobre:molibdênio na dieta para bovinos segundo o NRC (2000) é de 6:1 ou 10:1. O alto conteúdo de carboidratos fermentáveis nos alimentos digeríveis pode diminuir o pH e aumentar a disponibilidade do cobre por incremento da absorção do enxofre e decomposição química dos Tm.

Alguns agentes que competem como o molibdênio pelo sulfato no rúmen influencia, provavelmente, a interação Cu-Mo-S. O ferro é potencialmente o exemplo mais importante para animais em pastagem, porque grandes quantidades de ferro são ingeridas através dos solos e provavelmente uma fração se ligue ao sulfato. A inibição do metabolismo do Cu por suplementos de ferro em ovelhas tem sido atribuída particularmente à captura do sulfato como  $\text{FeS}$  no rúmen, seguida pela liberação do

sulfato no meio ácido do abomaso para formar  $\text{CuS}$  (Suttle, 2010).

Ainda de acordo com o mesmo autor, a absorção também é influenciada pela competição de vários íons, incluindo o zinco, o ferro, o chumbo e o cádmio, inibidores mais potentes da absorção, possivelmente pela competição com o cobre para o transporte e/ou pelo aumento das concentrações intestinais de metalotioneínas.

O ácido ascórbico é conhecido como antagonista de cobre na maioria dos animais, provavelmente devido à sua capacidade para reduzir o cobre da forma monovalente à bivalente. Ocorre diminuição na ligação de metalotioneína de cobre no intestino e no fígado após a adição de ácido ascórbico, o que sugere que danifica o estado do cobre por meio da redução da absorção ou aumento da mobilização.

### ***Doenças associadas ao cobre***

Tanto a deficiência como a toxicidade do Cobre, pode ocorrer em condições naturais. Os sintomas são de importância produtiva, incluindo perda de peso, transtornos reprodutivos, assim como o desenvolvimento de lesões patológicas e, até a morte do animal.

### ***Deficiência do cobre***

A deficiência de cobre conhecida como hipocupose, pode ser causada por fonte inadequada de cobre na dieta, ou por menor disponibilidade deste elemento nos alimentos ingeridos. Esta é a segunda deficiência mineral mais comum na criação de gado no mundo. Os sintomas de deficiência (hipocupose), geralmente estão relacionados com a redução da atividade das cuproenzimas.

As manifestações mais comuns são a anemia microcítica e hipocrômica, diarreia, desordens ósseas, pigmentação da pele, falha na queratinização e, redução do volume corpuscular e concentração de hemoglobina, pela participação do cobre no metabolismo do ferro (Rosa & Mattioli, 2002).

As formas nervosas da deficiência de cobre podem se manifestar de duas maneiras em caprinos e ovinos, principalmente. Uma congênita denominada *swayback* (*sway*=atáxico, *back*=dorso) e, como ataxia enzoótica, doença desenvolvida depois do nascimento. As duas são causadas pela deficiência nutricional de cobre na dieta da fêmea na segunda metade da gestação, levando a maturação anormal e degeneração dos

neurônios e da mielina, apresentando a doença no feto e no animal neonato (Smith & Sherman, 1994).

A deficiência de cobre também é resultado de altos níveis de antagonistas desse elemento na dieta, como molibdênio e enxofre (Nederbragt et al, 1984). Em aves, a deficiência de Cobre pode levar a desmielinização e ruptura da aorta como consequência da redução da atividade lisil oxidase e subsequente falha da síntese de colágeno.

### ***Toxicidade do cobre***

A toxicidade do cobre é causada por um desequilíbrio entre o fluxo de cobre no corpo e sua excreção, levando ao acúmulo de cobre no fígado com consequente dano celular. A toxicidade pode ser devida ao aumento da oferta dietética de cobre, aumento da disponibilidade de cobre ingerido, ou pela diminuição da excreção biliar de cobre (Rosa & Mattioli, 2002). Os ruminantes em geral e, os ovinos em particular são bastante sensíveis à intoxicação por cobre, devido à incapacidade de eliminação biliar do cobre, permanecendo armazenado no fígado após da absorção.

O fígado é o órgão de armazenamento principal para o cobre, e uma vez armazenado o cobre é em grande parte ligado a metalotioneína na maioria das espécies. Quando o cobre na dieta encontra-se exacerbado, a ligação à metalotioneína parece ser um importante mecanismo de desintoxicação em algumas espécies animais. Em ovinos, uma proporção muito menor do cobre no fígado liga-se a metalotioneína, e estes têm uma capacidade limitada de aumentar a síntese de metalotioneína em resposta ao aumento de cobre no fígado, causando acumulação e toxidez.

A intoxicação aguda é caracterizada por uma liberação excessiva de cobre na corrente sanguínea, devido à incapacidade do fígado em armazenar o cobre, apresentando uma gastroenterite severa e crise hemolítica. Nesta fase, a morte pode ocorrer em período de poucas horas até dois a quatro dias. A toxicose aguda por cobre ocorre após a ingestão de quantidades exageradas de cobre (25 – 50 mg/kg). O diagnóstico é baseado na história clínica, nos sinais clínicos (náuseas, apatia, vômito, diarreia hemorrágica, choque e morte), nas lesões histopatológicas (gastroenterite grave, congestão e necrose hepática, renal e esplênica). O

tratamento é inespecífico e orientado para controlar a desidratação, choque e lesões gastrointestinais (Nederbragt et al, 1984).

A intoxicação crônica é mais frequente. Nesta intoxicação é observada um período passivo de acúmulo de cobre nos tecidos, que pode variar de algumas semanas a mais de um ano, durante o qual o animal não exibe sintomas de intoxicação. As lesões mais comuns são a necrose hepática e crise hemolítica, resultando em icterícia e hemoglobinúria, seguida de bloqueio dos túbulos renais, aumentando o tamanho dos rins e morte súbita (Suttle, 2010).

Em ovinos, para evitar quadros como este é feita a suplementação com cobre, usando a interação entre cobre e o molibdênio, já que o molibdênio indisponibiliza o cobre para absorção nas formulações de mineral para ovinos, normalmente o molibdênio está presente.

O tratamento dos casos de intoxicação pode ser realizado através da administração de 100 mg de molibdato de amônio e 1 g de sulfato de sódio anidro/animal/dia durante 10 dias, para ajudar na mobilização do cobre estocado no fígado, aumentando com isso, a excreção fecal de cobre, prevenindo a morte de um número adicional de animais após a instalação dos surtos de intoxicação. A administração de tetratiomolibdato via endovenosa para que haja a complexação dos tetratiomolibdatos com o cobre mobilizado, na corrente sanguínea (Suttke, 2010).

### **Conclusões**

O cobre cumpre um papel relevante dentro de diversas funções biológicas essenciais para o funcionamento do organismo vivo, atuando principalmente como cofator em processos para produção de energia celular, liberação de radicais livres, formação de hemoglobina, entre outros. Desta forma, a inclusão de fontes de minerais que contem cobre nas raciones dos animais de produção, indiretamente permite uma melhoria dos índices zootécnicos.

Devem-se considerar as exigências deste mineral para cada animal, dependendo da etapa fisiológica e nível produtivo, assim como a biodisponibilidade da fonte utilizada, uma vez que a carência ou excesso deste mineral pode gerar doenças, que representam perdas na produção e redução no bem-estar animal.

### Referências Bibliográficas

- Arredondo, M. & Núñez, M.T. Iron and copper metabolism. *Molecular Aspects of Medicine*, v.26, p. 313–327, 2005.
- Carroll, M.C., Girouard, J.B., Ulloa, J.L., Subramaniam, J. R., Wong, P.C., Valentine, J.S. & Cuotta, V.C. Mechanisms for activating Cu- and Zn-containing superoxide dismutase in the absence of the CCS Cu chaperone. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. v.101, p.5964–5969, 2004.
- Gattás, G; Freitas F. B; Cobre na nutrição de aves e suínos. *Revista Eletrônica Nutritime*, v.1, p.117 -133, 2004.
- Georgievskii, V.I.; Annenkov, B.N. & Samokhin, V.T. Mineral nutrition of animals. Londres: Butterworths. 1981. 475 p.
- Kim, B.E. & Nevit, T.; Thiele, D.J. Mechanisms for copper acquisition, distribution and regulation. *Nature Chemical Biology*, v. 4, p. 176-185, 2008
- Lönnerdan, B. Intestinal regulation of copper homeostasis: a developmental perspective. *Animal Journal Clinical Nutrition*, v. 88, p. 846–50, 2008.
- McDonald, P.; Edwards R. A. & Greenhalgh, J.F.D. et al. *Animal nutrition*, 6th ed. Pearson: Edinburgh, 2002. 693p.
- NRC.Nutrient Requirements of Poultry. 7ed. rev. Washington, D.C, 1994.
- NRC.Nutrient Requirements for Swine. 10ed. rev. Washington, D.C, 1988.
- NRC.Nutrient requirements of beef cattle. 7ed rev. Washington, D.C, 2000.
- NRC.Nutrient requirements of dairy cattle. 7ed. rev. Washington, D.C, 2001.
- Nederbragt, H; Tvan DenIngh, S. G. A. M. & Wensvoort, P. Pathobiology of copper toxicity. *Veterinary Quarterly*, v 6:4, p.179-235, 1984.
- Olivares, M. & Uauy, R. Copper as an essential nutrient. *Animal Journal Clinical of Nutrition*; v.63, p.846S-52S, 1996.
- Pedreira, M. S. & Berchielli, T.T. Minerais. Jaboticabal. 2.ed. Jaboticabal: Funep, 2011, 345-366 p.
- Rosa, D. E. & Mattioli, G. A. Metabolismo y deficiencia de Cu en bovinos. *Analecta veterinária*. La Plata, v. 22, p.7-16, 2002.
- Rostagno, H.S.; Albino, L.F.T.; Donzele, J.L. et al. Tabelas brasileiras para aves e suínos: composição de alimentos e exigências nutricionais. Viçosa, MG: Universidade Federal de Viçosa, 2000. 141p.
- Spee, B.; Mandigers, P.J.J.; Arends, B. et al. Differential expression of copper-associated and oxidative stress related proteins in a new variant of copper toxicosis in Doberman pinschers. *Comparative Hepatology*, v.4 p.1-13, 2005.
- Smith, M. C. & Sherman, D.M. Subcutaneous Swellings. In: *Goat Medicine*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1994. p. 46-49.
- Suttle, N.F. *The Mineral Nutrition of Livestock*. 4th ed. London: CABI International, 2010. 579p.
- Zhou, W.; Kornegay, E. T. & Lindemann, M.D. The role of feed intake and copper source on copper-stimulated growth in weanling pigs. *Journal of Animal Science*. v. 72, p.2395-2394, 1994.

*Recebido em Outubro 6, 2014*

*Aceito em Maio 26, 2015*

License information: This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.