



PUBVET, Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia.

Intoxicação cúprica acumulativa em ovinos: Revisão de literatura

Alexandre Coutinho Antonelli¹; Carlos Wagner de Souza Wanderley²;
Enrico Lippi Ortolani³

1 – Professor Adjunto, Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Vale do São Francisco. Campus Ciências Agrárias, Rodovia BR 407, km 12, Lote 543 - Projeto de Irrigação Nilo Coelho/C1 - 56300-000 - Petrolina/PE

2 – Discente, Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Vale do São Francisco – Petrolina/PE

3 – Professor Titular, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo – São Paulo/SP

Resumo

Com a expansão da ovinocultura, a intensificação nos sistemas de produção aumentou a incidência de diversas enfermidades, sendo a intoxicação por cobre uma das que apresentam alta frequência no Brasil. A intoxicação cúprica pode ser aguda, decorrente da ingestão de altas quantidades de cobre, ou acumulativa, também chamada de crônica, onde os animais ingerem quantidades moderadas de cobre por um longo período de tempo até a manifestação dos sinais clínicos da enfermidade. Esta revisão aborda a etiopatogenia da intoxicação cúprica acumulativa, assim como os sinais clínicos que se manifestam nas diversas fases da enfermidade, as alterações nos

exames laboratoriais, as alterações necroscópicas, como estabelecer o diagnóstico, prognóstico, tratamento e seu controle.

Palavras-chave: ovinos, intoxicação, cobre

Cumulative copper poisoning in sheep: a review

Abstract

With the expansion of sheep production, the intensification of production systems has increased the incidence of various diseases, and copper poisoning which show a high frequency. The copper poisoning can be acute, resulting from the ingestion of high amounts of copper, or cumulative, also called chronic, result from the ingestion moderate amounts of copper for a long period of time before the onset of clinical signs of the disease. This review discusses the pathogenesis of cumulative copper poisoning, as well as clinical signs that are manifested in the various stages of the disease, alterations in laboratory tests results, necropsy alterations, and how to establish the diagnosis, prognosis, treatment and its control.

Keywords: ovine, copper, poisoning

INTRODUÇÃO

A ovinocultura tem se expandido nesta última década nas regiões Sul, Sudeste e Nordeste do Brasil, tornando-se uma interessante alternativa econômica dentro da pecuária. Muitos criadores têm melhorado o sistema de produção introduzindo novas raças e técnicas de alimentação para intensificar a produção de cordeiros para o abate, aumentando a taxa de desfrute.

A criação intensiva de ovinos tem melhorado a produtividade dos rebanhos, mas em contrapartida, aumentado a incidência de várias enfermidades nutricionais e metabólicas, como a toxemia da prenhez em fêmeas, urolitíase em machos e a intoxicação cúprica em ambos os sexos (ORTOLANI, 1996).

No Brasil, a frequência da intoxicação cúprica em ovinos é alta e tem aumentado no decorrer das últimas décadas. Em um estudo realizado no Rio Grande do Sul a partir de 618 necropsias demonstrou-se que a intoxicação cúprica acumulativa é considerada a 2ª principal *causa mortis* em ovinos com 15,5%, apenas atrás das gastroenterites parasitárias (16,5%) (RIBEIRO, 2000). Já no levantamento feito no Hospital Veterinário da FMVZ-USP por ORTOLANI (2003), constatou-se que a intoxicação cúprica acumulativa representou 1,5% dos casos atendidos na década de 70, elevando-se para 6% em meados de 2002.

A primeira descrição de intoxicação cúprica em ovinos ocorreu na Inglaterra por MALLORY em 1925 apud TODD (1962) e posteriormente por HARDY (1934) apud TODD (1962) onde foi descrito que os ovinos poderiam apresentar o quadro hemolítico superagudo após receberem quantidades altas de cobre na dieta por longos períodos sem manifestar sinais clínicos da doença.

Geralmente, os ovinos acometidos pela intoxicação cúprica acumulativa são de alto valor econômico, para não dizer também de grande potencial zootécnico, o que torna os prejuízos da intoxicação ainda mais significativos (ORTOLANI, 1996).

FATORES PREDISPONENTES E DETERMINANTES

Os fatores predisponentes relacionados à intoxicação cúprica em ovinos são variados, sendo que o fator racial é um dos mais importantes. Ovinos das raças Suffolk, Texel e Ile-de-France são mais predispostos a apresentarem intoxicação que o Scottish Blackface, Merino e Welch. A raça Santa Inês, muito difundida no Brasil, é altamente resistente a intoxicação cúprica (MACHADO, 1998; SOARES, 2004). As raças susceptíveis apresentam, provavelmente, uma maior capacidade de absorver o cobre dietético e posteriormente retê-lo no órgão estoque. Outro fator predisponente é a idade, já que ovinos jovens podem apresentar um risco de intoxicação até quatro vezes maior que os adultos devido a sua maior capacidade de absorção de cobre. O sexo também

aparenta ser um fator predisponente já que fêmeas parecem ser mais propensas a desenvolverem o quadro de intoxicação cúprica, provavelmente, pela ação do estradiol aumentando a retenção de cobre no fígado (ORTOLANI, 1996).

Já os fatores determinantes para que ocorra intoxicação cúprica são provenientes da ingestão de alimentos, água e demais produtos que contenham altos teores de cobre, como contaminantes ou presentes naturalmente em suas composições, em medicamentos ricos em cobre (RADOSTITS et al., 2007). Além destes fatores citados acima é de fundamental importância a variabilidade individual (MACPHERSON & HEMINGWAY, 1969; WOOLLIAMS et al., 1983).

A principal causa dietética determinante de intoxicação cúprica é a ingestão prolongada de rações comerciais a base de grãos (milho, cevada, arroz, sorgo etc) contém quantidades de cobre dentro dos requerimentos ou ligeiramente acima destes (8 - 15 ppm - NRC, 2007), mas com alta disponibilidade do cobre para os ruminantes (SUTTLE, 1986). Estes grãos geralmente apresentam baixas concentrações de molibdênio e teores normais de enxofre, antagonistas do cobre, aumentando ainda mais a disponibilidade do mesmo, o que predispõe o acúmulo de cobre hepático (FERREIRA, ANTONELLI e ORTOLANI, 2008). Contudo, não são registrados casos intoxicação cúprica em rebanhos criados em regime extensivo, recebendo sais minerais com teores de cobre adequados à espécie (FERREIRA, ANTONELLI e ORTOLANI, 2008).

Os sais minerais geralmente formulados para bovinos, cujas composições contém altos teores de cobre (de 1300 a 7500 ppm) fornecido na forma de sulfato, de alta disponibilidade, são comumente utilizados pelos criadores de ovinos (ORTOLANI, 1996). Outros suplementos como a cama de frango e esterco de suínos apresentam altas quantidades de cobre (70 a 350 ppm), vários relatos de surtos de intoxicação cúprica a partir de sua ingestão prolongada (CHRISTODOULOPOULOS e ROUBIES, 2007).

Nos casos em que ocorreu a ingestão de água armazenada em recipientes de cobre ou que circule por tubos de cobre, água de piscinas tratadas com algicidas, água de pedilúvio para tratamento de casco com sulfato de cobre, água de efluentes contaminados com substâncias moluscocidas, ou ingestão de pastagens dentro de pomares de uva, maçã, manga etc tratados com produtos fungicidas, já foram relatados surtos de intoxicação cúprica (ORTOLANI et al., 2004; CHRISTODOULOPOULOS e ROUBIES, 2007; RADOSTITS et al., 2007).

Já quando ocorre o uso indiscriminado de sulfato de cobre com finalidades anti-helmínticas ou para desenvolvimento do velo, ou em tratamento de carências generalizadas de cobre com produtos injetáveis a base de edetato de cobre ou glicinato de cobre, temos as intoxicações cúpricas de causas iatrogênicas (RADOSTITS et al., 2007).

No Brasil, já foram relatados vários surtos de intoxicação cúprica em ovinos, apresentando uma alta letalidade superior a 80%, principalmente pelo fato dos animais acometidos não terem sido tratados de forma eficiente com antídotos específicos (LEMOS et al., 1997; MAIORKA et al., 1998; OLIVEIRA et al., 1984; ORTOLANI et al., 2004; RIBEIRO et al., 1994; RIET-CORREA et al., 1989).

PATOGENIA

A patogenia da intoxicação crônica cúprica acumulativa em ovinos está bem estabelecida e se caracteriza classicamente por três fases distintas: pré-hemolítica, hemolítica e pós-hemolítica (HOWELL e GAWTHORNE, 1987).

A Fase pré-hemolítica é onde ocorre acúmulo de cobre hepático sem que haja o surgimento de sinais clínicos evidentes. O cobre vai acumulando-se nos hepatócitos periféricos à veia central e na zona pericanalicular quando há excesso do mesmo na dieta. Com a progressão do acúmulo de cobre, outros hepatócitos mais periféricos a estas áreas citadas também aumentam suas concentrações de cobre, porém, com quantidades não tão altas.

Quando o acúmulo de cobre dentro dos hepatócitos atinge valores superiores a 1.000 mg/kg M.S. pode ocorrer o rompimento de lisossomos provocando necrose intracelular, que pode ser limitada a um pequeno grupo de células nas semanas que antecedem a crise hemolítica ou desencadear uma "reação em cascata", provocando a necrose de grande parte dos hepatócitos, nos dois a três dias anteriores à crise hemolítica (HOWELL e GAWTHORNE, 1987).

Com o rompimento destes hepatócitos, o cobre é liberado na sua forma livre e altamente reativa, assim como de lisossimas, as quais promovem danos inicialmente nos hepatócitos e em seguida, quando da sua distribuição sistêmica, principalmente em eritrócitos e células renais (HOWELL e GAWTHORNE, 1987).

O cobre livre penetra no eritrócito, e ao combinar-se com radicais sulfidrilas da membrana celular, resulta na formação de radicais livres, diminuindo a quantidade de glutatona, responsável pela manutenção da integridade da membrana. Apenas um dia após a entrada de cobre nos eritrócitos, já se inicia um intenso processo hemolítico (SANSINANE et al. 1994), o que caracteriza a Fase Hemolítica da intoxicação cúprica.

Além da hemólise, o cobre livre nas hemácias não lisadas pode oxidar a hemoglobina, transformando-a em metahemoglobina, a qual é incapaz de carrear oxigênio. SOLI e FROSLIE (1977) encontraram um percentual variável (10 a 20%) de metahemoglobina nos eritrócitos de ovinos intoxicados. A anemia, provocada pela crise hemolítica, associada a metahemoglobinemia, que incapacita temporariamente o transporte de oxigênio para a economia animal, resulta em um quadro de anoxia anêmica (HOWELL e GAWTHORNE, 1987; RADOSTITS et al., 2007).

O cobre livre associado a presença de lisossimas e radicais livres também causam danos em outros órgãos do animal intoxicado, como a lise de células da musculatura estriada no decorrer de dois a três dias posteriores ao início da crise hemolítica (GOONERATNE e HOWELL, 1980).

Os rins também são bastante afetados após a crise hemolítica pela presença da hemoglobina livre, como substância nefrotóxica. Segundo GOONERATNE et al. (1986) e JONES et al. (1984) quanto maior for o grau de hemólise, maior será o achado de um complexo cúprico-proteico-lisossomal nos túbulos contornados proximais que está sempre acompanhado de degeneração celular e morte de muitas destas células. Além das lesões nos túbulos contornados proximais, também foram descritas lesões discretas na lâmina basal glomerular, assim como a presença de proteinúria e cilindros hemoglobinícos. Todas estas descrições levam os autores a afirmarem que ocorre insuficiência renal nos ovinos intoxicados (GOONERATNE et al., 1986; JONES et al., 1984; SOARES, 2004; HEADLEY et al., 2008).

Em ovinos intoxicados que sobrevivem mais do que cinco dias pode ocorrer a vacuolização da substância branca do sistema nervoso central (SOLI, 1980).

E na Fase Pós-hemolítica, os poucos animais não tratados, que sobrevivem as intensas lesões teciduais desencadeadas na fase hemolítica, apresentam sinais de recuperação clínica, com duração de duas a três semanas (MACHADO, 1998; SOARES, 2004).

SINAIS CLÍNICOS

Durante grande parte da fase pré-hemolítica os ovinos não apresentam quaisquer sinais clínicos, havendo apenas o relato de menor ganho de peso em cordeiros na semana que antecede a crise hemolítica (VAN SAUN, 1988).

No dia da ocorrência de hemoglobinúria os seguintes sinais clínicos tornam-se evidentes nos ovinos intoxicados: anorexia, depressão, fraqueza, sede, taquipnéia, mucosas ictéricas e principalmente na forma aguda a presença de diarréia (LEMOS et al. 1997; RADOSTITS et al., 2007; SARGISON et al. 1994; SOLI, 1980). Apenas LEMOS et al. (1997), MACHADO (1998), SOARES (2004) e ANTONELLI (2007) citaram a ocorrência de hipotonia ruminal, hipertermia e taquicardia.

Em relação a coloração das mucosas, cita-se que além do surgimento de tom amarelado, causada pela presença de hiperbilirrubinemia, pode ser verificado mucosas achocolatadas, devida a metahemoglobinemia, e finalmente mucosas anêmicas, provocadas pela drástica redução do número de eritrócitos (ARORA et al. 1977; HUMPHRIES et al. 1988; LEMOS et al. 1997; SOLI, 1980; TODD et al. 1962). Nem todos os autores supracitados descreveram todas estas colorações de mucosas, pois na maioria dos relatos a sobrevida dos animais foi pequena.

Também é descrito em casos esporádicos o aparecimento de quadro de poliencefalomalácia, caracterizado por amaurose, dificuldade de locomoção e opistótomo (SARGISON et al., 1994).

No caso dos ovinos conseguirem sobreviver à fase crítica da intoxicação, os mesmos apresentarão uma gradual melhora no estado geral e na condição clínica (HOWELL e GAWTHORNE, 1987).

PATOLOGIA CLÍNICA

O teor plasmático de cobre não é um bom indicador precoce de intoxicação, pois aumenta seus valores em até 10 vezes apenas nos dois a três dias que antecedem ou que sucedem a hemoglobínúria, diminuindo seus valores durante o período de recuperação (HOWELL e GAWTHORNE, 1987). Os valores de referência de cupremia em ovinos variam de 9,3 $\mu\text{mol/L}$ a 20 $\mu\text{mol/L}$ (SUTTLE, 1986).

A concentração de cobre hepático, por outro lado, é conclusiva no diagnóstico de intoxicação cúprica, principalmente nos caso fatais. Em ovinos saudáveis, os teores de cobre hepático podem variar entre 60 e 300 mg/kg M.S, contudo ovinos intoxicados por cobre podem apresentar teores de cobre hepático de 1400 a 5000 mg/kg M.S. A concentração de cobre hepático também pode ser usada para monitorar seu acúmulo em ovinos de rebanhos que apresentam risco de intoxicação.

Determinar as atividades de enzimas hepáticas é uma forma de obter indicadores precoces da intoxicação cúprica em ovinos, já que o fígado é o

primeiro, com algumas semanas de antecedência ao aparecimento de hemoglobinúria (HOWELL e GAWTHORNE, 1987; SUTTLE, 1995).

Na avaliação da atividade das enzimas hepáticas, destaca-se o trabalho de MACPHERSON e HEMINGWAY (1969) que acompanharam as atividades de AST (aspartato aminotransferase) e GGT (gama glutamiltransferase) em sete ovinos durante a fase pré-hemolítica. Os autores concluíram que a atividade de AST apresentou melhor desempenho como indicador precoce de intoxicação, que a de GGT, pois ocorreu um aumento significativo de AST em 71,5% dos casos, quatro a cinco semanas prévios ao aparecimento de hemoglobinúria, e em 14% dos casos o surgimento já na 6a semana ou apenas na 2a semana.

Em outro estudo, os autores concluíram que melhor se relacionavam com altos teores de cobre hepático a AST e SDH, e em menor grau a GGT; a LDH só se correlacionou com a concentração de cobre hepático, quando esta foi superior a 1.500 ppm (SCHEE et al., 1983). SUTTLE (1995) indica que, entre as enzimas hepáticas, a atividade da GLDH (glutamato dehidrogenase) se eleva com maior precocidade, seguida de AST e GGT. Contudo, o autor faz uma ressalva quanto ao uso de AST, pelo fato de apresentar falsas atividades elevadas, derivadas de lesões musculares ou de outros tecidos que não hepáticos. Comparando a eficiência de AST e GGT na fase pré-hemolítica LEMOS et al. (1997) indicam que a GGT elevou sua atividade mais precocemente que a AST, no decorrer da 1a a 3a semana da fase pré-hemolítica.

Devido à crise hemolítica associada às lesões hepáticas ocorre um aumento de bilirrubina sérica, em especial da sua fração indireta, no decorrer de uma semana da fase pós-intoxicação (ISHMAEL et al. 1972). Alguns estudos foram realizados sobre a evolução do eritrograma de ovinos com intoxicação cúprica, principalmente a partir do início da crise hemolítica (BARDEN e ROBERTSON, 1962; ISHMAEL et al. 1972; SOLI e FROSLIE, 1977). É citada uma marcante redução no número de eritrócitos assim como no hematócrito e no teor de hemoglobina sangüínea, atingindo em alguns casos hematócrito de 5% (ISHMAEL et al. 1972).

Segundo ISHMAEL et al. (1972), ovinos após a crise hemolítica, manifestada na intoxicação cúprica, apresentam um intenso aumento na concentração de uréia sérica, indicativa de insuficiência renal aguda. Estudos mostraram que os níveis séricos de uréia podem atingir 90 uM/L (normal até 6,6 uM/L), e os teores de creatinina atingem valores próximos de 1000 uM/L (normal até 170 mM/L), indicando o grau de severidade da insuficiência renal (MACHADO, 1998; SOARES, 2004).

ACHADOS NECROSCÓPICOS

É comum a morte em ovinos acometidos por intoxicação cúprica e não tratados; sendo a letal idade variável de 75 a 100% (RADOSTITS et al., 2007).

Na maioria dos casos as mucosas, carcaça e principais serosas apresentam coloração amarelada. O sangue se apresenta enegrecido e aquoso. O fígado está aumentado de volume, friável e de coloração alaranjada, com a vesícula biliar dilatada e com conteúdo espesso e grumoso; os rins se encontram com sua cápsula e parênquima enegrecidos e edemaciados, característico desta intoxicação; o baço apresenta-se aumentado de volume e friável e em alguns casos observa-se gastroenterite (HOWELL e GAWTHORNE, 1987; RADOSTITS et al., 2007).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da intoxicação cúprica é feito pelo histórico, sinais clínicos, patologia clínica e achados necroscópicos. Na anamnese detecta-se o uso de rações, suplementos ou aplicação de medicamentos ricos em cobre. A presença de hemoglobinúria associada a mucosas achocolatadas e/ou ictéricas são sugestivas do quadro. Na patologia clínica destaca-se a determinação de elevadas: cupremia, atividades de enzimas hepáticas (AST e GGT), hiperbilirrubinemia, altas concentrações de uréia e creatinina sérica e hemoglobina livre assim como baixo hematócrito. Altas concentrações de cobre hepático e renal são conclusivas e constituem diagnóstico definitivo. Os achados necroscópicos mais importantes são a icterícia generalizada, rins com

cápsula e parênquima enegrecidos e fígado friável e de coloração alaranjada (HOWELL e GAWTHORNE, 1987; ORTOLANI, 1996; RADOSTITS et al., 2007).

O diagnóstico diferencial deve ser realizado com a leptospirose e hemoglobinúria bacilar. Tanto no primeiro como no segundo caso o quadro clínico é acompanhado de síndrome febril; na hemoglobinúria bacilar se encontram no fígado características áreas de enfarto anêmico. Nas duas enfermidades podem ser isolados os agentes causais (ORTOLANI, 1996).

TRATAMENTO

Até o início da década de 60 todas as tentativas de tratamento da intoxicação cúprica ficaram restritas ao uso de medicamentos pela via oral.

Pela primeira vez, GOONERATNE et al. (1981) utilizaram com sucesso tetratiomolibdato de amônia, pela via intravenosa, no tratamento de intoxicação cúprica, em ovinos. O uso deste composto foi empregado a partir dos esclarecimentos gerados em estudos realizados, na década de 70, para compreender os mecanismos da indisponibilidade do cobre, quando as dietas eram ricas em molibdênio e enxofre (SUTTLE, 1991). Verificou-se que quando injetado, o tetratiomolibdato tem grande capacidade de quelar o cobre livre, como o cobre presente nos estoques, bloqueando assim seus efeitos imediatos.

Segundo MACHADO (1998), a terapia da intoxicação cúprica pode ser extremamente eficiente se for iniciada precocemente no decorrer do 1º ao 2º dia após o início da hemoglobinúria utilizando tetratiomolibdato de amônia na dose de 3,4 mg/kg PV. GOONERATNE et al. (1986) também identificaram que o tetratiomolibdato se liga ao cobre livre presente no complexo cobre hemoglobina-lisossomo reduzindo ou praticamente inativando o efeito deste composto como agente nefrotóxico, comprovado com a redução dos teores de uréia e creatinina sérica em animais tratados.

O uso de Vitamina E também é recomendado, pois se acredita que possa aliviar os efeitos causados pela grande formação de radicais livres (15 UI ou MG Vitamina E/kg PV). Também é recomendada a administração oral de solução com 150 mg de molibdato de amônia e 1,5 g de sulfato de sódio

anidra, 80 g de caulim e 2 g de pectina com a finalidade de reduzir a absorção de cobre, principalmente nos casos de intoxicação aguda (FERREIRA, ANTONELLI e ORTOLANI, 2008)

CONTROLE

O controle desta intoxicação deve ser realizado, principalmente quando são utilizados ovinos de raças susceptíveis e em animais estabulados, que recebam concentrados por longos períodos. Nestes casos, recomenda-se que as concentrações de cobre dietético não ultrapassem 10 ppm; que a relação forragem/concentrado não diminua de 60:40 e que suplementos minerais não contenham mais que 800 ppm de cobre (ORTOLANI, 1996). Como a diminuição da quantidade de cobre fornecida aos ovinos nem sempre é possível, o uso de antagonistas do cobre poderia ser empregado, diminuindo a disponibilidade deste elemento para os animais (HUMPHRIES et al., 1986).

Embora o enxofre seja importante para a formação dos tiomolibdatos, a presença do molibdênio é mais limitante para a síntese ruminal destes compostos, pois este último elemento se encontra na dieta em pequenas quantidades, na ordem de ppm, enquanto que o enxofre está em maior concentração, na ordem de gramas por quilograma.

Desta forma, o fornecimento destes antagonistas conjuntamente com a ração ou o suplemento mineral pode ser uma forma viável de prevenção desta enfermidade. Já existe no mercado um sal mineral específico para ovinos que apresentam baixos teores de cobre e contém molibdênio em sua formulação.

REFERÊNCIAS

- ANTONELLI, A. C. **Avaliação do uso de um sal mineral rico em molibdênio na prevenção da intoxicação cúprica acumulativa em ovinos.** 2007. 122 p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.
- ARORA, R. G.; ANDERSON, L.; BUCHT, R. S.; FRANK, A.; KRONEVI, T. Chronic copper toxicosis in sheep. **Nordisk Veterinær Medicin**, v. 29, n. 4-5, p. 181-187, 1977.
- BARDEN, P. J.; ROBERTSON, A. Experimental copper poisoning in sheep. **The Veterinary Record**, v. 74, n. 9, p. 252-256, 1962.

ANTONELLI, A.C., WANDERLEY, C.W.S. e ORTOLANI, E.L. Intoxicação cúprica acumulativa em ovinos: Revisão de literatura **PUBVET**, Londrina, V. 4, N. 34, Ed. 139, Art. 938, 2010.

CARLSON, G. P.; GEORGE, L. W. Diseases of the hematopoietic and hemolymphatic systems - Cooper toxicosis. In: SMITH, B. P. **Large animal internal medicine**. Davis: Mosby, 1990. p. 1101-1102.

COUSINS, R. J. Absorption, transport and hepatic metabolism of cooper and zinc with special reference to metallothionein and caeruloplasmin. **Physiological Reviews**, v. 65, p. 238-309, 1985.

CHRISTODOULOPOULOS, G.; ROUBIES, N. Diagnosis and treatment of copper poisoning caused by accidental feeding on poultry litter in a sheep flock. **Australian Veterinary Journal**, v. 85, n. 11, p. 451-453, 2007.

DINCER, Z.; HAYWOOD, S.; HUMPHRIES, W.R Copper associated toxic encephalopathy in copper-poisoned sheep treated with tetrathiomolybdate. In: SCHMIDT, A. **Trace elements in man and animals**. Media touristk, Dreden, 1993. p. 982-983. Tema 8.

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.; PALERMO-NETO, J. **Toxicologia aplicada à Medicina Veterinária**. 1. ed. Barueri: Manole, 2008. P. 665-697.

GOONERATNE, S. R.; CHRISTENSEN, D. A. Effect of chelating agents on the excretion of copper, zinc and iron in the bile and urine of sheep. **Veterinary Journal**, v. 153, n. 3, p. 171-178, 1997.

GOONERATNE, S. R.; HOWELL, J. M. Creatine kinase release and muscle changes in chronic copper poisoning in sheep. **Research in Veterinary Science**, v. 28, n. 4, p. 351-353, 1980.

GOONERATNE, S. R.; HOWELL, J. M.; AUGHEY, E. An ultrastructural study of the kidney of normal, copper poisoned and thiomolybdate-treated sheep. **Journal of Comparative Pathology**, v. 96, n. 6, p. 593-612, 1986.

GOONERATNE, S. R.; HOWELL, J. M.; GAWTHORNE, J. M. Intravenous administration of thiomolybdate for the prevention and treatment of chronic copper poisoning in sheep. **British Journal of Nutrition**, v. 46, n. 3, p. 457-467, 1981.

GUMMOW, B. Experimentally induced chronic copper toxicity in cattle. **Onderstepoort Journal of Veterinary Research**, v. 63, n. 4, p. 277-288, 1996.

HOWELL, J. M.; GAWTHORNE, J. M. **Copper in animals and man**. v. II. CRC Press., p. 53-78, 1987.

HUMPHRIES, W. R; MILLS, C. F.; CREIG, A; ROBERTS, L.; INGLIS, D.; HALLIDAY, G. J. Use of ammonium tetrathiomolybdate in the treatment of copper poisoning in sheep. **The Veterinary Record**, v. 119, n. 24, p. 596-598, 1986.

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. **Semina**, v. 29, n. 1, p. 179-184, 2008.

HUMPHRIES, W. R; MORRICE, P. E.; BREMNER, I. A convenient method for the treatment of chronic copper poisoning in sheep using subcutaneous ammonium tetrathiomolybdate. **The Veterinary Record**, v. 123, n. 2, p. 51-53, 1988.

ISHMAEL, J.; GOPINATH, C.; HOWELL, J. Experimental chronic copper toxicity in sheep. **Research in Veterinary Science**, v. 13, n. 1, p. 22-29, 1972.

JONES, H. B.; GOONERATNE, S. R.; HOWELL, J. M. X-Ray microanalysis of liver and kidney in copper loaded sheep with and without thiomolybdate administration. **Research in Veterinary Science**, v. 37, n. 3, p. 273-282, 1984.

LEMONS, R. A. A.; RANGEL, J. M. R. R.; OSÓRIO, A. L. A. R.; MORAES, S. S.; NAKAZATO, L.; SALVADOR, S. C.; MARTINS, S. Alterações clínicas, patológicas e laboratoriais na intoxicação crônica por cobre em ovinos. **Ciência Rural**, v. 27, n. 3, p. 457-63, 1997.

ANTONELLI, A.C., WANDERLEY, C.W.S. e ORTOLANI, E.L. Intoxicação cúprica acumulativa em ovinos: Revisão de literatura **PUBVET**, Londrina, V. 4, N. 34, Ed. 139, Art. 938, 2010.

MACHADO, C.H. **Uso do tetratiomolibdato no tratamento de intoxicação cúprica experimental em ovinos: avaliações clínica e toxicológica**. 1998. 138 p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 1998.

MacPHERSON, A.; HEMINGAY, R. G. The relative merit of various blood analyses and liver function tests in giving an early diagnosis of chronic copper poisoning in sheep. **British Veterinary Journal**, v. 125, n. 5, p. 213-221, 1969.

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*, v. 40, n. 2, p. 99-100, 1998.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL - NRC. COMMITTEE ON THE NUTRIENT REQUIREMENTS OF SMALL RUMINANTS. **Nutrient Requirements of Small Ruminants: Sheep, Goats, Cervids, and New World Camelids**. Washington, D.C.: National Academy Press, 2007. 384 p.

OLIVEIRA, J. A.; GIESTA, S. M.; SCHILD, A. C.; RIET-CORREA, F.; MENDEZ, M. C. Intoxicação por cobre em ovinos no Rio Grande do Sul. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA VETERINÁRIA, 14., 1984, Belém. **Anais...** Belém: Sociedade Brasileira de Medicina Veterinária, 1984. p.326.

ORTOLANI, E. L. Intoxicações metabólicas em ovinos: intoxicação cúprica,. In: SILVA SOBRINHO, A. G.; BATISTA, A. M. V.; SIQUEIRA, E. R.; ORTOLANI, E. L.; SUSIN, I.; SILVA, J. I. C.; TEIXEIRA, J. C., BORBA, M. F. S. **Nutrição de ovinos**, Jaboticabal: Funep, 1996. p. 241-246.

ORTOLANI, E.L. Intoxicação cúprica acumulativa em ovinos. In: Congresso Brasileiro de Buiatria, 5., 2003. **Anais...** Salvador: Associação Brasileira de Buiatria, 2003. p. 113-114.

ORTOLANI, E. L.; ANTONELLI, A. C.; SARKIS, J. E. S. Acute sheep poisoning from a copper sulfate footbath. **Veterinary Human Toxicology**, v. 46, n. 6, p. 315-318, 2004.

RADOSTITS, O. M.; GAY, C. C.; HINCHCLIFF, K. W.; CONSTABLE, P. D. **Veterinary Medicine: a textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs, and goats**. 10. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007. 2156 p.

RIBEIRO, L. A. O. South América; pampas áreas. In: MARTIN, W. B.; AITKEN, I. D. **Diseases of sheep**. Abingdon: Blackwell Publishing, 2000. p. 446-454.

RIBEIRO, L. A. O.; PIRES NETO, J. A. S. Não mate seu carneiro com cobre. **Corriedale**, v. 16, n. 43, p. 24, 1994.

RIET-CORREA, F.; OLIVEIRA, J. A.; MENDEZ, M. C. Intoxicação crônica por cobre em ovinos no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 9, n. 3/4, p. 51-54, 1989.

SANSINANE, A. S.; CERONE, S. I.; NAJLE, R.; AUZA, N. Lipid peroxidation in erythrocyte membranes of sheep with chronic copper poisoning. **Journal of Clinical Biochemical Nutrition**, v. 17, n. 1, p. 65-72, 1994.

SARGISON, N. D.; SCOTT, P. R.; PENNY, C. D.; PIRIE, R. S. Polioencephalomalacia associated with chronic copper poisoning in a Suffolk ram lamb. **The Veterinary Record**, v. 135, n. 23, p. 556-557, 1994.

SCHEE, W. V. D.; SCHOTMAN, A. J. H.; BERG, V. D. R. Levels of enzyme activities in blood serum as indicators of high copper status in sheep flocks. **Zentralblatt für Veterinär Medizin** - **Reich A**, v. 30, n. 9, p. 664-673, 1983.

SOARES, P. C. **Efeitos da intoxicação cúprica e do tratamento com Tetratiomolibdato sobre a função renal e o metabolismo oxidativo de ovinos**. 2004. 111 p. Tese

ANTONELLI, A.C., WANDERLEY, C.W.S. e ORTOLANI, E.L. Intoxicação cúprica acumulativa em ovinos: Revisão de literatura **PUBVET**, Londrina, V. 4, N. 34, Ed. 139, Art. 938, 2010.

(Doutorado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.

SOLI, N. E. Chronic copper poisoning in sheep - a review of literature. **Nordisk Veterinær Medicin**, v. 32, n. 2, p. 75-89, 1980.

SOLI, N. E.; FROSLIE, A. Chronic copper poisoning in sheep. I. The relationship of methaemoglobinemia to Heinz body formation and haemolysis during the terminal crisis. **Acta Pharmacologica et Toxicologica**, v. 40, n. 3, p. 169-177, 1977.

SUTTLE, N. F. Problems in the diagnosis and anticipation of trace elements deficiencies in grazing livestock. **Veterinary Record**, v. 119, n. 11, p. 519-522, 1986.

SUTTLE, N. F. The interaction between copper, molybdenum and sulphur in ruminant nutrition. **Annual Review Nutrition**, v. 11, n. 3, p. 121-140, 1991.

SUTTLE, N. F. Copper poisoning in ruminants. **The Moredun Foundation News Sheet**, v. 2, n. 7, p. 1-6, 1995.

TODD, J. R.; GRACEY, J. F.; THOMPSON, R. H. Studies on chronic copper poisoning: I toxicity of copper sulphate and copper acetate in sheep. **British Veterinary Journal**, v. 118, n. 12, p. 482-491, 1962.

VAN SAUN, R. J. Copper toxicosis in sheep. **Modern Veterinary Practice**, v. 69, n. 1, p. 3-7, 1988.

WOOLLIAMS, J. A.; SUTTLE, N. F.; WIENER, G.; FIELD, A. C.; WOOLLIAMS, C. The long-term accumulation and depletion of copper in the liver of different breeds of sheep fed diets of different copper content. **Journal of Agricultural Science**, v. 100, n. 7, p. 441-449, 1983.