

Intoxicação cúprica acumulativa experimental em bovinos

Antonio Humberto Hamad
MINERVINO¹
Raimundo Alves BARRÊTO
JÚNIOR¹
Rodrigo Nogueira Fernandes
FERREIRA¹
João Paulo Elsen SAUT¹
Frederico Augusto Mazzoca
Lopes RODRIGUES¹
Selwyn Arlington HEADLEY²
Enrico Lippi ORTOLANI¹

Correspondência para:
ortolani@usp.br

Recebido para publicação: 02/02/2007
Aprovado para publicação: 26/04/2007

1 - Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
2 - Department of Basic Veterinary Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Helsinki, Helsinki, Finland

Resumo

O presente trabalho objetivou analisar variáveis clínicas, sanguíneas e os teores de cobre hepático de bovinos submetidos à intoxicação cúprica acumulativa (ICA), por meio do fornecimento de quantidades crescentes de cobre. Com tal objetivo, foram utilizados 10 bovinos (mestiços) jovens, aleatoriamente distribuídos em seis animais no grupo suplementado com cobre (BOV Cu) e quatro animais no grupo controle (BOV). Diariamente, o grupo BOV Cu recebeu por meio de cânula ruminal 2 mg Cu /kg/PV (CuSO₄.5H₂O) sendo esta dose acrescida de mais 2 mg/kg/PV a cada semana, até o término do experimento (105 dias). Foram realizadas três biópsias hepáticas (Dia 0 - dia 45 - dia 105) em todos os animais para determinação da concentração de Cu e Zn neste órgão. Quinzenalmente, foi realizado exame clínico, pesagem dos animais e coleta de amostras de sangue. Três bovinos do grupo BOV Cu manifestaram quadro laboratorial e/ou clínico sugestivo de intoxicação cúprica acumulativa (ICA), vindo a sucumbir em seguida. Destaca-se a presença de dois quadros clínicos diferentes, o clássico (n = 1) e um atípico (n = 2), caracterizado pelo destacado acúmulo de cobre hepático, hiporexia progressiva seguida de anorexia, desidratação, redução dos movimentos de ruminais, oligúria, acentuada apatia e morte, mas sem apresentar hemoglobinúria. Parte dos bovinos se mostraram resistentes à ICA a despeito da administração de altas quantidades cobre. Bovinos com ICA aumentaram a concentração de zinco hepático nas fases finais da intoxicação. Nenhum animal apresentou quadro de insuficiência renal.

Palavras-chave:
Cobre.
Bovinos.
Fígado.

Introdução

Apesar de ser uma enfermidade de grande importância na espécie ovina, a intoxicação por cobre em bovinos vem despontando como uma doença emergente, com relatos de casos agudos e acumulativos em diversos países, inclusive no Brasil.^{1,2,3} Bidewell, David e Livesey⁴ fazem um alerta a comunidade veterinária sobre o aumento do número de casos em bovinos, relatando a ocorrência de 14 surtos em apenas seis meses.

O Cobre (Cu), quando ingerido em concentrações elevadas, pode provocar inicialmente um acúmulo progressivo no

organismo, sem causar nenhum sintoma de intoxicação, até atingir um limiar máximo, sendo abruptamente liberado na corrente circulatória como cobre livre, o qual irá causar uma reação em cadeia provocando degeneração hepática, intensa hemólise, icterícia e morte por insuficiência renal, sendo esta enfermidade denominada de intoxicação cúprica acumulativa (ICA).^{5,6}

Na intoxicação cúprica acumulativa o cobre vai gradativamente se depositando no fígado, e quanto maior for este armazenamento mais se pode afirmar que os animais ou a espécie em questão serão susceptíveis a futuramente apresentarem a crise hemolítica de caráter superagudo.

Outro fator importante em relação a susceptibilidade é a capacidade do ruminante de excretar cobre pela bile, através de sua ligação com a metalotioneína no fígado, sendo este mecanismo de excreção influenciado pelos níveis de zinco (Zn) presentes no órgão.⁷

Alerta-se para o fato de que a intoxicação por cobre pode estar ocorrendo em um número muito maior de casos, visto que a confirmação deste diagnóstico nem sempre é estabelecido ou que o mesmo seja confundido com outras enfermidades que causem quadros hemolíticos.⁸ Perrin, Schiefer e Blakley² relatam que foi necessário um ano e o descarte de outras enfermidades, como a intoxicação por nitrito e a doença de Johne para que se chegasse ao diagnóstico de ICA, causada por um erro na mistura da ração. Bradley³ relata que animais intoxicados por cobre foram primeiramente tratados para uma suspeita de hipocalcemia e indigestão e exames foram realizados para descartar uma possível intoxicação por nitrito, sendo esta enfermidade considerada de difícil diagnóstico.

Em relação à sintomatologia desta enfermidade, de maneira geral os bovinos apresentam anorexia, baixa condição corporal, desidratação, alterações nas fezes, seguido de icterícia, hemoglobínúria e morte.^{8,9} Strogdale¹ relatou três casos de ICA em vacas Jersey que apresentaram apatia, baixa condição corporal e redução da produção de leite, seguido de icterícia pronunciada e hemoglobínúria. Sintomas digestivos como atonia ruminal e timpanismo, bem como alterações nervosas como inquietude, incoordenação e letargia também já foram descritos.^{2,3}

Deste modo, o presente estudo objetivou avaliar a presença de quadro clínico de ICA, os sintomas apresentados e as alterações em variáveis clínicas e histopatológicas de bovinos submetidos ou não a doses crescentes de cobre.

Material e Método

Foram utilizados 10 bovinos mestiços

das raças Nelore e Charolês com idade média de 8 ± 2 meses ao início do experimento, e peso médio inicial de 170 ± 17 kg. Dois meses antes do início do período experimental, todos os animais foram vermifugados, receberam banho com carrapaticida e foram vacinados contra tétano e clostridioses. Os ruminantes foram submetidos à cirurgia para colocação de cânula ruminal de látex e passaram por um período de adaptação às instalações e ao novo manejo alimentar. Durante tal período e no decorrer do período experimental os animais foram alimentados com uma ração total composta de 75% da matéria seca (MS) de feno de capim Coast-cross e 25 % da MS de ração concentrada (14% de PB), a qual foi oferecida numa única vez ao dia. A quantidade de matéria seca da ração total ofertada aos animais foi calculada em relação a 2,7 % do peso vivo individual, sendo corrigido no decorrer do ensaio. Os bovinos tiveram livre acesso à água e diariamente receberam 35 g de sal mineralizado comercial por dia, adicionado sobre a ração total.

Os animais foram mantidos em baias individuais em sistema de “tie-stall”, nas dependências do “Galpão de Experimentação Clínica de Ruminantes” do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia -FMVZ da Universidade de São Paulo - USP, Campus de São Paulo.

O experimento foi inteiramente ao acaso onde os bovinos foram sorteados em dois grupos compostos de quatro animais no grupo controle e seis do grupo suplementado com solução de sulfato de cobre (Cu).

O modelo proposto para estudar o acúmulo de cobre no organismo foi adaptado ao descrito por Machado⁵ para ovinos, onde os animais do grupo Cu receberam diariamente solução de sulfato de cobre pentahidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) no rúmen, através de injeção diretamente na cânula ruminal. A dose inicial utilizada foi de 2 mg/kg/PV, sendo esta acrescida de mais 2 mg/kg/PV a cada semana, até o

aparecimento de quadro de intoxicação, ou até o final do experimento, após sete quinzenas. Nos casos de intoxicação cúprica, identificada por meio da observação de hemoglobinúria, em qualquer um dos animais a administração de sulfato de cobre foi imediatamente interrompida, com subsequente tratamento com 3,4 mg/kg de peso vivo de tetratiomolibdato de amônia (TTM), segundo preconiza Ortolani ⁶.

Foram realizadas três séries de biópsias hepáticas em todos os animais experimentais. A 1ª coleta foi realizada no início do experimento, antes do oferecimento da primeira dose de cobre, a 2ª coleta após 45 dias de experimento, e a 3ª coleta no final do experimento, após 105 dias (sete quinzenas). Nos animais que sucumbiram, a despeito do tratamento, foram coletadas amostras de fígado do lobo cranial, imediatamente após a morte.

As amostras hepáticas foram secas e digeridas e as concentrações de cobre e zinco foram determinadas na solução final, através de espectrofotometria de absorção atômica.

Foram realizadas pesagens e coletas de sangue quinzenalmente em todos os animais até o final do período experimental, totalizando oito coletas por animal, uma no início (quinzena zero – antes dos animais receberem a 1ª dose de cobre) e mais sete quinzenas de experimento. As amostras de sangue foram obtidas por meio de venipunctura da jugular externa, utilizando-se tubos de coleta à vácuo. Para as determinações séricas de cobre, aspartato aminotransferase (AST) e gama glutamiltransferase (GGT), uréia e creatinina, o sangue foi coletado em tubos vacutainer® sem anticoagulante para a obtenção do soro, que foi armazenado em freezer à 20 °C negativos, até a análise. Para a determinação do volume globular foi utilizado um contador automático de células (ABC® - Animal Blood Counter) da marca ABX®, padronizado para bovinos. Os resultados das atividades das enzimas foram determinados em 30 °C, segundo recomendação de Kaneko, Harvey e Bruss ¹⁰.

Todos os dados foram testados quanto sua distribuição, utilizando-se para tal o teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados que tiverem distribuição normal foram submetidos inicialmente à análise de variância (teste F) e no caso de significância foram comparados pelo teste de Tukey. Os dados com distribuição não-paramétrica foram avaliados pelo teste de Kruskal-Wallis e expressos por mediana. Análises de regressão e seus respectivos coeficientes de determinação, foram utilizados para a verificação da relação de pares variáveis. A significância obtida na regressão linear foi avaliada por meio de teste F.¹¹ O grau de significância mínimo adotado foi de 5%. As análises estatísticas foram realizadas com software estatístico.¹²

Resultados

Nenhum bovino do grupo controle apresentou qualquer alteração clínica durante o experimento. Contudo, no grupo suplementado com cobre três bovinos manifestaram, no decorrer das últimas duas quinzenas, quadro laboratorial e/ou clínico sugestivo de ICA, vindo a sucumbir. Um bovino apresentou quadro clínico considerado clássico, com presença de hemoglobinúria, apatia, andar cambaleante, diminuição dos movimentos ruminiais, desidratação intensa, mucosas aparentes amareladas, fezes pastosas e oligúria. A perda de peso foi provavelmente decorrente de 10 dias de hiporexia progressiva e dois dias de anorexia, resultando numa redução de peso vivo de 12 %. Esse animal sucumbiu no decorrer do segundo dia de hemoglobinúria, após ser medicado, no dia anterior, com uma dose de tetratiomolibdato de amônia (3,4 mg/kg P.V.).

Na necropsia, observou-se coloração amarelada das membranas serosas da cavidade abdominal, fígado icterico, friável e com os bordos arredondados; rins enegrecidos tanto na região cortical e medular; baço ligeiramente aumentado de tamanho; edema acentuado em todo trajeto da traquéia, desde a epiglote até a abertura

dos bronquíolos; a mucosa abomasal encontrava-se acentuadamente congesta e com pequenas ulcerações (aproximadamente 1 cm de diâmetro).

As alterações histopatológicas do fígado eram caracterizadas áreas moderadas de necrose hepática com discreta vacuolização hepatocelular proliferação de tecido conjuntivo no espaço porta.

Nos exames laboratoriais, constatarem-se destacadas alterações da última coleta em relação às obtidas na penúltima ou antepenúltima semana, caracterizada por diminuição do valor de volume globular e aumento das atividades de GGT e AST e da concentração de uréia e cobre séricos, mas não de creatinina.

Diferentemente do que se deveria esperar, parte dos animais (dois bovinos) manifestaram um quadro atípico, até o momento não descrito na literatura. Nos dois casos existiu uma redução no apetite nos animais no decorrer das últimas três semanas de vida, ou seja, ocorreu uma hiporexia progressiva por cerca de 18 dias seguida de anorexia por dois a cinco dias. Esta redução de apetite resultou em uma perda no supracitado período de 22 % e 19 % do peso vivo. Foi observada uma severa desidratação, redução acentuada dos movimentos ruminais, oligúria, marcante apatia, e diferentemente dos bovinos com o quadro clássico, não apresentaram hemoglobínúria, mucosas amareladas, andar cambaleante e excreção de fezes pastosas.

À necropsia, detectaram-se nos animais uma marcante caquexia, presença de

conteúdo altamente ressecado no interior do rúmen, abomaso, omaso e em menor grau nos intestinos. O fígado se encontrava com os bordos levemente arredondados. A urina era concentrada e de coloração amarela escura. Não foram encontradas úlceras abomasais como as vistas no quadro clássico.

Na histopatologia observaram-se áreas moderadas de necrose hepática, principalmente na região centrolobular, e às vezes, menos intensa na região meiozonal, tumefação hepatocelular moderada com discreta fibroplasia na região periportal.

Nos resultados do último exame laboratorial em relação aos encontrados na quinzena precedente pode-se constatar uma queda no volume globular dos bovinos e um aumento na atividade das enzimas GGT e AST assim como nas concentrações séricas de uréia e cobre sanguíneo. Em relação à creatinina sérica verificou-se a presença de incremento na concentração nos dois animais, porém dentro da normalidade. Semelhante aos animais com quadro clássico, também foram encontrados nos que apresentaram quadro atípico altas concentrações de cobre hepático (4389 e 4901 ppm). A tabela 1 apresenta os valores individuais das variáveis analisadas dos três bovinos que apresentaram quadro de ICA, seja este clássico ou atípico.

Para uma melhor análise dos dados, nos animais que apresentaram quadro de ICA e morreram, as amostras de sangue coletadas na semana derradeira e as amostras de fígado coletadas na necropsia foram consideradas como a última coleta (7^a quinzena e 3^a biópsia, respectivamente).

Tabela 1 - Variáveis sanguíneas e teor de cobre hepático dos ruminantes que apresentaram quadro clássico e atípico de ICA

Variáveis	Bovino 2	Bovino 3	Bovino 5
Quadro clínico	Atípico	Atípico	Clássico
Cobre hepático (ppm)	4901	4389	3987
Cobre sérico ($\mu\text{Mol/L}$)	24,9	19,1	92,5
GGT sérica (U/L)	35	39	27
AST sérica (U/L)	348	116	162
Uréia (mMol/L)	16	24	12
Creatinina ($\mu\text{Mol/L}$)	133	148	158
Volume globular	23	17	22

A tabela 2 apresenta os resultados de Cu e Zn no fígado dos bovinos dos grupos controle e suplementados com cobre e a tabela 3 apresenta os teores hepáticos de Cu e Zn nos subgrupos ICA e resistentes na última quinzena do experimento. Os bovinos intoxicados por cobre apresentaram maior teor deste microelemento no fígado que todos os outros grupos, e os bovinos resistentes apresentaram valores superiores ao grupo controle. Em relação ao zinco hepático, o grupo BOV Cu apresentou maiores concentrações que os demais na 3ª biópsia. Houve uma alta correlação (0,93) entre os teores de Cu e Zn no fígado, e um alto coeficiente de determinação ($R^2 = 0,81$). Existiu um aumento na relação Cu / Zn apenas no grupo BOV Cu, entre a última biópsia e as duas anteriores, sendo este incremento observado tanto nos animais resistentes quanto nos intoxicados, havendo diferença entre esses dois grupos e o grupo controle na última biópsia ($P < 0,01$).

Nas últimas duas quinzenas os bovinos suplementados apresentaram valores de cobre sérico superiores ao grupo controle. A partir da 4ª quinzena os teores de cobre passaram a ser maiores que os momentos anteriores dentro do grupo Bov Cu.

Nas últimas duas quinzenas as atividades de GGT foram maiores nos bovinos suplementados com cobre. Dentro do grupo BOV Cu existiu incremento efetivo na atividade da GGT, em relação ao momento basal, já na 5ª quinzena a qual teve valores menores que na 7ª quinzena. Os animais controle não apresentaram diferença no decorrer do experimento. Não houve diferença entre os grupos intoxicados e resistentes, contudo os valores de ambos os grupos foram superiores aos dos grupos controle, o que indica certo nível de lesão hepática relacionada ao excesso de cobre na dieta e seu acúmulo no fígado.

Não houve diferença entre os valores da atividade de AST entre os grupos BOV Cu e BOV em nenhuma quinzena, contudo no grupo BOV Cu, ocorreu uma elevação desta enzima na 7ª quinzena, com valores

superiores a todas as outras. Considerando-se os subgrupos, houve diferença apenas entre os animais intoxicados (BOV ICA) e os do grupo controle.

A concentração de uréia sérica apresentou elevação na última quinzena no grupo BOV Cu, ocasionada pela elevação significativa desta variável nos bovinos que apresentaram quadro de ICA. Não houve diferença nos valores da creatinina sérica em nenhuma das análises realizadas.

O volume globular não apresentou alterações dentro dos grupos durante o experimento, contudo os bovinos com ICA tiveram valores menores em relação aos bovinos resistentes e aos animais controle.

Discussão

O modelo experimental empregado para intoxicação cúprica em ovinos, baseado num aumento gradativo de infusão de cobre a partir de uma dose fixa, segundo Machado⁵ se mostrou razoavelmente eficiente para induzir quadro de ICA em bovinos. No trabalho supracitado todos os ovinos desenvolveram ICA em 97 dias, enquanto que no presente estudo, apenas metade dos bovinos manifestou sintomas sugestivos da enfermidade em 105 dias. Deve-se lembrar inicialmente que os ovinos são classicamente conhecidos como a espécie mais susceptível à ICA, em especial, pelo fato dos ovinos terem uma menor capacidade do cobre estocado no fígado se ligar à metalotioneína, possibilitando a partir daí a sua excreção pela bile.^{7,13}

Constituiu-se uma surpresa o surgimento de um quadro sintomatológico atípico. A ausência de sintomas clássicos como a hemoglobinúria e mucosas amareladas precedendo a morte gerou inicialmente perplexidade quanto ao diagnóstico.² Pensava-se que pudesse ser um quadro hemorrágico abomasal ou intestinal, mas na necropsia isto não foi constatado. Posteriormente, detectaram-se altas quantidades de cobre no fígado dos mesmos, semelhante à determinada no quadro clássico de ICA e superior ao

constatado em ruminantes resistentes, passando-se a admitir um efeito prejudicial direto do excesso de cobre desencadeando o quadro atípico. Corroborou para o diagnóstico os achados nos exames laboratoriais, pois os dois bovinos tiveram uma diminuição significativa, da 6ª para a 7ª quinzena, no volume globular (33% e 30% para 23% e 22%, respectivamente) e elevação nos teores de cobre sérico, em relação aos animais resistentes. Ou seja, além do cobre sérico atingir um novo patamar de concentração, os animais manifestaram provavelmente, quadros hemolíticos causados pelo excesso de cobre livre na corrente, mas sem denotar uma crise hemolítica de grandes proporções como no quadro clássico.

As alterações histopatológicas observadas durante esse experimento (necrose centrolobular e meiozonal) já foram descritas na intoxicação crônica por cobre^{14,15}, e estão associadas à hipóxia. Enquanto as áreas de hiperplasia do tecido conjuntivo no espaço porta podem estar associadas ao início da fase de regeneração hepática característica dessa intoxicação.¹⁵

É digno de nota que numa descrição de surto de ICA em vacas leiteiras Bradley³ apenas cita que uma das seis fêmeas

acometidas apresentou anorexia, conteúdo ruminal ressecado, ausência de hemoglobinúria, mucosas amareladas e de coloração enegrecida nos rins, mas altos teores de cobre no fígado e rins. Mesmo assim, o autor atribuiu a morte pela ICA.

No presente trabalho não foi avaliada a quantidade de metalotioneína sintetizada pelo fígado dos ruminantes suplementados com cobre. De acordo com López-Alonzo et al.⁷ a síntese de metalotioneína no fígado está diretamente associada ($R^2 = 0,687$) aos teores de zinco neste órgão. Os mesmos autores ainda verificaram que quanto menor for a razão cobre/zinco no fígado maior será a capacidade do cobre presente no órgão se ligar com a metalotioneína, facilitando a excreção biliar desse microelemento e aumentando assim a proteção contra ICA.

Bovinos com ICA tiveram significativamente as maiores concentrações de zinco no fígado (Tabela 3), aumentando essa concentração da 2ª para a 3ª biópsia (Tabela 2). Este fenômeno pode ser interpretado como uma reação de alarme dos bovinos para se protegerem contra o excesso de cobre nos hepatócitos, por meio de maior produção de metalotioneína no órgão e aumento na ligação de cobre com

Tabela 2 - Mediana de Cobre e Zinco no fígado dos animais experimentais nas três biópsias realizadas

Grupos	Cobre e Zinco Hepáticos (ppm)					
	Mediana					
	1ª Biópsia		2ª Biópsia		3ª Biópsia	
	Dia 0		Dia 45		Dia 105	
	Cu	Zn	Cu	Zn	Cu	Zn
BOV Cu	167 ^c	120	524 ^{b A}	122	2620 ^{b A}	133 ^A
BOV	92	136 ^a	102 ^B	117 ^a	92 ^B	90 ^{b B}

Letras maiúsculas diversas na coluna e letras minúsculas diferentes na mesma linha, para o mesmo elemento mineral, apresentam diferença significativa ($P < 0,01$).

Tabela 3 - Teores hepáticos de Cu e Zn nos subgrupos ICA e resistentes na última quinzena do experimento

Grupos	Mediana de Cu e Zn hepáticos (ppm) - 3ª biópsia - Dia 105		
	N	Cu	Zn
BOV Cu ICA	3	4389 ^A	574 ^A
BOV Cu R	3	1140 ^B	131 ^B
BOV	4	93 ^C	90 ^C

Letras maiúsculas diversas na coluna apresentam diferença significativa ($P < 0,01$).

metalotioneína. O zinco além de ser estocado no fígado também o é em outros órgãos, assim é possível na eminência de ICA que o zinco tenha migrado desses órgãos para o fígado. Contudo, mesmo com um provável aumento na produção de metalotioneínas a quantidade de cobre acumulada no fígado dos bovinos foi bastante superior desencadeando um quadro fatal.

Merecem também reflexão os mecanismos desencadeados pelos ruminantes resistentes à ICA. Segundo dados da última biópsia (Tabela 3) os bovinos resistentes acumularam no fígado 3,85 vezes menos cobre que os animais que sucumbiram de ICA. Embora o menor acúmulo de cobre fosse explícito nos resistentes, não houve elevação nos teores hepáticos de zinco, o que poderia promover maior resistência, por estímulo de produção de metalotioneínas nesse órgão. Outro mecanismo de proteção contra o acúmulo exagerado de cobre seria por diminuição na sua disponibilidade, por meio de menor absorção intestinal.¹⁶

Segundo Cousins¹⁷ a absorção intestinal do cobre, semelhante ao ferro, é regida pelo conceito de saturabilidade. Assim, quando o cobre é absorvido e adentra o enterócito, se liga a uma molécula de metalotioneína, a qual captura este metal a fim de diminuir a sua absorção. Quanto maior a produção de metalotioneína intestinal, que é produzida de maneira independente da similar hepática, menor será a disponibilidade do cobre na dieta. Rações ricas em zinco e cádmio estimulam potencialmente a produção de metalotioneína pelos enterócitos diminuindo a absorção de cobre dietético. Como provavelmente os animais resistentes não aumentaram a produção hepática de metalotioneína é possível que tenha ocorrido nestes uma menor absorção de cobre, quicá pela maior produção intestinal de

metalotioneínas.

Os dados de creatinina sérica indicam que nenhum dos animais apresentou altos teores desta variável indicando que não ocorreu marcante insuficiência renal. Interessantemente, Bradley³ também não encontrou dentre seis vacas que morreram de ICA aumento nas concentrações de creatinina. No trabalho de Machado⁵ ficou patente que praticamente todos os ovinos acometidos por ICA desenvolveram nos primeiros dias após a crise hemolítica grave insuficiência renal, diferentemente do que foi aqui constatado. O motivo deste achado é desconhecido, mas especula-se que diferentemente do ovino em que o quadro hemolítico é muito mais devastador, ocorra nos bovinos um grau de insuficiência renal bem menos pronunciado não alterando substancialmente a função renal e não gerando uma elevação nos teores de creatinina.

Conclusões

Ocorreram dois quadros sintomatológicos distintos de ICA, o clássico e um outro atípico caracterizado por longo período de hiporexia, destacado emagrecimento, intensa apatia e ausência de hemoglobinúria. Parte dos bovinos se mostrou resistente à ICA a despeito da administração de altas quantidades de cobre. Bovinos com ICA aumentaram a concentração de zinco hepático nas fases finais da intoxicação. Quase todos animais acometidos com ICA não apresentaram graves quadros de insuficiência renal, não alterando assim os teores de creatinina sérica.

A intoxicação cúprica acumulativa deve ser considerada como um possível diagnóstico diferencial em bovinos que apresentam anorexia, perda de peso, apatia, desidratação e oligúria, mesmo sem a presença de hemoglobinúria.

Agradecimentos

Os autores agradecem às técnicas de Laboratório Clara Satsuki Mori e Marly E.

Ferreira de Castro pelo auxílio com as análises laboratoriais. Os autores agradecem a FAPESP e ao CNPq pela concessão de bolsas de mestrado, doutorado e produtividade em pesquisa. Pesquisa Financiada pela FAPESP (auxílio pesquisa nº 2005/03204-0).

Induced accumulative copper poisoning in cattle

Abstract

The principal objective of this project was to evaluate clinical and hematological alterations and the hepatic concentration of Cu in cattle with accumulative copper poisoning, by infusion of increasing doses of copper. Ten cattle yearling steers were randomly distributed into a copper supplemented group (BOV Cu; n = 6) and one control group (BOV; n = 4). The group BOV Cu received initially 2 mg Cu/kg/BW (as CuSO₄.5H₂O) daily for one week; every following week, up to the end of the experiment (105th day), this initial dose was increased by 2 mg Cu/kg/BW. Three liver biopsies were realized during the experiment (day zero, 45th, and 105th day) to evaluate the degree of copper accumulation in this organ; the body weight and clinical examination was monitored every 15 days, when blood samples were taken. Three cattle supplemented with copper demonstrated clinical manifestations and/or laboratory findings consistent with accumulative copper poisoning (ACP), and died. Two distinct clinical manifestations were observed, one classical (n = 1) and another atypical (n = 2) characterized by remarkable high levels of liver copper, progressive hyporexia followed by anorexia, dehydration, severe apathy, decreased rumen movements, oliguria, and death. Some animals were resistant to ACP despite high accumulative levels of hepatic copper. Cattle with ACP increased their zinc liver concentration at the final stages of the poisoning. No poisoned animals developed renal insufficiency.

Key words:
Copper.
Bovine.
Liver

Referências

- 1 STROGDAL, L. Chronic copper poisoning in dairy cows. *Australian Veterinary Journal*, v. 54, n. 4, p. 169-172, 1974.
- 2 PERRIN, D. J.; SCHIEFER, H. B.; BLAKLEY, B. R. Chronic copper toxicity in a dairy herd. *Canadian Veterinary Journal*, v. 31, p. 629-632, 1990.
- 3 BRADLEY, C. H. Copper poisoning in a dairy herd fed a mineral supplement. *The Canadian Veterinary Journal*, v. 34, p. 287-292, 1993.
- 4 BIDEWELL, C.; DAVID, G. P.; LIVESEY, C. Copper toxicity and cattle. *Veterinary Record*, v. 147, p. 399-400, 2000.
- 5 MACHADO, C. H. **Uso do tetratiomolibdato no tratamento de intoxicação cúprica experimental em ovinos: avaliações clínica e toxicológica.** 1998. 138 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1998.
- 6 ORTOLANI, E. L. Intoxicação cúprica acumulativa em ovinos. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE BUIATRIA, 5., 2003, Salvador. *Anais...* Salvador: Associação Brasileira de Buiatria, 2003. p. 113-114.
- 7 LÓPEZ-ALONSO, M. et al. The role of metallothionein and zinc in hepatic copper accumulation in cattle. *The Veterinary Journal*, v. 169, p. 262-267, 2005.
- 8 BIDEWELL, C.; LIVESEY, C. Copper poisoning: an emerging disease in dairy cattle. *State Veterinary Journal*, v. 12, n. 2, p.16-19, 2002.
- 9 GUMMOW, B. Experimentally induced chronic copper toxicity in cattle. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, v. 63, n. 4, p. 277-288, 1996.
- 10 KANEKO, J.J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical biochemistry of domestic animals.** 5. ed. San Diego: Academic Press, 1997. 932 p.
- 11 SAMPAIO, I. B. M. **Estatística aplicada à experimentação animal.** 2. ed. Belo Horizonte: Fundação de Estudo e Pesquisa em Medicina Veterinária e Zootecnia, 2002. 265 p.
- 12 MINITAB. The student edition of MINITAB Statistical

software adapted for education. Release 13.0. **User's Manual**. New York: Addison-Wesley, 2000. CD-ROM.

13 HOWELL, J. M.; GAWTHORNE, J. M. **Copper in animals and man**. Boca Ranton: CRC Press, 1987. 142 p.

14 KELLY, W. R. The liver and biliary systems. In: JUBB, K. V. F.; KENNEDY, P. C.; PALMER, N. (Ed.) **Pathology of domestic animals**. 4th ed. San Diego: Academic Press, 1993. v. 2, p. 319-406.

15 CULLEN, J. M. Liver, biliary system, and exocrine pancreas. In: MCGAVIN, M. D.; ZACHARY, J. F. **Pathological basis of veterinary disease**. 4 ed. St Louis: Mosby/Elsevier, 2007. cap. 8, p. 393-461.

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

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