

CARÊNCIAS MINERAIS: ASPECTOS RELACIONADOS  
COM A DEFICIÊNCIA DE COBRE NO ORGANISMO ANIMAL

CLAUDIO MALUF HADDAD\*

I. Introdução

A presença de cobre no tecido vegetal e animal é conhecida há mais de 150 anos e sua essencialidade foi comprovada em 1962 quando McHARGE, trabalhando com dietas purificadas, provou sua indispensabilidade a ratos.

Em regra, a presença de cobre nos tecidos vegetais é capaz de assegurar adequada nutrição do elemento em animais sob regime de pastoreio, sendo rara a ocorrência de deficiência de Cu nessas condições (CHURCH, 1971). Entretanto, o cobre é capaz de desenvolver antagonismo com outros íons, originando o quadro conhecido como deficiência induzida de Cu.

II. Absorção e Metabolismo

FL560  
HAD  
1980  
FL-1995.00560

Carências minerais: aspectos  
1980 FL-1995.00560



9986-1

O cobre é absorvido principalmente no jejuno (cães), intestino delgado e colo (suínos), duodeno (homens e aves) e estômago e intestino em partes iguais (cobaias). Em ruminantes, a literatura é omissa quanto aos sítios de absorção (ADELSTEIN e VALLER, 1962). A absorção do elemento e sua retenção é afetada pela forma química na qual o mineral é ingerido, pelo nível

\* Pesquisador - EMBRAPA

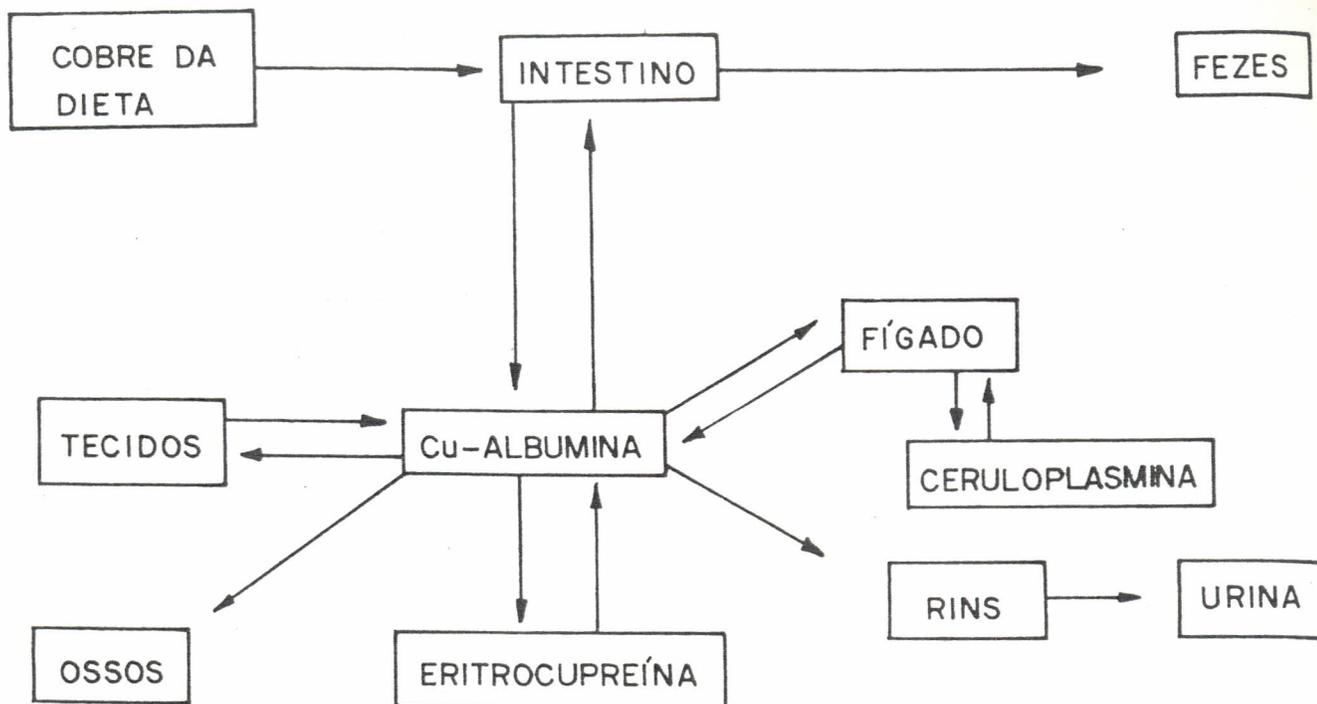
de outros minerais na dieta, pela presença de substâncias orgânicas e pelo pH do conteúdo intestinal nas áreas de absorção. Entretanto, relativamente, sabe-se pouco a respeito da absorção de cobre.

Uma diminuição acentuada na absorção de cobre pode ser induzida pela presença de carbonato de cálcio e sulfato ferroso na dieta. Estas formas reduzem a absorção de Cu pela elevação do pH intestinal e pela posterior formação de sulfeto de cobre, material insolúvel. Anteriormente, SCHULTZ *et alii* (1936) haviam notado que ratos anêmicos não conseguiam utilizar o cobre de sulfeto de cobre e cobre-porfirinas, enquanto o elemento presente nos óxidos, hidróxidos, iodatos, glutamato, glicerofosfato, aspartato, citrato e pirofosfato foi rapidamente utilizado.

O cobre, após a absorção, alcança o plasma sanguíneo, permanece fracamente adsorvido à albumina do soro, formando a associação albumina sérica - Cu, forma esta largamente distribuída aos tecidos, e podendo alcançar facilmente os eritrócitos. Da corrente sanguínea, o cobre alcança o fígado, que é por excelência o órgão armazenador do elemento. Incorpora-se aos mitocôndrias, microsomas, núcleo e fração solúvel da célula parenquimatosa, em proporções que variam com a idade, peso e estado cúprico nutricional do animal. O elemento é então armazenado nestes sítios hepáticos, ou é liberado para ser incorporado à eritrocupreína e ceruloplasmina, além de várias enzimas que exigem o cobre para serem ativadas. O cobre hepático é também secretado junto à bile e excretado por via biliar ao conteúdo intestinal. Pequenas quantidades do elemento podem passar diretamente do plasma à urina, ou através da parede intestinal.

A figura I traz o esquema das vias metabólicas do Cu no ho-

mem:



Uma alta proporção de cobre ingerido aparece nas fezes. A maioria desta fração consiste de cobre não absorvido. Em humanos, cães, suínos, gansos, patos e ratos, a bile constitui-se na principal via de excreção de cobre.

### III. Funções do Cobre no Organismo Animal

Poucos elementos minerais desempenham um grande número de funções como o cobre. Dentre estas, podemos citar:

#### 1. Formação e manutenção da integridade das hemácias

O cobre, juntamente com o ferro, está implicado na formação dos glóbulos vermelhos do sangue.

Níveis inadequados de Cu na dieta causam decréscimo na absorção de Fe no trato gastro-intestinal e redução no tempo de sobrevivência das células vermelhas no sangue (GLUBER, 1956). Os teores de ferro no organismo decrescem, e há limitada produção de eritrócitos em animais cúprico-deficientes.

Nessa situação, o elemento Fe não se incorpora à hemoglobina, acumulando-se com Fe livre.

## 2. *Formação dos ossos*

O cobre também está implicado na perfeita formação do tecido ósseo. Em casos de ausência ou deficiência do elemento, desenvolve-se osteoporose mesmo em animais cujos níveis de Ca e P estejam normais (BAXTER e VAN WYK, 1953).

O cobre está envolvido na promoção da estrutura do colágeno ósseo, de maneira análoga à sua função na manutenção e biossíntese da elastina aórtica.

## 3. *Controle neuromotor*

O cobre está implicado na síntese da mielina que, por sua vez, garante a integridade e funcionamento dos neurônios motores. Em animais cúprico-deficientes a mielinização da corda espinal é prejudicada, originando distúrbios na coordenação de movimentos.

## 4. *Pigmentação do pêlo e lã*

O exato papel do cobre no processo de pigmentação do pêlo e lã

ainda não está bem esclarecido. Acredita-se que sua participação ocorra na ativação da polifenil oxidase, enzima esta responsável por uma etapa da trans formação de tirosina em melanina.

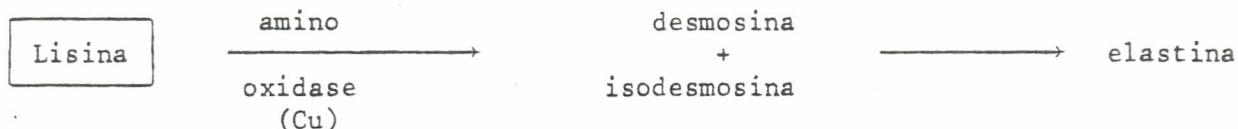
### 5. Fertilidade

Baixa fertilidade em bovinos tem sido associada com deficiência de cobre, embora o mecanismo exato em que o elemento esteja implicado não seja conhecido.

### 6. Formação da elastina aórtica

O cobre tem ativa participação na formação da membrana responsável pela elasticidade da aorta e outras artérias e veias do coração.

A desmosina (ácido tetramino tetracarboxílico) e seu isômero, a isodesmosina, são os compostos-chaves na formação da elastina. São necessários de 2 a 4 resíduos condensados de lisina para formar estas substâncias, reação essa dependente da participação de aminooxidases (enzimas que são ativadas pelo cobre). Em animais deficientes em Cu, ocorrerá então acúmulo de lisina e conseqüente má formação de elastina.



## IV. Interações do Cobre com outros elementos

O molibdênio é o elemento universal mais envolvido na absorção, disponibilidade e metabolismo do cobre. Sua ação foi descrita por FER-

GUSON *et alii* (1938); posteriormente, DICK (1953) postulou que o  $SO_4$  também afetaria negativamente o metabolismo de Cu. Estes desbalanços nutricionais somente ocorrem em ruminantes, implicando a fermentação ruminal e o metabolismo dos microorganismos como agentes etiológicos.

O enxofre oriundo de aminoácidos sulfurados é convertido em sulfito no interior do rúmen; essa produção de  $SO_2$  é função da dieta, ou seja, da quantidade de proteína degradada no rúmen. Essa, por sua vez, é função do nível de proteína da ração, bem como de sua solubilidade. O enxofre então interage no metabolismo Cu-Mo, podendo originar sulfito de cobre e molibdato de cobre, complexos estes completamente insolúveis e inabsorvíveis (HUISING e MATRONE, 1976).

HALVERSON *et alii* (1960) postularam que o molibdênio inibe a oxidação de sulfito a sulfato, através da inibição de sulfito-oxidase. Isto resulta em acúmulo de sulfeto e conseqüente precipitação de sulfeto de cobre.

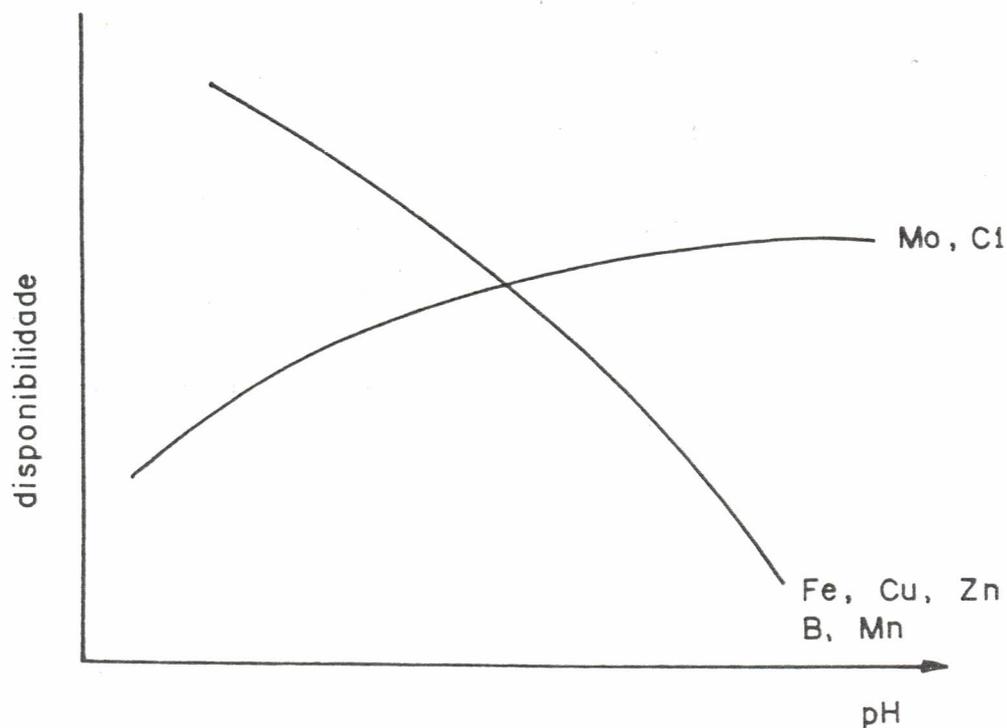
FISHER e CLAWSON (1976) acharam evidências de que, embora o fígado fosse um órgão armazenador de cobre, este não era biologicamente disponível em presença de alta ingestão de Mo na dieta.

Rações contendo alto teor de Mo e baixo teor de Cu causaram diminuição dos níveis de P em ossos de coelhos, explicando os sintomas de queda brusca e fratura, característicos da síndrome de hipocuprose (ARRINGTON e DAVIS, 1953).

Também existem evidências de que Zn, Cd e Pb afetariam a disponibilidade biológica de cobre para os ruminantes.

Quando a dieta contiver relação Cu : Mo acima de 2 : 1, dificilmente ocorrerá hipocuprose no rebanho. Como já foi abordado anteriormen-

te, a ocorrência de deficiência de cobre simples é de rara ocorrência nos solos, uma vez que as forrageiras contêm em média 6 a 12 ppm na matéria seca, para exigência calculada de 4 ppm (gado corte) ou 10 ppm (gado de leite) (NRC, 1976 e 1978). Entretanto, algumas práticas agrícolas, tais como calagem (quando excessiva) ou adubação com molibdato de sódio ou amônio, visando favorecer a nodulação de leguminosas, podem alterar os teores de Mo na planta (normal de 3 a 5 ppm), induzindo a deficiência cúprica. A figura 2 traz a relação entre disponibilidade de alguns micronutrientes e a variação de pH do solo.



Do exposto, conclui-se que a elevação do pH, além de tornar o Cu menos disponível ao vegetal, libera maior quantidade de molibdênio.

#### V. Sintomas de Deficiência de Cobre

Os sintomas de hipocuprose praticamente são os mesmos da molibdenose, uma vez que esta implica indução da deficiência cúprica. Deve-se ressaltar que o quadro clínico de desbalanço metabólico de Cu x Mo não implica aparecimento de todos os sintomas, podendo de fato aparecer somente um dos seguintes:

##### 1. Anemia

Estando o cobre diretamente implicado na formação e manutenção da integridade dos eritrócitos, sua ausência ou deficiência causará anemia em todas as espécies domésticas. Pode-se dizer que praticamente toda deficiência cúprica gera a sintomatologia de anemia, embora o inverso não seja válido.

As características morfológicas da anemia de fundo cúprico-deficiente variam nas diferentes espécies. Assim sendo, em ratos, coelhos, suínos e ovinos ela é hipocrômica e microcítica. Em bovinos e equinos, é hipocrômica e macrocítica e em aves e cães é normocrômica e normocítica.

O defeito na síntese de hemoglobina que ocorre em animais deficientes em Cu origina-se de anormalidades na biossíntese de protoporfirina e heme, ou de globina, ou de desvios no metabolismo do ferro, sendo esta última hipótese a mais viável (COELHO DA SILVA, 1976).

## 2. Fraturas ósseas

Em ruminantes deficientes em Cu, foi observada a ocorrência de fraturas ósseas espontâneas. Os ossos fraturados são de aparência e densidade quase normal, não revelando nenhum defeito microscópico que poderia contribuir para o fenômeno.

Em cães deficientes em Cu, observou-se pequena deposição óssea na cartilagem matriz. Já em aves, o conteúdo de Ca e Mg dos ossos permaneceu constante, embora houvesse ocorrido acentuado decréscimo na atividade da citocromo-oxidase e amino-oxidase.

O colágeno extraído de ossos de aves deficientes apresentou menor teor de aldeídos e foi mais facilmente solubilizado que os colágenos oriundos de ossos de aves sadias (ADELSTEN e VALLER, 1962). HADDAD *et alii* (dados não publicados) encontraram certo grau de osteoporose em bezerras cúprico-deficientes que apresentavam fratura óssea espontânea.

## 3. Ataxia neonatal e incoordenação de movimentos

A ataxia enzoótica neonatal é um distúrbio patológico associado à deficiência de cobre. É comum em ovinos, embora também ocorra em bovinos, de forma menos aguda (CUNNINGHAM, 1950).

SANDERS e KOESTNER (1980) relatam a ocorrência de ataxia enzoótica neonatal em bovinos, mostrando a incapacidade desses animais em mamar e acompanhar a mãe, embora nenhum outro sintoma de deficiência cúprica houvesse aparecido, além da incoordenação motora. Esse quadro também foi encontrado por HADDAD *et alii* (dados não publicados), na região de São Carlos, SP.

A ataxia enzoótica neonatal relaciona-se com a presença de ní-

veis inadequados de Cu no sangue de ovelhas e vacas gestantes. O cobre já pouco ainda é parcialmente retido na placenta, tornando-se insuficiente para o feto completar a perfeita mielinização dos neurônios motores. O resultado é o nascimento de um ser inviável, uma vez que a incoordenação motora impede o ato de mamar e acompanhar a mãe (morte por desnutrição aguda).

O problema é contornado mediante fornecimento de cobre durante a metade final da gestação, assegurando ao feto suprimento adequado do elemento.

#### 4. *Acromotriquia*

A despigmentação do pêlo ou lã ocorre em todas as espécies domésticas deficientes em Cu, embora não tenha sido observada em suínos. Em coelhos, a acromotriquia e a alopecia são melhores indicadores da deficiência cúprica. Situação semelhante ocorre em ovinos, onde a despigmentação de lã escura é o primeiro sinal da carência do elemento (como os ovinos são mais sensíveis que os bovinos à deficiência cúprica, na Austrália eles são utilizados como "sinaleiros" da hipocuprose em áreas críticas).

#### 5. *Distúrbios na reprodução*

Níveis sub-ótimos de cobre talvez desempenhem importante papel na infertilidade das espécies domésticas, uma vez que a carência marginal não implica a esteriorização de sintomas de deficiência. THOMAS e MOSS (1951) notaram que bovinos deficientes em cobre apresentavam manifestações de infertilidade (fêmeas) e esterilidade (machos). Em gado leiteiro, a deficiência de cobre relaciona-se com o decréscimo na duração do ciclo estral, podendo mesmo suprimi-lo. MANICKAN e KATHAPERUMAL (1978) forneceram cobre a vacas leitei-

ras em quantidade acima da dieta normal, observando mais rápido retorno ao cio após o parto nos animais tratados.

O papel do cobre na reprodução se resume no fato de que níveis sub-normais do elemento na circulação sanguínea alteram o número e proporção dos diferentes tipos de glóbulos-brancos, originando uma condição de "stress" que diminui a atividade das glândulas endócrinas secretoras de hormônios que regulam o processo da reprodução. O resultado é o mau funcionamento do ovário de vacas e ovelhas, originando infertilidade.

Em ratas, a deficiência de cobre causa morte do feto e posterior reabsorção, resultando em falhas na reprodução. O ciclo estral parece ser inafetado, mas ocorre inibição na concepção.

Já em opedeiras, a hipocuprose causa decréscimo na produção de ovos; os embriões se apresentam anêmicos, de crescimento retardado e com alta incidência de hemorragias.

#### *6. Distúrbios cardiovasculares*

BENNETTS e HALL, em 1939, (citados por ADELSTEIN e VALLER, 1962) foram os primeiros pesquisadores a estudar o fenômeno da "falling disease" que ocorria no oeste australiano. Essa anomalia se caracteriza por uma atrofia do miocárdio e posterior aparecimento de fibrose (substituição do miocárdio atrofiado por um tecido colágeno denso).

Basicamente o Cu age na formação da elastina aórtica e sua carência causa o rompimento das veias e artérias e consequente morte do animal. Este quadro é também conhecido como "sudden death" (morte súbita), pois geralmente ocorre em animais submetidos a pequenos exercícios físicos (ausência de

elasticidade nos condutos sanguíneos).

HADDAD *et alii* (dados não publicados) constataram a ocorrência de morte súbita (colapso cardíaco) em animais jovens submetidos à caminhada de 500 m.

Em animais deficientes de Cu, a análise da elastina revela alto teor de lisina e significantes baixos teores de desmosina e isodesmosina (bloqueio da ação de aminooxidase na conversão de lisina com desmosina).

### 7. Diarréia

A diarréia é sintoma comum, embora não imprescindível da deficiência de cobre. Mesmo com níveis normais do elemento, o excesso de ingestão de Mo desencadeia severa diarréia (quadro conhecido como "peat scours" ou "scouring disease").

A diarréia de fundo cúprico-deficiente é um curso negro, fétido e de grande capacidade corrosiva, chegando a depilar totalmente a região anal e inguinal.

Embora nem toda diarréia seja de fundo cúprico-deficiente, toda terapia à base de cobre reverte total ou parcialmente o quadro de diarréia, uma vez que o cobre encerra propriedades adstringentes. HADDAD *et alii* (dados não publicados) utilizaram com sucesso a terapia cúprica através de solução oral de sulfato de cobre, conseguindo controlar o curso rapidamente em bezerros afetados.

## VI. Métodos de Presença da Deficiência

A escolha do método mais adequado para se prevenir a deficiência cúprica depende das condições ambientes e de manejo.

### 1. *Aplicação de fertilizante cúprico*

Em muitas áreas, a aplicação de fertilizantes que contenham cobre é um meio efetivo de se prevenir a deficiência, elevando-se os teores do elemento na planta a níveis adequados.

É também o método mais econômico, embora seus efeitos se façam sentir de médio a longo prazo. A experiência australiana revela que 5-7 kg/ha de  $\text{CuSO}_4$  é suficiente para se atingir o objetivo, e ainda aumentar a produção da forrageira.

### 2. *Fornecimento de Cu no cocho*

Esse método, também eficaz, assegura fornecimento contínuo do elemento aos animais pastando em áreas deficientes.

Seus efeitos benéficos se manifestam mais rapidamente que o método anterior, embora seja um pouco mais oneroso. O sulfato de cobre pode ser adicionado à taxa de 1 kg/t de alimento, ou na mistura mineral na forma de sais contendo de 0,5% a 1% de sulfato de cobre.

### 3. *Fornecimento de solução aquosa via oral ou aplicação intravenosa*

Este método é aplicado quando a deficiência já se instalou e urge saná-la rapidamente. É um método caro e trabalhoso, embora de resposta

imediate. É utilizado em situações de emergência, e deve ser posteriormente acompanhado pelas duas metodologias anteriormente descritas. Consiste no fornecimento de uma solução de sulfato de cobre via oral, ou aplicação endovenosa ou intramuscular de glicinato de cobre ou EDTA de cobre.

HADDAD *et alii* (dados não publicados) utilizaram solução de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$  a 2%, fornecendo-a oralmente (5 ml/cab/3 dias) na correção de deficiência cúprica em bezerros.

No caso de aplicação endovenosa, 3 a 40 mg, na forma de EDTA de Cu ou glicinato de cobre, mostram-se efetivos na correção cúprica por até 4 meses, em ovinos. O EDTA de cobre deve ser o preferido por causar menos abscessos na região da aplicação.

Para bovinos, 120-240 mg de EDTA de Cu ou glicerato de cobre não causam danos à saúde, mostrando-se efetivos por 3 meses.

## VII. Literatura Citada

- ADELSTEIN, S.J. e B.L. VALLEE. 1962. Copper In: CAMAR, C.L. e F. BRONNER (eds) *Mineral Metabolism*, Vol. 2, par TB, Academic Press, New York.
- ARRINGTON, L.R. e G.K. DAVIS. 1953. Molybdenum toxicity in the rabbit. *J. Nutr.* 51: 295.
- BAXTER, J.H. e J.J. VAN WYK. 1953. A bone disorder associated with copper deficiency. I. GROSS, morphological roentgenological and chemical observations. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 93: 25.
- COELHO DA SILVA, J.F. 1976. Minerais em nutrição de ruminantes - cobre e molibdênio. In: UFMG, UFV, ESAL, EPAMIG. *Simpósio Latino Americano sobre Pesquisa em Nutrição Mineral de Ruminantes em Pastagens*, 22 a 26 de março,

Belo Horizonte, MG, p. 66.

- CHURCH, D.C. 1971. Digestive physiology and nutrition of ruminants. Vol. 2 Nutrition, OSB Books, Corvallis, Oregon.
- CUNNINGHAM, I.F. 1950. Copper metabolism. A symposium on Animal, Plant and Soil relationship. ELROY, W.D. e B. GLASS (eds.). Baltimore, Md, John Hopkins Press, p. 248.
- DICK, A.T. 1953. The effect of inorganic sulphate on the excretion of Molybdenum in the sheep. *Austr. Vet.* 29: 18.
- FERGUSON, W.S., A.H. LEWIS e S.J. WATSON. 1938. Action of molybdenum in nutrition of milking cattle. *Nature* 141, 553.
- FISHER, G.L. e W.J. CLAWSON. 1976. Western United States field trial and radio isotopic investigations on the Molybdenum Copper interactions in Livestock. International Symposium on Nuclear Techniques in Animal Production and Health as Related to the Soil-Plant System. Viena, AIE/FAO.
- GLUBER, C.J. 1956. Copper metabolism in man. *J. Am. Med Assoc.* 161: 530.
- HALVERSON, A.W., J.H. PHIFER e K.J. MONTY. 1960. Mechanism for the copper-molybdenum inter-relationship. *J. Nutr.* 71: 95.
- HUISING, J. e G. MATRONE. 1976. Interactions of molybdenum in animal nutrition. In: CAPPELL, W.R. e K.K. PETERSON (eds.). *Molybdenum in the environment*. Marcel e Dekker Inc., New York.
- MANICKAN, R. e V. KATHAPERUMAL. 1978. Studies on the influence of copper and Vit. A Supplements on reproductive performance of dairy cows Livestock Adviser, oct. 78:15.
- NRC - National Research Council. 1976. Nutrient Requirements of Beef Cattle. NAS, Washington.
- NRC - National Research Council. 1978. Nutrient Requirements of Dairy Cattle. NAS, Washington.
- SANDERS, D.E. e A. KOESTNER. 1980. Bovine neonatal ataxia associated with hypocupremia in pregnant cows. *J.A.V.M.A.* 176(8): 728.

SCHULTZ, M.O., C.A. ELVEHJEM e E.B. HART. 1936. Further studies on the availability of copper from various sources as a supplement to iron in hemoglobin formation. *J. Biol. Chem.* 115: 453.

THOMAS, J.W. e S. MOSS. 1951. The effect of orally administered molybdenum on growth, spermatogenesis and testis histology of young dairy bulls. *J. Dairy Sci.* 34: 929.