
A IMPORTÂNCIA DO COBRE, MOLIBDÊNIO E ENXOFRE NA PRODUÇÃO DE OVINOS

GUEDES, Luciana Freitas¹
ANDRÉ JÚNIOR, José²
NEVES, Luiz Felipe Martins²
ANDRADE, Pedro Augusto Dias³
BORGES, Iran²

Recebido em: 2017.07.07

Aprovado em: 2018.11.09

ISSUE DOI: 10.3738/21751463.2831

RESUMO: Objetivou-se relatar a importância dos minerais cobre (Cu), molibdênio (Mo) e enxofre (S) na alimentação de ovinos bem como a interação destes minerais no metabolismo ruminal. Os efeitos adversos de aumentar o Mo e S dietéticos sobre a utilização de Cu pelos ruminantes têm sido atribuídos à formação de tiomolibdatos (TMs ou MoS_4^{2-}) no ambiente ruminal rico em sulfeto. Os efeitos sistêmicos dos TMs envolvem principalmente a inibição do metabolismo do Cu. Além de comprometer a absorção de cobre, outras desordens clínicas são observadas por esse desbalanço mineral, tais como: anormalidades na pigmentação e queratinização da lã e pelo, anemia, anomalias esqueléticas e ataxia enzoótica. Além disso, os ovinos, dentre as espécies de animais domésticos, são mais predispostos a apresentarem tanto o quadro de deficiência como o de intoxicação pelo cobre devido aos limites de necessidade e tolerância serem muito próximos: 3 a 8 ppm e 15 ppm, respectivamente. Dessa forma, a suplementação com sal mineral específico para ovinos bem como o cuidado com as proporções entre os minerais cobre, molibdênio e enxofre é de primordial importância na alimentação desses animais minimizar perdas produtivas e, principalmente, evitar distúrbios metabólicos e graves intoxicações.

Palavras-chave: Intoxicação. Ganho de peso. Metabolismo. Minerais. Nutrição. Tiomolibdato

THE IMPORTANCE OF COPPER, MOLYBDENUM AND SULPHUR IN SHEEP FEEDING

SUMMARY: The objective was to report the importance of minerals copper (Cu), molybdenum (Mo) and sulfur (S) in sheep feed as well as the interaction of these minerals in ruminal metabolism. The adverse effects of increasing dietary Mo and S on the use of Cu by ruminants have been attributed to the formation of thiomolybdates (TMs or MoS_4^{2-}) in rumen rich in sulfide. The systemic effects of TMs mainly involve inhibition of Cu metabolism. In addition to compromising copper absorption, other clinical disorders are observed due to this mineral imbalance, such as: abnormalities in wool and hair pigmentation and keratinization, anemia, skeletal anomalies and enzootic ataxia. In addition, sheep, among domestic animal species, are more likely to present both deficiency and copper intoxication because the need and tolerance limits are very close: 3 to 8 ppm and 15 ppm, respectively. Thus, supplementation with specific mineral salt for sheep as well as the care of the proportions between minerals copper, molybdenum and sulfur is of primary importance in feeding these animals to minimize losses and, mainly, to avoid metabolic disorders and severe intoxications.

Keywords: Intoxication. Metabolism. Minerals. Nutrition. Thiomolybdate. Weight gain

¹ Embrapa Caprinos e Ovinos - Departamento de Zootecnia - Nutrição e Produção de Ruminantes

² Universidade Federal de Minas Gerais - Departamento de Zootecnia - Nutrição e Produção de Ruminantes

³ Instituto Federal de Minas Gerais – Bambuí - Departamento de Zootecnia - Nutrição e Produção de Ruminantes

INTRODUÇÃO

A demanda por produtos da espécie ovina tem crescido de forma significativa acompanhada, quando não supervisionada, por distúrbios metabólicos principalmente ligados à nutrição dos animais.

A carência de fósforo é a principal deficiência dietética de origem mineral que acomete os rebanhos nacionais seguida, geralmente, da deficiência de cobre (Cu). O desenvolvimento dessa deficiência está relacionado com a concentração de Cu na dieta e com as concentrações dos minerais antagonistas que interferem na absorção e a subsequente utilização desse mineral nos processos metabólicos.

Os minerais molibdênio (Mo) e enxofre (S) foram identificados como os principais antagonistas do Cu e, assim, as deficiências de Cu podem ocorrer em três condições: alimentos com altos níveis de Mo; alimentos com baixo teor de Cu porém quantidades significativas de Mo ou S; e alimentos com quantidade normal de Cu e baixo de Mo, com altos níveis de proteína solúvel. Essa última condição ocorre de maneira que o elevado consumo de proteína solúvel pelo animal aumenta o conteúdo de sulfito no rúmen, resultando na formação de sulfito de cobre que não é metabolizável.

Dentre as desordens clínicas acarretadas por esse desbalanço mineral pode-se destacar: anormalidades na pigmentação e queratinização da lã e pelo, anemia, anomalias esqueléticas e ataxia enzoótica. Dessa forma, objetivou-se relatar a importância dos minerais cobre, molibdênio e enxofre na alimentação de ovinos bem como a interação destes minerais no metabolismo ruminal.

DESENVOLVIMENTO

OS ELEMENTOS MINERAIS PARA OVINOS

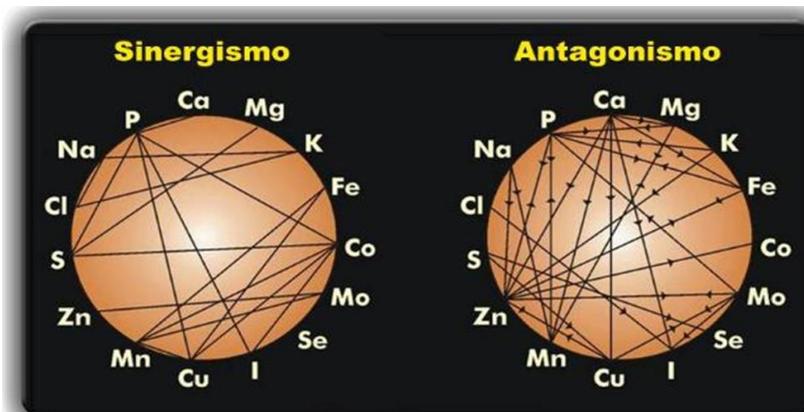
Os minerais estão envolvidos em quase todas as vias metabólicas do organismo animal, com funções importantes no crescimento, na reprodução, no metabolismo energético, entre outras tantas funções fisiológicas vitais não só para a manutenção, como também para o aumento da produtividade do animal.

Sabe-se que aproximadamente 5% do peso total do corpo dos animais é constituído de minerais, de maneira que são classificados como macro (Ca, P, Mg, S, Na, K, Cl) ou microminerais, também chamados de elementos traço ou oligoelementos (Zn, Fe, Co, Cu, Mn, I, Se, Mo, F, Ni), dependendo da quantidade requerida pelo animal. Os macroelementos estão relacionados principalmente com as funções estruturais (cálcio, fósforo, enxofre) ou para a

manutenção do balanço ácido-base (sódio, potássio e cloro) e são geralmente expressos em g/kg. Já os elementos traço, em mg/kg, atuam principalmente como cofatores enzimáticos (ferro, manganês e cobre), contribuindo de forma estrutural ou funcional para a atividade de enzimas (zinco, molibdênio, selênio), hormônios (iodo) ou vitaminas (cobalto) (NRC, 2007).

Entretanto, a variação da quantidade requerida de minerais pelo animal pode ser afetada tanto pelos aspectos da fonte mineral (disponibilidade e forma química do elemento) como por fatores intrínsecos ao indivíduo (grupo genético, idade, sexo, estágio fisiológico, etc). Além disso, dietas deficientes em energia e/ou proteína também podem afetar o metabolismo de alguns minerais. Portanto, ao se discutir os aspectos da nutrição mineral deve-se ter em mente que nenhum mineral atua isoladamente (Figura 1), e que seu mecanismo de ação depende da presença quantitativa de outros minerais, assim como dos demais nutrientes da dieta (SUTTLE, 2010).

Figura 1. Interações metabólicas de alguns minerais essenciais



Fonte: Adaptado de Georgievskii (1982).

O aumento do número de ovinos no Brasil, principalmente na região sudeste, reflete a importância crescente que esta espécie tem apresentado, especialmente na última década (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, 2015). Esta evolução responde à maior demanda por leite e, em maior escala, pela carne ovina. Como consequência, observa-se o crescimento do sistema intensivo de criação, que, embora proporcione a melhora dos índices de produtividade, aumenta a frequência de certas doenças metabólicas, como a urolitíase em machos, toxemia da prenhez em fêmeas e intoxicação por cobre em animais de ambos os sexos (ORTOLANI, 1996). Nota-se, portanto, que as principais doenças acometidas por ovinos estão relacionadas com o metabolismo de minerais.

COBRE

O conhecimento da fisiologia nutricional do cobre (Cu) surgiu na Austrália através de

estudos com ovinos apresentando intoxicação crônica de cobre. Esse elemento é componente de diversas enzimas que atuam no metabolismo animal. É essencial para produção de hemoglobina, na formação dos ossos, pigmentação dos pêlos e lã, além de estar envolvido no funcionamento do coração e do sistema nervoso central (SUTTLE, 2010).

O modelo de absorção foi gerado baseado em estudos iniciais realizados com organismos procariotos e eucariotos. O modelo proposto para mamíferos baseia-se em trabalhos utilizando leveduras (*Saccharomyces cerevisiae*). Em ruminantes, acredita-se que a absorção de Cu ocorre sobre a superfície da borda em “escova” das células dos enterócitos. Segundo este modelo, há duas proteínas transmembranas envolvidas no transporte do Cu do lúmen intestinal para o interior das células intestinais (HILL; LINK, 2009).

O Cu exportado para a corrente sanguínea liga-se a albuminas, aminoácidos e eritrócitos e então são transferidos para os hepatócitos e absorvidos pelas células hepáticas. O fígado contém aproximadamente 72-80% do Cu corporal, sendo o restante armazenado na pele-lã, músculo e esqueleto. No fígado, o estoque de Cu está disponível para ser incorporado aos eritrócitos, ceruloplasmina e outras metaloenzimas. Das formas de excreção pelos animais, as fezes são a principal via de excreção de Cu para o ambiente. O Cu excretado por esta via é oriundo do Cu quelado no rúmen pelos tiomolibdatos e que não podem ser absorvidos, mais o Cu secretado pela bile no intestino que não foi reabsorvido. As secreções biliares, ligado à metalotioneína hepática, constituem o principal meio de excreção do Cu sistêmico. A excreção via urina é pequena, constante e não é afetada pela ingestão de Cu (SUTTLE, 2010).

A essencialidade desse mineral no desenvolvimento fetal está bem estabelecida. Grandes mudanças no metabolismo de Cu ocorrem durante a gestação, todos destinados a conservação desse elemento, aumentando a absorção e prevenção de perdas por vias de excreção, a fim de atender a alta demanda do feto (MILLS; DAVIES, 1979). O feto é extremamente eficiente em extrair nutrientes a partir da placenta. O Cu se acumula no feto a uma taxa exponencial com um acréscimo diário. Segundo Mills e Davies (1979), em ovinos o fígado normalmente contém cerca de 50% do Cu total no nascimento. Durante a gestação, as concentrações de Cu aumentam progressivamente no fígado dos fetos de ovinos e bovinos, e ocorre a redução no fígado materno. Indicando um aumento das necessidades de Cu durante a gestação. Durante o terço final da gestação, a necessidade diária de Cu aumenta em bovinos cerca de 70% acima das exigências de manutenção (ARC, 1980).

O conteúdo total de Cu do conceito ao nascer foi mensurado em 20-30 mg. O acúmulo de Cu no colostro impõe uma demanda agregada sobre a exigência das ovelhas, acrescentando aproximadamente 0,3 mg Cu/d durante os últimos quatro dias de gestação. A concentração de Cu no leite é cerca de 0,22 mg Cu/L para as ovelhas e 0,1 mg Cu/L para vacas (SUTTLE, 2010).

A deficiência de Cu é a principal observada entre os microminerais (Tokarnia et al., 1999), sendo que pode se manifestar quando houver alto teor de Mo, baixa relação Cu e Mo (2:1), deficiência de Cu na dieta (menos que 5 ppm) ou níveis normais de Cu e Mo mas alta proteína solúvel (CAVALHEIRO; TRINDADE, 1992).

A concentração desse micromineral nas pastagens e em outros alimentos é um baixo indicador de sua capacidade em alcançar os requisitos de Cu em ovinos. A razão para isto é que outros componentes como o Mo principalmente, mas também o S, zinco (Zn), ferro (Fe) e cádmio (Cd) podem afetar a biodisponibilidade do Cu. Essas interações são complexas e não bem suficiente definida para permitir uma estimativa confiável da biodisponibilidade a ser feita a partir dos resultados das análises laboratoriais.

Dentre as interações supracitadas, o relacionamento entre Cu – Mo – S é sem dúvida a mais importante (SUTTLE, 2010). Conseqüentemente, as recomendações sobre necessidades dietéticas de Cu devem ser tratadas com cautela, sendo que bovinos e ovinos diferem em sua utilização de Cu: ovinos são mais propensos a sofrer de toxicidade Cu por causa da maior retenção de Cu no fígado, enquanto que os bovinos são mais prováveis de serem deficientes como resultado da rápida excreção biliar de Cu (GOONERATNE et al., 1989).

A habilidade de acumular Cu nos tecidos varia de acordo com as espécies e com as raças dentro da própria espécie, dentre as espécies acometidas, destacam-se a ovina, e em menor escala, canina, suína e bovina. A intoxicação aguda em ovinos é pouco frequente e pode ser decorrente da ingestão oral ou da administração parenteral de cobre. A intoxicação crônica é a principal forma de ocorrência desta enfermidade nesta espécie. A maioria dos ovinos acometidos é proveniente de manejo intensivo, os quais recebem dietas ricas em concentrados energéticos, e a ocorrência mais comum se dá quando estes animais ingerem misturas minerais destinadas a bovinos. A forma crônica caracteriza-se por três fases distintas: pré-hemolítica, hemolítica e pós-hemolítica.

O resultado, tanto da forma crônica, como da aguda será a hemólise intravascular. O diagnóstico é realizado por meio do histórico, exame clínico e laboratorial e achados de necropsia. Entre os sinais clínicos destacam-se a icterícia e a hemoglobínúria. A terapia pode ser extremamente eficiente se for iniciada precocemente no decorrer do 1º ao 2º dia após o início da hemoglobínúria, sendo utilizado antídoto específico à base de tetratiomolibdato (TTM), na dose de 3,4 mg/Kg de peso vivo. Este elemento tem a capacidade de quelar o cobre livre, bloqueando assim seus efeitos imediatos. O TTM também se liga ao cobre livre presente no complexo hemoglobina-lisossomo reduzindo ou praticamente inativando o efeito deste composto como agente nefrotóxico (SOARES, 2004). O controle em rebanhos ovinos deve ser feito com rígidas

medidas dietéticas, evitando-se oferecer rações concentradas em concomitância com sais minerais que contenham altos teores de cobre.

Dentre as fontes para intoxicação por cobre em ovinos, destacam-se: concentrados para cavalos, bovinos ou suínos; soluções químicas para prevenção da deficiência de cobre; pedilúvios contendo sulfato de cobre; pulverização de áreas pastejadas por ovinos com pesticidas e fungicidas contendo cobre em sua formulação; poluição de rios e riachos com resíduos industriais de cobre; e cama de frango utilizada como fertilizante de pastagens ou mesmo na alimentação dos animais (CHRISTODOULOPOULOS; ROUBIES, 2007). Portanto, é primordial fornecer aos animais concentrados adequados para a espécie ovina com limite de 10 ppm de Cu; evitar a suplementação de cobre para animais que recebam concentrado na dieta; fornecer suplemento mineral para animais a pasto contendo até 0,4% de sulfato de cobre (CASTRO et al, 2007).

Os ovinos, dentre as espécies de animais domésticos, são mais predispostos a apresentarem tanto o quadro de deficiência como o de intoxicação pelo cobre devido aos limites de necessidade e tolerância serem muito próximos, 3 a 8 ppm e 15 ppm por kg de MS na dieta, respectivamente (NRC, 2005). Contudo, a exigência por cobre dos ovinos pode variar conforme grupo genético (Woolliams et al., 1982), categoria animal (NRC, 2007) e, principalmente, concentração de antagonistas na dieta, sendo que os valores supracitados são aplicados quando apresentam-se na dieta: 1-2 ppm Mo e 0,15-0,25% de S por kg de MS.

A intoxicação por cobre está relacionada com a menor capacidade de conjugação do Cu com a metalotioneína hepática (Bremner, 1987), diminuindo então a excreção deste mineral do organismo o qual se acumula progressivamente no fígado. Durante essa fase, o animal é assintomático, porém quando há saturação de cobre nos hepatócitos, ocorre ruptura destes com liberação de lisossimas e de cobre livre. Este último é um metal monovalente que tem grande tendência a ficar bivalente, interagindo assim com outras substâncias em reações oxidativas. Num sistema biológico, o cobre deverá estar combinado a uma proteína ou a outros compostos e nunca poderá ficar livre, pois neste estado pode provocar danos oxidativos às células (Ortolani et al., 2003), o que acontece quando o animal entra na crise hemolítica (CH) (Figura 2).

Figura 2. A – Ovino com quadro de icterícia (membrana ocular "amarelada") em virtude dos transtornos sanguíneos e hepáticos da intoxicação por cobre. **B** – Necrópsia de ovino intoxicado revelando aumento de tamanho e alteração de coloração do fígado (hepatomegalia



Fonte: Castro et al. (2007).

O tratamento para a intoxicação cúprica foi preconizado por Gooneratne et al. (1981) que dispõe um quelante de Cu^{+2} , o tetratiomolibdato (TTM), que é excretado de maneira inerte pelos animais.

Grande parte dos animais que sucumbem pela intoxicação acumulativa por cobre (ICA), ocorre por insuficiência hepática e, conseqüente, insuficiência renal. Assim, há geração de radicais livres e, portanto, o estresse oxidativo uma de suas principais causas. Dessa forma, a compreensão do envolvimento do metabolismo oxidativo com a evolução do quadro pode explicar boa parte das lesões encontradas, bem como pode auxiliar na conduta terapêutica.

Baseado no estudo do metabolismo oxidativo, Weigel et al. (2010) avaliaram a utilização das vitaminas C e/ou E associadas ao TTM no tratamento de ovinos acometidos por ICA. Esses autores observaram que, pelo comportamento dos indicadores do *status* oxidativo, principalmente durante os primeiros dez dias da crise hemolítica, em todos os tratamentos, houve diminuição das concentrações de GSH (glutathiona reduzida) e aumento de MDA (malondialdeído) e, na tentativa de coibir o estresse oxidativo, ocorreu aumento com posterior decréscimo de ácido úrico e de HRFP (habilidade de redução férrica plasmática). O comportamento destas variáveis foi reflexo da intoxicação cumulativa por cobre, que causou aos ovinos um grande incremento no metabolismo oxidativo. Entretanto, embora tenham ocorrido diferenças pontuais nestes indicadores, não foi observado benefício da associação das vitaminas antioxidantes C e/ou E, no controle dos radicais livres.

ENXOFRE

O enxofre (S) é um dos elementos mais abundantes na natureza, porém a escassez de aminoácidos sulfurados na alimentação animal pode ser um problema (MCDOWELL, 2003).

Determinadas proteínas contêm S em sua estrutura: metionina, cisteína e cistina. Além disso, o S pode ser encontrado em vitaminas do complexo B como tiamina e biotina, hormônios, condroína, taurina e heparina, sendo que esse mineral totaliza cerca de 0,2% do organismo animal (SUTTLE, 2010).

Para os ovinos lanados, o S ocorre em maior proporção uma vez que a lã é constituída por esse mineral conferindo resistência e elasticidade. Comparação com outras fibras:

- Algodão ($C_6H_{10}O_5$)
- Seda ($C_{24}H_{38}O_8N_8$)
- Lã ($C_{42}H_{157}O_{15}N_5S_{15}$)

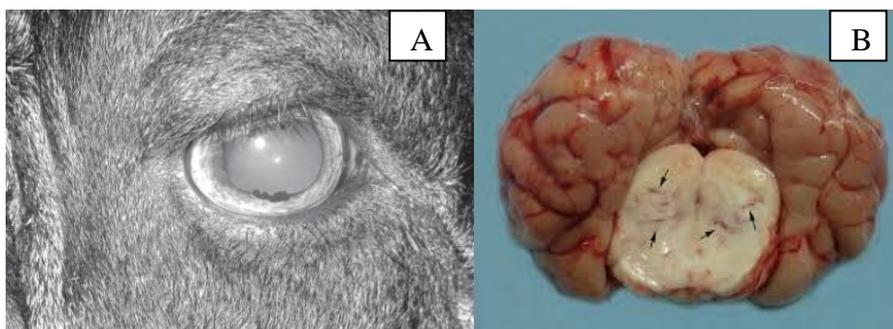
Sendo: 52% de C, 22-25% de O, 16-17% de N, 7% de H e 3-4% de S.

O enxofre é absorvido no rúmen e é secretado pela urina principalmente como SO_4 derivado da oxidação do sulfureto e aminoácidos sulfurosos e catabolismo de outras moléculas orgânicas nos tecidos. O S secretado nas fezes é em grande parte em formas orgânicas não degradadas (SUTTLE, 2010).

Deficiências de S podem ocorrer em dietas com o uso de nitrogênio não proteico, como ureia, ou dietas com silagem de milho pois este alimento é pobre neste mineral, sendo importante a suplementação na proporção de até 1:12. O S inorgânico pode ser uma alternativa, uma vez que microrganismos ruminais o utilizam para a síntese de aminoácido sulfurado. Para ovinos, a concentração máxima tolerada é de 0,30% de S/kg de MS (NRC, 2007).

Animais com sintomas de deficiência de enxofre apresentam perda de apetite, perda de peso, fraqueza, menor produção de lã e/ou perda de lã. Por outro lado, intoxicação por S causa polioencefalomalácia (PEM) (Figura 3).

Figura 3. **A** – Observa-se dilatação da pupila causada, provavelmente, por compressão do núcleo do nervo oculomotor em consequência do edema cerebral. **B** – Encéfalo de ovino com polioencefalomalacia induzida por amprólio. Há hemorragias simétricas (setas) no mesencéfalo



Fonte: Adaptado de Lima et al. (2005) e Sant'Ana et al. (2009).

A PEM é um diagnóstico morfológico para necrose com amolecimento (malácia) da substância cinzenta (pólio) do encéfalo. A etiologia e patogênese da PEM em ruminantes ainda é

controversa. Embora a PEM de ruminantes tenha sido atribuída inicialmente à deficiência de tiamina, foi posteriormente observado que a condição pode ter outras causas, incluindo intoxicação por enxofre, intoxicação por sal associada à privação de água, intoxicação por chumbo, administração de determinados anti-helmínticos, como levamisole e tiabendazole, administração de análogos da tiamina, como o amprólio, ingestão de melão - provavelmente associada à intoxicação por enxofre, mudança brusca de pastos ruins para outros de ótima qualidade, ingestão de plantas ricas em tiaminases, intoxicação por *Phalaris* spp. e infecção por herpes vírus bovino (SANT'ANA et al., 2009). Em algumas dessas situações, a participação da tiamina na patogênese da PEM pode ser questionada, uma vez que não há alterações nas concentrações sanguíneas dessa substância. Estudos têm descrito surtos de polioencefalomalacia no Brasil (LIMA et al., 2005; SANT'ANA et al., 2009).

MOLIBDÊNIO

Apesar dos tecidos do corpo do animal apresentarem baixas quantidades de molibdênio, esse elemento é um mineral essencial para os animais. Dentre os órgãos corporais, o fígado e os rins são os que apresentam maiores quantidades desse mineral, sendo que a absorção do Mo ocorre no trato intestinal e sua secreção é pela via urinária (NRC, 2007).

No metabolismo animal, o Mo está envolvido na atividade de flavoproteínas enzimáticas, em exemplo xantina oxidase, sendo que a deficiência desse mineral em ovinos pode acarretar cálculo renal (CAVALHEIRO; TRINDADE, 1992). Além disso, pastagens que apresentem níveis de Mo acima de 20 mg/kg MS são potencialmente tóxicas para os ovinos.

Quanto à forma de interação no organismo, o Mo é antagonista ao cobre, de maneira que, altos níveis de Mo aumentam as exigências dos animais por cobre. Além desse fato, o aumento desse nível de Mo quando acomete o fígado compromete a síntese de ceruplasmina e, conseqüentemente, torna o cobre indisponível. Para ovinos, a concentração tolerada é de 5 a 10 mg de Mo/kg de MS na alimentação quando considerado os níveis adequados de cobre (NRC, 2005).

A INTERAÇÃO CU – MO – S E A FORMAÇÃO DO TETRATIOMOLIBDATO DE AMÔNIO (TTM)

Existe um fator a ser considerado mais importante que a ingestão absoluta de Cu e/ou Mo pelos animais: a concentração relativa destes nas pastagens. De forma que, é mais importante a relação Cu:Mo que os níveis dietéticos *per si* desses elementos na dieta (MILTIMORE; MASON, 1971). O conteúdo de Cu nas dietas para ruminantes geralmente varia entre 4 a 10 mg/kg de MS,

enquanto que a concentração de molibdênio no pasto encontra-se entre 0,5 a 5 mg/kg de MS. Já o conteúdo de S no pasto depende grandemente da concentração desse micromineral nas proteínas, mas dificilmente excede 3g/kg de MS. A metionina e cisteína geralmente contêm mais de 90% do enxofre orgânico da forragem (GOONERATNE et al., 1989).

Dos três componentes da interação, o S apresenta maior variação por causa das vias metabólicas alternativas do rúmen. A saída de S do rúmen é principalmente por absorção como sulfeto (S^{2-}), porém ocorre também por excreção na forma de S proteico ou proteína microbiana. Apenas o S proteico degradado e o S inorgânico proveniente da dieta ou saliva são disponíveis para interagir com Mo e Cu no rúmen. Dietas ricas em S, porém pobres em Mo, incrementam a concentração ruminal de sulfeto e diminuem a disponibilidade de Cu em ovelhas (SUTTLE, 1991). Dessa forma, a interação manifesta-se com maior intensidade em ruminantes devido à relação do S com o metabolismo ruminal.

Os efeitos adversos de aumentar o Mo e S dietéticos sobre a utilização de Cu pelos ruminantes têm sido atribuídos à formação de tiomolibdatos (TMs ou MoS_4^{2-}) no ambiente ruminal rico em sulfeto (SUTTLE, 1974). Os efeitos sistêmicos dos TMs envolvem principalmente a inibição do metabolismo do Cu (MILTIMORE; MASON, 1971). As descobertas mostram que os tetratiomolibdatos (TM_4) parecem ser dominantes no rúmen com aportes moderadamente altos de Mo e S. Segundo Suttle (1991), as porcentagens com que participam os TMs são: 41% como tetratiomolibdato (TM_4 ou MoS_4^{2-}), 34% como tritiomolibdato (TM_3 ou $MoOS_3^{2-}$), e monotiomolibdato (TM_1 ou MoO_3S^{2-}) e ditiomolibdato (TM_2 ou $MoO^{2-} S^2$) em menores quantidades.

A reação para a formação de mono, di, tri e tetratiomolibdato sugerida por Suttle (1974) é mostrada a seguir:



Os TMs ligam-se com o Cu, no rúmen, para formar cupro-tiomolibdatos (Cu-TMs- $CuMoS_4$) que são insolúveis e indisponíveis para a absorção (MASON, 1990). Os TMs ligam-se aos sólidos do rúmen e, quando a concentração de TMs é alta, também se ligam à fase líquida do rúmen. Os excessos de TMs, quando absorvidos, passam pelo sangue e produzem distúrbios sistêmicos no metabolismo do Cu; estas características fazem com que a concentração plasmática de Cu aumente. A maioria deste Cu está ligado a proteínas, não estando disponível para a entrada nos tecidos.

A formação de Cu-TMs provoca diminuição na concentração tissular de Cu, eleva o Cu plasmático, e surgem os sinais de deficiência de Cu. Os CuTMs associam-se às proteínas de alto peso molecular, principalmente albumina, e formam um complexo insolúvel e, assim, reduz a absorção cúprica (SUTTLE, 1991). Este complexo com a albumina é extremamente forte sendo

assim precipitado sobre acidificação, o que explica, a princípio, o descobrimento da fração insolúvel ATC no plasma de carneiros expostos a Mo e S (GALBRAITH et al., 1997).

O efeito fisiológico importante da formação do complexo Cu-TM-albumina na corrente sanguínea relaciona-se à restrição da disponibilidade de Cu para síntese de ceruloplasmina (cobre mono amino oxidase, Cu-MAO), fração alfa-2 globulina do sangue, em que cerca de 95% do Cu sérico encontra-se ligado (GOONERATNE et al., 1989). A ceruloplasmina contém três oligossacarídeos ligados por asparagina e oito sítios que ligam o Cu^+ ou Cu^{2+} . Trata-se de uma enzima que funciona como ferroxidase, convertendo o Fe^{2+} em Fe^{3+} , e ainda auxilia na manutenção da homeostase do Cu^{2+} e no transporte de Cu^{2+} . Mason (1990) tem sugerido que o complexo Cu:TM:albumina pode ser hidrolizado e seus componentes eliminados pela urina.

Alguns agentes que competem com o Mo pelo sulfato no rúmen influenciam, provavelmente, o curso da interação Cu - Mo - S. O ferro é potencialmente o exemplo mais importante para animais em pastagem, uma vez que grandes quantidades de Fe são ingeridas através dos solos e provavelmente uma fração se ligue ao sulfato. A inibição do metabolismo do Cu por suplementos de Fe em ovelhas tem sido atribuída particularmente à captura de S^{2-} como FeS no rúmen, seguida pela liberação de S^{2-} no meio ácido do abomaso para formar CuS (SUTTLE et al., 1984). Outros metais que formam sulfatos ácidos lábeis podem ter efeitos similares àqueles exibidos pelo Fe (exemplo o Mn), mas aqueles que formam sulfatos não solúveis em ácidos (chumbo e cádmio) podem ser protegidos por restrição na formação tanto de TMs como CuS (SUTTLE et al., 1984).

O tetratiomolibdato de amônio foi inicialmente usado terapêuticamente no tratamento da toxicidade pelo cobre em animais. Entretanto, foi apresentado posteriormente como um tratamento para a doença de Wilson, uma doença hereditária ligada ao metabolismo do cobre em humanos. Nesse caso, o TTM age competindo com a absorção de cobre nos intestinos e eleva a excreção. Adicionalmente, descobriu-se possuir também um efeito inibitório sobre a angiogênese, provavelmente por via da inibição do processo de translocação da membrana dependente do íon Cu envolvendo uma via de secreção não clássica. Assim, o TTM tornou-se um interessante objeto de investigação como tratamento do câncer, degeneração muscular relacionada com a idade, entre outras doenças.

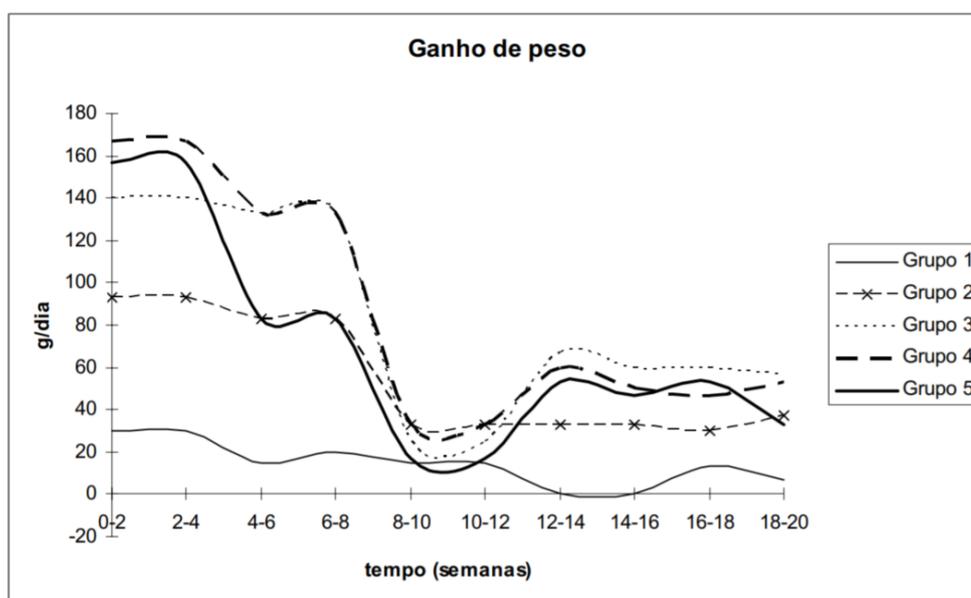
A INTERAÇÃO CU – MO – S E O DESEMPENHO EM OVINOS

Estudos realizados no Brasil demonstram que grande parte dos solos brasileiros produzem forrageiras com baixos níveis de Cu. Contudo, para Mo existe grande variação, mas sabe-se que na sub-região Nhecolândia (parte central) do Pantanal mato-grossense existem níveis normais a

baixos tanto no solo como nos hepatócitos de bovinos da região, porém nas regiões Centro-Oeste e Norte, demonstrou-se que nas pastagens existem teores elevados de Mo, e principalmente de S (MORAES et al., 1994; POTT et al., 1989; TOKARNIA et al., 1999). Entretanto, a disponibilidade de Cu nos concentrados é cerca de três a cinco vezes maior que nos capins, além de normalmente apresentar teores baixos de molibdênio (ORTOLANI, 2006; SUTTLE, 2010). Devido a isso, a maior incidência de intoxicação acumulativa por cobre (ICA) ocorre em animais que recebem maiores quantidades de concentrado na dieta.

Em termos produtivos, a diminuição de apetite progressiva está entre os primeiros sinais clínicos observados em animais com ICA, considerado quadro clínico clássico. Esse episódio acarreta a diminuição do ganho diário de peso dos animais e/ou uma perda de peso decorrente da hiporexia progressiva (perda de apetite) e/ou anorexia (Figura 4), fato também observado no ensaio de Van Saun (1988).

Figura 4. Mediana de ganho de peso vivo (g/dia) em ovinos que receberam diferentes doses de cobre dietético (150-600 mg/dia) com e sem 300 ppm de molibdênio no sal mineral



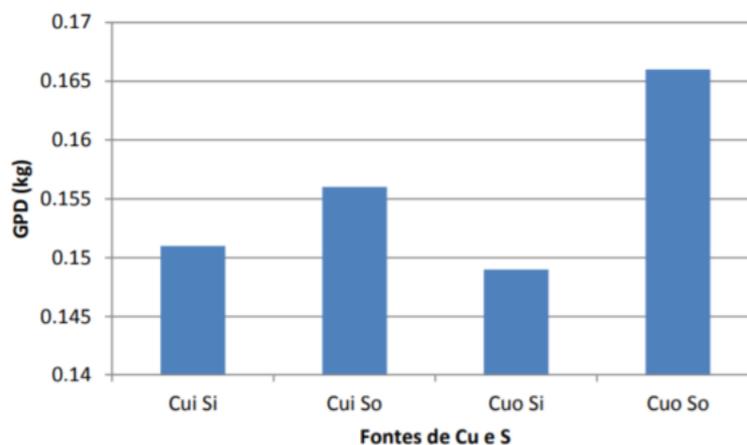
Fonte: Adaptado de Antonelli (2014)

Em casos de ICA com estoque hepático de Cu acima de 1400 ppm, haverá rompimento dos lisossomos e, em sequência, lise de hepatócitos liberando Cu livre para o organismo e o animal apresentará severos danos hepáticos e renais, a principal *causa mortis* (FERREIRA et al., 2008). A administração de Mo na dieta na forma de sal mineral minimiza esse acúmulo de Cu hepático (Antonelli et al., 2016) e, conseqüentemente, intoxicação e óbito de ovinos no rebanho.

Além da adição de Mo no sal mineral, existem outras fontes que minimizam a redução do ganho de peso pelos animais e o acúmulo de Cu hepático, em exemplo fontes orgânicas ou

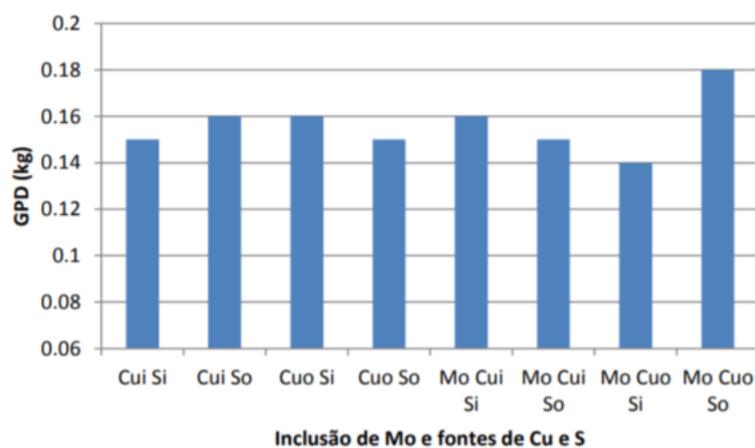
inorgânicas de S, So e Si, respectivamente (Figura 5). Essas fontes podem vir com adição de Mo, sendo que os melhores desempenhos em ganho de peso diário em ovinos foram observados com a utilização de fontes minerais orgânicas (Figura 5 e 6).

Figura 5. Valores médios de ganho de peso diário, em kg, na interação de fontes orgânicas e inorgânicas de cobre e enxofre



Fonte: Conti (2014)

Figura 6. Valores médios de ganho de peso diário, em kg, na interação de fontes orgânicas e inorgânicas de cobre e enxofre, com ou sem a inclusão de molibdênio



Fonte: Conti (2014)

Como observado, a intoxicação por Cu (ICA) afeta produtivamente o ganho diário de peso em ovinos. Já a deficiência de cobre em ovinos, apresentam mais sintomas quando comparados à ICA. A sintomatologia descreve: perda de peso, atraso na puberdade e nascimento de cordeiros com incoordenação (Kerr, 2003), diminuição na produção de leite, diarreias severas, perda de coloração dos pêlos, ossos frágeis, problemas reprodutivos e anemia (LUCCI, 1997). Dessa maneira, a deficiência por Cu, apesar de ter menor ocorrência que a intoxicação em ovinos, é a

deficiência mais comum entre os microminerais e apresenta-se com grande impacto na produção animal.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O molibdênio e enxofre são os principais antagonistas do cobre e a interação desses minerais forma o tiomolibdato no ambiente ruminal, sendo que a principal consequência é a inibição do metabolismo do cobre.

A suplementação com sal mineral específico para ovinos bem como o cuidado com as proporções entre os minerais cobre, molibdênio e enxofre na dieta são de primordial importância na alimentação desses animais para minimizar perdas produtivas e, principalmente, evitar distúrbios metabólicos e graves intoxicações.

REFERÊNCIAS

ARC - AGRICULTURAL RESEARCH COUNCIL . **The Nutrient Requirements of Ruminant Livestock**. Slough: Commonwealth Agricultural Bureaux, 1980.

ANTONELLI, A.C. **Avaliação do uso de um sal mineral rico em molibdênio na prevenção da intoxicação cúprica acumulada em ovinos**. 2007. 123 p. Tese. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo.

ANTONELLI, A.C. et al. Utilização de sal mineral rico em molibdênio na prevenção da intoxicação cúprica acumulativa em ovinos – microminerais hepáticos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.68, n.3, p.629-635, 2016.

BREMNER, I. Involvement of metallothionein in the hepatic metabolism of copper. **Journal of Nutrition**, v. 117, n.1, p.19-29, 1987.

CASTRO, M.B.; CHARDULO, L.A.L.; SZABÓ, M.P.J. Copper toxicosis in sheep fed dairy cattle ration in São Paulo, Brazil. **Arquivo Brasileiro de Veterinária e Zootecnia**, v.59, n.1, p.246-249, 2007.

CAVALHEIRO, A.C.L.; TRINDADE, D.S. **Os minerais para bovinos e ovinos em pastejo**. Porto Alegre, Sagra, 1992. 142p.

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.

CONTI, R.M.C. **Efeito de fontes orgânicas de cobre e enxofre sobre a interação cobre, molibdênio e enxofre na alimentação de ovinos**. 2014. 85 p. Tese. Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo.

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**. Barueri: Manole, 2008, p.665-697.

GALBRAITH H. et al. The effect of dietary molybdenum supplementation on tissue copper concentrations, mohair fibre and carcass characteristics of growing Angora goats. **Animal Feed Science Technology**, v.67, p.83 – 90, 1997.

GEORGIEVSKII, V.I. The physiological role of microelements. In: GEORGIEVSKII, V.I.; ANNENKOV, B.N.; SAMOKHIN, V.T. **Mineral Nutrition of Animals**. London, Butterwor, 1982, p. 171.

GOONERATNE, S.R.; BUCKLEY, W.T.; CHRISTENSEN, D.A. Rewiew of copper deficiency and metabolism in ruminats. **Canadian Journal Animal Science**, v.69, p.819-845, 1989.

GOONERATNE, S.R.; HOWELL, J.M.; KUMARATILAKE, J.S. Kidney function in copper toxicity in sheep. In: International symposium on trace element metabolism in man and animals. **Australian Academy of Science**, v.46, p.461-464, 1981.

HILL, G.M.; LINK, J.E. Transporters in the absorption and utilization of zinc and copper. **Journal of Animal Science**, 87, E85-E89, 2009.

IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Sistema IBGE de Recuperação Automática SIDRA. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/Tabela/3939> Acesso em: 08 jun. 2018.

KERR M.G. Introdução à bioquímica clínica. In: ibid. (Ed.), **Exames Laboratoriais em Medicina Veterinária, Bioquímica Clínica e Hematologia**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2003, p.81-230.

LIMA, E. F. et al. Poliencefalomalacia em caprinos e ovinos na região semiárida do Nordeste do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.25, n.1, p. 9-14, 2005.

LUCCI, C.S. **Nutrição e manejo de bovinos leiteiros**. São Paulo: Manole, 1997. 169 p.

MASON, J. The biochemical pathogenesis of molybdenuminduced copper deficiency syndromes in ruminants: Towards the final chapter. **Irish Veterinary Journal**, v.43, p.18 – 21, 1990.

MCDOWELL, L. R. **Minerals in animal and human nutrition**. Amsterdam: Elsevier, 2003.

MILLS, C.F.; DAVIES, A.C. Zinc deficiency and zinc requirement of calves and lambs. **British Journal of Nutrition**, v.21, p. 751–768, 1979.

MILTIMORE, J.E.; MASON, J.L. Cooper to molybdenum ratio and molybdenum and copper concentration in ruminant feeds. **Canadian Journal Animal Science**, v.51, p.193 – 200, 1971.

MORAES, S.S., SILVA, G.N., DOBEREINER, J. Microelementos minerais e a "cara inchada" dos bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.14, p.25-33, 1994.

NRC - NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Mineral tolerance of animals**. 2.ed. Washington, D.C.: The National Academy Press, 2005. p.149-156.

NRC- NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Nutrient requirements of small ruminants**. 2007, p.112-134.

ORTOLANI, E.L. Intoxicações metabólicas em ovinos: intoxicação cúprica. In: SILVA SOBRINHO, A.G. et al. **Nutrição de ovinos**. Jaboticabal: Funep, 1996. p. 241-246.

ORTOLANI, E.L.; MACHADO, C.H.; SUCUPIRA, M.C.A. Assessment of some clinical and laboratory variables for early diagnosis of accumulative copper poisoning in sheep. **Veterinary and Human Toxicology**, v.45, n.6, p.289-293, 2003.

ORTOLANI, E.L. Macro e microelementos. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.750- 761.

POTT, E.B. et al. Nutrição mineral de bovinos de corte no Pantanal Mato-grossense. 2. Micronutrientes na Nhecolândia (parte central). **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v.24, p.109-126, 1989.

SANT'ANA, F.J.F. et al. Polioencefalomalacia experimental induzida por amprólio em ovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.29, n.9, p.747-752, 2009.

SOARES, P.C. **Efeitos da intoxicação cúprica e tratamento com tetratiomolibdato sobre a função renal e o metabolismo oxidativo de ovinos**. 2004. 116 f. Tese (Doutorado) Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Universidade de São Paulo.

SUTTLE, N.F.; ABRAHAMS, P.; HORNTON, I. The role of a soil x dietary sulphur interaction in the impairment of copper absorption by ingested soil in sheep. **Journal Agriculture Science**, v.103, p.81-86, 1984.

SUTTLE, N.F. Recent studies of the copper-molybdenum antagonist. **Proceeding Nutrition Society**, v.33, p.299-305, 1974.

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

SUTTLE, N.F. **The mineral nutrition of livestock**. 4.ed. Wallingford, UK: CABI International, 2010. 579p.

TOKARNIA, C.H. et al. Deficiências e desequilíbrios minerais em bovinos e ovinos revisão dos estudos realizados no Brasil de 1987-1998. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.19, p.47-62, 1999.

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

WEIGEL, R.A.; ORTOLANI, E.L.; SUCUPIRA, M.C.A. Avaliação do metabolismo oxidativo de ovinos intoxicados por cobre e tratados com tetratiomolibdato associado ou não a vitaminas antioxidantes. **Brazilian Journal Veterinary Research Animal Science**, v.47, n.6, p.421-428, 2010.

WOOLLIAMS, J. A. et al. The effect of breed of sire on the accumulation of copper in lambs, with particular reference to copper toxicity. **Animal Science**, v.35, p.299-307, 1982.