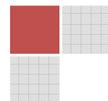


## **ASPECTOS CLÍNICOS, LABORATORIAIS, NECROSCÓPICOS E MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DA ATAXIA ENZOÓTICA EM PEQUENOS RUMINANTES**

TOMA, Hugo Shisei<sup>1</sup>; CHIACCHIO, Simone Biagio<sup>1</sup>; MONTEIRO, Claudia Dias<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Clínica Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Júlio de Mesquita Filho - Unesp, Campus de Botucatu, São Paulo, Brasil. Distrito Rubião Júnior, s/n, Unesp - FMVZ Departamento de Clínica Veterinária, Botucatu/SP, CEP:18.618-000. Autor para correspondência. E-mail: [hugost@ig.com.br](mailto:hugost@ig.com.br)

<sup>2</sup> Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Júlio de Mesquita Filho - Unesp, Campus de Botucatu, São Paulo, Brasil. Distrito Rubião Junior s/n, Unesp - FMVZ Departamento Reprodução Animal, Botucatu/SP, CEP:18.606-000. E-mail: [vettragi@ig.com.br](mailto:vetrtragi@ig.com.br)



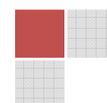
### Resumo

O cobre é um elemento essencial para os animais e plantas. Ataxia enzoótica é a expressão máxima da carência de cobre em cordeiros e cabritos até 180 dias de vida, sendo caracterizada pela desmielinização do sistema nervoso central e pelos sintomas de cambaleio dos membros posteriores e, em menor grau, dos anteriores, paralisia flácida ou espástica, incapacidade total de locomoção e morte. Os achados laboratoriais e necroscópicos mais significativos são a diminuição da concentração de cobre hepática, degeneração dos axônios e da mielina no trato cerebelar e motor da medula espinhal. O diagnóstico é realizado pela observação dos sinais clínicos, dosagem sérica e hepática de cobre, lesões histopatológicas. A terapia com cobre interrompe a progressão da doença e às vezes melhora os déficits neurológicos. A doença pode ser prevenida através da suplementação adequada de cobre e outros minerais das fêmeas durante a última metade da gestação.

Palavras-chave: ataxia enzoótica; deficiência de cobre; minerais; ovinos; swayback.

### Abstract

The copper is an essential element for the animals and plants. Enzootic ataxia is the maximum expression of the copper lack in lambs and kid goats up to 180 days of life, being characterized by the desmyelination of the central nervous system and for the symptoms of staggering of the subsequent members and, in smaller degree, of the previous ones, paralysis flaccid or spastic, total incapacity of locomotion and death. The discoveries laboratorials and more significant necroscopics are the decrease of the concentration of copper liverwort, degeneration of the axons and of the mielin in the



treatment cerebellar and motor of the spinal marrow. The diagnosis is made by observation of clinical signs, serum and liver copper, histopathological lesions. The therapy with copper interrupts the progression of the disease and it sometimes improves the neurological deficits. The disease can be forewarned through the copper supplementation and others mine appropriate of the females during the last half of the gestation.

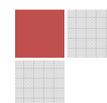
Key Words: enzootic ataxia; copper deficiency; minerals; sheep; swayback.

## 1 – INTRODUÇÃO

O cobre é um metal de transição com elevada condutividade elétrica e térmica. A abreviação de cobre é Cu, que vem da palavra latina, *Cuprum*, que remete para a ilha de Chipre, conhecida na Antiguidade, para as grandes jazidas de minério de cobre (THOMPSON, 2007).

O cobre é um elemento essencial para os animais e plantas, mas que pode ser tóxicos, sob certas condições. A excreção biliar é o principal mecanismo responsável pela homeostase de cobre, que é utilizado essencialmente por cada célula do corpo e existem várias enzimas importantes dependentes de cobre, incluindo o citocromo C oxidase, superóxido dismutase, lisil oxidase, ceramida galactosil transferase, produção de fosfolípidos e dopamina beta hidroxilase. Nos ruminantes, o cobre tem uma complexa relação com a dieta de molibdênio, enxofre e ferro, que, quando presentes em excesso, ambos irão diminuir a absorção e inibir a utilização de cobre (THOMPSON, 2007).

Ataxia enzoótica é a expressão máxima da carência de cobre em cordeiros e cabritos até 180 dias de vida, sendo caracterizada pela desmielinização do sistema nervoso central e pelos sintomas de cambaleio dos membros posteriores e, em menor grau, dos anteriores, paralisia flácida ou espástica, incapacidade total de locomoção e morte. São descritos dois tipos de ataxia enzoótica, baseados no local da lesão e na



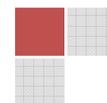
cronologia do quadro. A forma congênita é marcada pela destruição da substância branca cerebral e acomete neonatos nos primeiros dias de vida e a forma tardia é caracterizada pelas lesões no tronco encefálico e tratos motores da medula espinhal, com ocorrência após a terceira semana de vida (SANTOS et al., 2006).

Nos dois tipos de ataxia enzoótica, há depleção de cobre no organismo tanto da fêmea prenhe como dos neonatos, o que acarreta mielinização imperfeita do sistema nervoso do recém-nascido devido à menor atividade da citocromo C oxidase e da ceramida galactosil transferase e da produção de fosfolípidos, importantes na síntese da mielina. O surgimento da ataxia enzoótica está ligado com a precocidade do processo carencial e com a cronologia da mielinização no feto, que se inicia no sistema nervoso central no 96º dia de gestação, com máxima atividade ao redor do 20º dia que antecede o parto, seguido da medula espinhal e nervos periféricos, nos quais a mielina é depositada com maior intensidade do final da gestação até o 30º dia posterior ao parto (SANTOS et al., 2006).

Nos animais o Cu participa da hematopoiese, metabolismo dos tecidos conectivos, formação da mielina e dos ossos e pigmentação e formação de lã e pêlos. (RADOSTITS et al., 2000).

Para bovinos, as necessidades de cobre na dieta variam de 4 a 10 ppm e para ovinos são de 5 ppm (NRC 1996). Em muitos casos a deficiência de Cu pode ser primária, quando a ingestão dietética do elemento for insuficiente diante dos níveis requeridos pelo animal para os processos metabólicos dependentes do cobre. Pode, também, ser secundária quando, apesar da ingestão adequada, sua absorção e utilização pelos tecidos estiverem prejudicadas pela presença de antagonistas na dieta como o Mo, S e Fe que são os principais minerais que interferem em sua absorção (MARQUES et al., 2003).

Deficiência de cobre nos primeiros anos de vida atrapalha o desenvolvimento do sistema nervoso central, em várias espécies de animais. A mielinização está



comprometida em animais deficientes em cobre. O sistema nervoso adulto também pode ser danificado pela deficiência (KLEVAY, 2008).

## 2 – REVISÃO DE LITERATURA

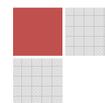
### 2.1 - Principais funções do cobre no organismo

O metabolismo do cobre no cérebro não é totalmente compreendido e são necessários novos estudos sobre o papel do cobre no SNC, começando com a especialização biológica de metabólitos e sobre os níveis moleculares, e combinando com a concentração de cobre em diferentes áreas cerebrais bem como alterações morfológicas e bioquímicas após deficiência de cobre (GAGGELLI et al., 2006).

O cobre pode ou não estar ligado a ceruloplasmina, albumina, aminoácidos, peptídeos e pode atravessar a barreira hemato-encefálica (BHE). A complexidade do transporte de Cu é demonstrada também pelo que está envolvido no metabolismo do Cu com síntese de catecolaminas, produção de ATP, e de proteção contra as espécies de radicais de oxigênio (ZATTA; FRANK, 2007).

O cérebro dos mamíferos são um dos órgãos mais ricos em concentração de cobre do corpo, bem como a concentração no cérebro é várias vezes maior do que no sangue. Em especial, o cérebro humano contém a mais alta concentração de Cu em relação às outras espécies animais (mamíferos). Além disso, o cobre no cérebro é distribuído em diferentes concentrações nas diferentes áreas e regiões, a concentração é dependente da idade, espécie, ambiente e genética. No cérebro adulto, a maioria dos autores encontrou as maiores concentrações dos íons do metal na substância negra, *Núcleo dentatus* e *Núcleo caudatus* (SPEZIALI; ORVINI, 2003).

O mecanismo de transporte e homeostase de cobre no SNC é ainda um assunto de intensa investigação. O cobre tem correlação positiva com o desenvolvimento cerebral, que entram na corrente sanguínea e atravessam a barreira hemato-encefálica e chegam ao Sistema Nervoso Central (ZATTA; FRANK, 2007).



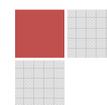
Têm-se reconhecido o papel do cobre como um cofator de várias enzimas, particularmente citocromo oxidase (complexo IV da cadeia respiratória mitocondrial) e superóxido dismutase, respectivamente envolvidas no metabolismo oxidativo e da defesa antioxidante. Tem sido sugerido que uma menor atividade do citocromo oxidase leva aos sinais neurológicos, com base em dois estudos que apontam para disfunção do citocromo oxidase. O citocromo oxidase foi isolado do fígado e cérebro de cordeiros atingidos pelo swayback. No fígado, a enzima estava normal na estrutura e função, enquanto no cérebro, constatou-se ter uma estrutura anormal e diminuição da sua atividade (WINSTON; JAISER, 2008).

O cobre é um nutriente necessário para o bom desenvolvimento dos mamíferos. Em vivo, o cobre funciona como um co-fator de várias enzimas (cuproenzimas), incluindo superóxido dismutase, ceruloplasmina, e dopamina  $\beta$ -monooxigenase. Demonstrou-se em ratos que era outra cuproenzima, a citocromo c oxidase foi particularmente sensível à deficiência de cobre. Como um componente essencial do transporte de elétrons, a baixa atividade da citocromo c oxidase pode prejudicar a função mitocondrial, o que altera o fornecimento de energia para o SNC (GYBINA; PROHASKA, 2008).

## 2.2 – Etiologia

A hipocuprose é uma das deficiências de maior interesse em ruminantes, apresentando uma ampla variedade de sintomas e extensa distribuição geográfica, tanto em nosso país quanto em outras partes do mundo (RADOSTITS et al. 2000).

A ataxia neonatal tem sido observada em várias espécies animais, como mencionado acima, apesar de bezerros criados em condições idênticas às dos cordeiros com swayback, não manifestaram a doença. As lesões no SNC também foram observadas em recém-nascidos de cobaias que apresentavam deficiência de cobre (ZATTA; FRANK, 2007).



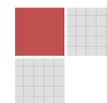
Alterações nervosas em neonatos devido à deficiência têm sido encontradas em recém-nascidos de várias espécies (ovinos, caprinos, bovinos, veado, cobaia, suíno, etc). Sinais clínicos gerais estão na incoordenação do movimento e alta mortalidade dos recém-nascidos. Sinais clínicos e sintomas neurológicos de ataxia enzoótica, foram observados também em ruminantes selvagens, assim como em outros cervídeos (ZATTA; FRANK, 2007).

A doença ocorre em cordeiros cujas mães estão se alimentando em pastagens ou experimentalmente são alimentados com forragem de baixa concentração de cobre ou alta em molibdênio e/ou enxofre. A enfermidade pode ser evitada, suplementando as ovelhas com cobre durante a gestação (ZATTA; FRANK, 2007).

Observou-se que a desmielinização (baixo teor mielina) foi associado à deficiência de cobre na “*swayback*” em cordeiros, em caprinos e cervídeos (ZATTA; FRANK, 2007).

Existe uma aplasia e degeneração da mielina, é compatível com as alterações bioquímicas de observadas na atáxia enzoótica. A lesão primária é geralmente aceita como uma baixa concentração de cobre no cérebro levando a uma deficiência da enzima citocromo c oxidase (COX). A COX desempenha um papel central no metabolismo oxidativo juntamente com a enzima superóxido dismutase que tem o elemento cobre na sua composição (Cu-Zn-SOD) que atua na defesa das células contra o radical superóxido. Demonstrou-se também uma redução significativa da atividade da COX e o conteúdo de cobre no cérebro de animais com swayback. O decréscimo da atividade da COX é responsável por uma diminuição da síntese de fosfolípidos (ORGA et al., 1999).

A redução da atividade da COX foi mais pronunciada nas células nervosas dos animais com sinais de ataxia enzoótica. A síntese de fosfolípidos depende da quantidade adequada de COX e também de um aporte adequado de ATP. Uma diminuição moderada do COX, no entanto, não parece ser crucial para a síntese ATP, mas a deficiência de cobre pode afetar a síntese e transporte de ATP. Encontrou-se uma



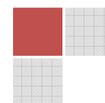
menor atividade da COX no tronco cerebral em animais com ataxia enzoótica do que em animais sadios e prova que os níveis cerebrais de cobre são essenciais para a integridade e a função do SNC. A maior redução na atividade da COX é visto com maior intensidade nos neurônios motores do núcleo vermelho e cornos ventrais da substância cinzenta da medula espinhal, e são os locais onde as lesões morfológicas da doença são mais proeminentes (ZATTA; FRANK, 2007).

Na deficiência de cobre em ratos, observa-se uma redução na atividade da COX no cérebro, coração e fígado, juntamente com uma reduzida síntese fosfolipídico. A sensibilidade dos pequenos ruminantes a ataxia enzoótica poderia ser explicada desde o terço final da gestação quando há uma grande produção de mielina, e na deficiência existe uma redução na atividade da COX que leva à inibição do metabolismo aeróbico e diminuição da síntese de fosfolipídeos. Assim, a síntese de mielina é inibida (ZATTA; FRANK, 2007).

A deficiência na atividade ou depressão de outras enzimas cobre dependente podem contribuir para os sinais neurológicos. O acúmulo de peróxidos causado pela baixa atividade Cu-Zn-SOD também tem sido relatada por causar vários tipos de dano cerebral (ZATTA; FRANK, 2007).

A hipocuprose atrapalha o desenvolvimento cerebelar incluindo processos como mielinização e sinaptogênese. No cerebelo a atividade do cuproenzima mitocondrial, citocromo oxidase, é significativamente menor no filhote de rato deficiente em cobre e é acompanhado pelo aumento de lactato indicando inibição mitocondrial. Animais com deficiência de cobre apresentam elevadas concentrações de lactato no SNC e baixos níveis de cobre (GYBINA; PROHASKA, 2008).

A deficiência de cobre prejudica o metabolismo energético e tem sido repetidamente apontado como uma causa da ataxia enzoótica. A deficiência crônica prejudica a função das mitocôndrias do cérebro e diminui a atividade cerebral da COX (GYBINA; PROHASKA, 2008).

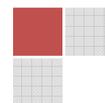


O cobre é um dos elementos mais importantes para o desenvolvimento do embrião e do feto. A deficiência nas fêmeas gestantes conduz inevitavelmente à sua deficiência no feto. Portanto a ataxia enzoótica neonatal invariavelmente resulta de animais gestantes que se alimentam de pastagens em áreas pobres em cobre ou em locais onde a deficiência de cobre é devida à presença de molibdênio e de sulfatos no solo (DINEV et al., 2005).

O rúmen desses herbívoros contém bactérias que podem utilizar sulfetos e formar complexos tiomolibdatos, que naturalmente têm forte afinidade com íons cobre e facilmente formam complexos insolúveis que o tornam inabsorvível. Na sequência desta situação, o feto, que apresenta deficiência de cobre, pode ocorrer a morte embrionária ou distúrbios no crescimento do recém-nascido, sendo as principais alterações patológicas no sistema nervoso central (DINEV et al., 2005).

Estudos na Austrália em 1937 estabeleceu que a ataxia enzoótica neonatal em cordeiros resulta de ovelhas prenhes em pastagens pobres em cobre. A doença foi descrita em cordeiros na Inglaterra em 1952. As mudanças na matéria branca do tecido nervoso em ataxia enzoótica são devido ao baixo nível de síntese e degeneração da mielina. A neuropatologia descreve a deficiência de mielina, vacuolização e cavitação da substância branca cerebral nos hemisférios cerebrais, o tronco cerebral e medula espinhal. Muitas vezes, o achado é descrito como cromatólise e hialinização dos neurônios dos cornos ventrais da medula espinhal. Essa diminuição da síntese de mielina e deficiência de mielina são vistas não só no cordeiro e cabritos, mas também em cervos e porcos com deficiência de cobre (DINEV et al., 2005).

Baixos teores de Cu em pastagens e depleção do mineral no fígado e/ou soro de ruminantes foram encontrados no Piauí, Ceará, Ilha de Marajó, Maranhão, Amapá, Roraima, Amazônia, Goiás, Rio de Janeiro, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, São Paulo, Santa Catarina e Rio Grande do Sul (MARQUES et al., 2003).



Em cordeiros afetados pela ataxia enzoótica há redução na atividade cerebral da enzima citocromo oxidase, a mais severa redução ocorre nos grupos de neurônios que mostram evidências morfológicas da doença (CHALMERS, 1974).

A enzima citocromo oxidase é importante no metabolismo oxidativo e na síntese de compostos energéticos necessários na síntese lipídica, a deficiência desta pode, conseqüentemente, induzir lesões de substância branca do cérebro e da medula espinhal. As lesões na substância branca na “swayback” provavelmente não são devido à degeneração, mas sim à falta de mielinização (CHALMERS, 1974).

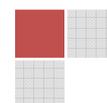
### 2.3 - Achados clínicos

A mielinização no feto ocorre no sentido centrífugo, ou seja, do cérebro para a medula espinhal. Enquanto que no cérebro esse processo se encerra próximo ao parto, na medula espinhal só acontecerá ao término do 1º mês de vida extra-uterina (SANTOS et al., 2006).

Neonatos que manifestam a doença com mais de 45 dias de vida apresentam quadro de paralisia flácida dos membros posteriores, as lesões da medula se concentraram nos segmentos a partir do 2ª vértebra torácica, já entre 30 a 45 dias há tanto paralisia dos membros posteriores como anteriores, caracterizada por espasticidade e presença de lesões no cerebelo (SANTOS et al., 2006).

Em cordeiros recém-nascidos a doença ocorre de forma aguda, geralmente é fatal e apresenta ao exame necroscópico cavitações e/ou lesões gelatinosas da substância branca cerebral. Alguns pesquisadores sugerem que o edema cerebral e a herniação cerebelar são as causas mais comuns de morte em cordeiros acometidos pela deficiência de cobre (CHALMERS, 1974).

Animais que sobrevivem a ataxia enzoótica podem apresentar quadros infecciosos concomitantes pelo fato dos animais carentes em cobre apresentarem menor resistência às doenças devido à imunossupressão (SANTOS et al., 2006).



Quadros de artrite devido à falta de concentração ideal de cobre podem ocorrer devido a alterações degenerativas que afetam a superfície articular. Infecções bacterianas podem ser detectadas por exames microbiológicos do líquido sinovial, porém são decorrentes de contaminação secundária (DINEV et al., 2005).

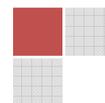
A deficiência de cobre em ovinos pode causar fragilidade e perda da ondulação da lã ou despigmentação da lã preta, alterações congênitas ou adquiridas da mielina (ataxia enzoótica), osteoporose, anemia e redução do crescimento. No Brasil, a ataxia enzoótica foi descrita pela primeira vez em ovinos no Estado do Piauí. Os animais apresentavam desequilíbrio dos membros posteriores e em casos graves paraplegia. Exames histológicos revelaram degeneração simétrica na mielina da medula espinhal. Teores muito baixos de Cu (7-23 ppm) foram encontrados no fígado (MARQUES et al., 2003).

Com deficiência de cobre as ovelhas podem apresentar anemia macrocítica e hipocrômica, lã viscosa, diarreia e perda de condição corporal. Quando os cordeiros são afetados geralmente entre três a seis semanas, até quatro meses de idade, apresentam ataxia, tendem a ser anêmicos e com ossos frágeis (CHALMERS, 1974).

Teores de cobre, tanto sérico quanto hepático, são menores nos ovinos do que em caprinos acometidos, indicando que o limiar mínimo para a ocorrência da enfermidade é mais baixo em ovinos. Esta comparação sugere hipoteticamente uma maior susceptibilidade da espécie caprina (SANTOS et al., 2006).

A taxa de letalidade em ambas as espécies é alta, semelhante a outras descrições. Embora o tratamento dos animais afetados seja pouco ou nada eficiente, pois as lesões decorrentes da desmielinização são praticamente irreversíveis, a prevenção, com suplementos contendo cobre às fêmeas prenhes, evita o surgimento de novos casos (SANTOS et al., 2006).

## 2.4 – Tipos de ataxia enzoótica



Dois tipos de ataxia enzoótica são citados, o congênito e o tardio. Ambas as formas têm sido relatados em ovinos e caprinos.

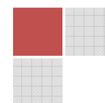
Na forma congênita a deficiência se desenvolve no útero e os sintomas estão presentes ao nascimento. Neonatos afetados podem apresentar grave incoordenação e não se levantarem após o nascimento. Os principais sinais clínicos incluem depressão, agitação de cabeça, tremores, ataxia e a maioria dos animais afetados morrem logo após o nascimento. Há ausência ou destruição da substância branca do cérebro, podendo haver alterações de cor com pequenos focos de amolecimento, ou cavitação. Animais podem nascer normais e desenvolver sinais da doença a partir de 1 semana a 6 meses de idade. Os sinais da ataxia enzoótica são caracterizados por incoordenação, ataxia e paresia de membros posteriores. As lesões são limitadas aos grandes neurônios do tronco cerebral e medula espinhal. No entanto, muitos cabras com ataxia enzoótica também podem ter lesões no cerebelo, incluindo hipoplasia cerebelar, necrose e perda de células de Purkinje (ZATTA; FRANK, 2007).

A forma tardia começa a se desenvolver de dias a algumas semanas (4-8) pós-nascimento, a gravidade da paresia diminui com o aumento da idade no início da doença. O principal achado é paralisia flácida de membros posteriores (SANTOS et al., 2006).

A ataxia enzoótica pode resultar de deficiência primária ou secundária de cobre. A primária é causada por uma dieta pobre em cobre da mãe. Já a secundária é resultado de alterações na absorção de cobre, por exemplo, por influência de outros minerais (BANTON et al., 1990).

Três considerações importantes interferem a absorção de cobre: a composição da dieta, o tipo de alimento, a composição mineral do mesmo e a s interações entre tipos de alimentos e composição mineral (BANTON et al., 1990).

## 2.5 - Achados laboratoriais e necroscópicos



Os achados mais significativos são a degeneração dos axônios e da mielina no trato cerebelar e motor da medula espinhal, alterações só evidentes microscopicamente. A cromatólise dos neurônios em várias áreas do sistema nervoso central é frequentemente observada. Em alguns casos a perda da mielina também envolve o cérebro causando destruição e cavitação da substância branca, em tais casos, a hidrocefalia é vidente, e a circunvoluções cerebrais ficam quase obliteradas. Edema cerebral agudo acentuado e herniação cerebelar, lembrando polioencefalomalacia, também podem acompanhar a mais típica mielopatia e leucomalacia multifocal cerebral em cordeiros com hipocuprose (RADOSTITS et al, 2000).

Pode haver necrose de liquefação na substância branca e deficiência na formação do cerebelo (DINEV et al., 2005).

O sistema nervoso central dos animais afetados por ataxia enzoótica demonstram deficiência na mielinização, alteração na substância branca no cérebro e neurônios e necrose (ZATTA; FRANK, 2007).

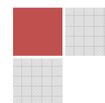
Os teores de cobre hepático de cordeiros com ataxia enzoótica (AE) são inferiores a  $80\text{mg kg}^{-1}$ . O teor de cobre sérico nos animais com AE pode estar normal (maiores que  $9,4\text{mmol L}^{-1}$ ) (SANTOS et al., 2006).

Há redução dos níveis de colesterol concomitante com a redução de cobre em todo o cérebro (ZATTA; FRANK, 2007).

As lesões no cerebelo associadas a esta doença são observados mais raramente em cordeiros, são encontradas com maior frequência em cabritos (DINEV et al., 2005).

Os neurônios contêm grandes quantidades de citocromo oxidase em suas mitocôndrias. Essa é a razão pela qual eles são os mais vulneráveis quando existe deficiência de cobre (DINEV et al., 2005).

As alterações observadas na medula espinhal apresentam um padrão característico bilateral simétrico afetando as células e fibras nervosas (BANTON et al., 1990).



A microscopia eletrônica do encéfalo de ratos que apresentavam deficiência de cobre mostrou edema cerebral e mitocôndrias distendidas e vacuolizadas, além de uma diminuição da atividade mitocondrial, refletida pela acentuada elevação dos níveis de lactato no cérebro de ratos (GYBINA; PROHASKA, 2008).

## 2.6 – Diagnóstico

O estabelecimento do diagnóstico de deficiência de cobre é, em geral, complicado quando baseado em sintomas clínicos, devido a grande diversidade de diferenciais e sinais clínicos não específicos (ZATTA; FRANK, 2007).

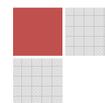
As principais enfermidades e infecções nervosas passíveis de diagnóstico diferencial são abscessos e anormalidades congênitas da medula espinhal, listeriose e a forma nervosa da artrite encefalite caprina (CAE).

Após a realização de exame físico, observação dos sinais clínicos, dosagem sérica e hepática de cobre, lesões histopatológicas características o diagnóstico de ataxia enzoótica pode ser realizado (RADOSTITS et al., 2000; SANTOS et al., 2006).

O diagnóstico de ataxia enzoótica é baseado em uma anamnese sobre a região e o animal afetado e os achados clínicos. O diagnóstico é confirmado pela presença de deficientes níveis de cobre no sangue e tecidos do animal afetado e lesões típicas do cérebro e da medula espinhal. Diagnósticos diferenciais incluem a artrite encefalite caprina, doença do músculo branco, traumatismo raquimedular, abscesso no corpo vertebral, poliradiculoneurite, meningoencefalite, tóxicos e neuropatia (causadas por organofosforados, chumbo, arsênio) (BANTON et al., 1990).

## 2.7 - Tratamento e Prevenção

Os animais acometidos por ataxia enzoótica devem receber cobre por via oral ou parenteral. No entanto muitas das anomalias do desenvolvimento (hipomielinogênese, desmielinização) parecem irreversíveis. Em geral, o aumento do teor de cobre na dieta



de fêmeas gestantes para 5 a 15 ppm, mantendo a proporção Cu:Mo de 6:1, é procedimento preventivo (PUGH, 2005).

A administração oral de 1g por semana de sulfato de cobre é adequada à profilaxia e previne a ocorrência da ataxia enzoótica nas ovelhas gestantes. Os cordeiros podem ser protegidos após o nascimento pela administração de 35mg de sulfato de cobre a cada duas semanas. Entretanto, a administração oral regular de sulfato de cobre é trabalhosa, consome muito tempo e encontra-se em desuso (RADOSTITS et al, 2000).

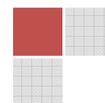
A terapia com cobre interrompe a progressão da ataxia enzoótica em cordeiros e cabritos e às vezes melhora os déficits neurológicos, porém as lesões decorrentes da deficiente mielinização são irreversíveis (KLEVAY, 2008).

A doença pode ser prevenida através da suplementação de cobre e outros minerais adequada das fêmeas durante a última metade da gestação (BANTON et al., 1990).

## 2.8 – Interações entre cobre e outro minerais

Numerosos estudos no último meio século revelam que uma elevada ingestão de zinco pode induzir deficiência de cobre nos animais e pessoas. "Níveis altos de zinco na dieta podem aumentar e diminuir os requisitos cobre e sua toxicidade". Atualmente, um dos únicos mecanismos identificados para a indução da deficiência de cobre é através da intoxicação por zinco (KLEVAY, 2008).

No ruminante, o cobre tem uma complexa relação com a dieta molibdênio e enxofre, que, quando presentes em excesso, ambos irão diminuir a absorção de cobre e inibem a utilização de cobre. No meio da redução do rúmen, o excesso de enxofre favorece a formação de sulfetos que podem inibir a absorção de cobre a partir do trato gastrointestinal. Além disso, a formação de tri-e tetratiomolibdato também pode inibir a absorção de cobre ou, se em quantidades elevadas, pode causar efeitos sistêmicos pela exploração de cobre em uma forma não - biologicamente disponível (THOMPSON, 2007).



A interação metabólica entre íons cobre e outros metais em algumas doenças neurológicas também é discutida. Íons metálicos, bem como proteínas, lipídios, ácidos nucleicos, carboidratos e vitaminas, são essenciais à vida. O cobre é um elemento essencial na síntese e funcionamento do sistema nervoso (ZATTA; FRANK, 2007).

O cobre é pobremente absorvido a partir de plantas frescas, e à conversão da planta para feno ou silagem melhora a disponibilidade de cobre. A deficiência de cobre é, portanto, um problema de pastejo dos animais. A composição mineral do alimento pode causar grandes efeitos sobre a disponibilidade de cobre.

Elevações na dieta de molibdênio e enxofre podem interferir com correta utilização do cobre (BANTON et al., 1990).

### 3 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

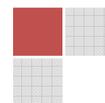
A ataxia enzoótica é uma doença de grande importância no Brasil devido a comprovada deficiência em cobre das pastagens na maioria dos estados brasileiros e a ausência de suplementação mineral adequada a fêmeas gestantes principalmente no terço final da gestação.

A hipocuprose leva a morte ou quadros de ataxia na maioria das vezes irreversíveis devido à deficiente mielinização e danos no SNC de cordeiros e cabritos.

### 4 – REFERÊNCIAS

BANTON, M.I., LOZANO-ALARCON, F., NICHOLSON, S.S., JOWETT, P.L.H., FLETCHER, J., OLCOTT, B.M. Enzoitic ataxia in Louisiana goat kids. **J. Vet. Diagn. Invest.** v.2, p.70-73, 1990.

CHALMERS, G.A. Swayback (Enzoitic Ataxia) in Alberta Lambs. **Can. J. Comp. Med.** v.38, 1974.



DINEV, I., PETKOV, P., TODOROV, R., KANAKOV, D., BINEV, R., PETKOVA, P. Clinical and morphologic studies of neonatal enzootic ataxia in the goat kids II: pathomorphologic studies. **Trakia Journal of Sciences**, v.3, n.5, p.65-69, 2005.

GAGGELLI, E., KOZLOWSKI, H., VALENSIN, G. Copper homeostasis and neurodegenerative disorders (Alzheimer's, Prion, and Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis). **Chem. Rev.** v.106, p.1995–2044, 2006.

GYBINA, A.A., PROHASKA, J.R. Copper deficiency results in AMP-activated protein kinase activation and acetylCoA carboxylase phosphorylation in rat cerebellum. **Brain Research**, v.1204, p.69-76, 2008.

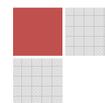
KLEVAY, L.M. Alzheimer's disease as copper deficiency. **Medical Hypotheses**, Elsevier, v.70, p.802-807, 2008.

MARQUES, A.P., RIET-CORREA, F., SOARES, M.P., ORTOLANI, E.L., GIULIODORI, M.J. Mortes súbitas em bovinos associadas à carência de cobre. **Pesq. Vet. Bras.** v.23, n.1, p.21-32, 2003.

MINATEL, L., CARFAGNINI, J.C. Copper deficiency and immune response in ruminants. **Nutrition Research**, v.20, n.10, p.1519-1529, 2000.

ORGA, Y., KOMADA, Y., SUZUKI, K.T. Comparative mechanism and toxicity of tetra. and dithiomolybdates in the removal of copper. **J. Inorg. Biochem.** v.75, p.199–204, 1999.

PUGH, D.G. **Clínica de ovinos e caprinos**. Elsevier, 1th ed. Roca, p.347, 2005.



RADOSTITS, O.M.; GAY, C.C.; BLOOD, D.C.; HINCHCLIFF, K.W. **Clínica Veterinária**, Veterinary Medicine, 9th ed. Guanabara Koogan, p. 1339–1352, 2000.

ROEDER, P.L. Enzootic ataxia of lambs and kids in the ethiopian rift valley. **Trop. Anim. Hlth. Prod.** v.12, p.229-233, 1980.

SANTOS, N.V.M., SARKIS, J.E.S., GUERRA, J.L., MAIORKA, P.C., HORTELANI, M.A., SILVA, F.F., ORTOLANI, E.L. Avaliação epidemiológica, clínica, anatomopatológica e etiológica de surtos de ataxia em cabritos e cordeiros. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.36, n.4, p.1207-13, 2006.

SPEZIALI, M., ORVINI, E. Metals distribution and regionalization in the brain. In: Zatta, P. (Ed.), Metal Ions and Neurodegenerative Disorders. **World Sci**, Singapore, London, p. 15–65, 2003.

THOMPSON, L. J. Copper. **Veterinary Toxicology**, Elsevier, p.427-429, 2007.

WINSTON, G.P., JAISER, S.R. Copper deficiency myelopathy and subacute combined degeneration of the cord – Why is the phenotype so similar? **Medical Hypotheses**, v.71, p.229–236, 2008.

ZATTA, P., FRANK, A. Copper deficiency and neurological disorders in man and animals. **Brain Research Reviews**, v.54, p.19-33, 2007.

