

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

INTOXICAÇÃO CRÔNICA POR COBRE EM EQUINOS: RELATO DE DOIS CASOS

KAÍQUE PIRES MOURA DA SILVA

BOTUCATU - SP

2024

KAÍQUE PIRES MOURA DA SILVA

INTOXICAÇÃO CRÔNICA POR COBRE EM EQUINOS: RELATO DE DOIS CASOS

Trabalho de Conclusão de Residência em Medicina Veterinária apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP, para obtenção do título de Residente em Medicina Veterinária.

Área de Clínica de Grandes Animais

Preceptor: Prof. Ass. Dr. José Paes de Oliveira Filho

BOTUCATU - SP

2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Silva, Kaíque Pires Moura da.

Intoxicação crônica por cobre em equinos : relato de dois casos / Kaíque Pires Moura da Silva. - Botucatu, 2024

Trabalho acadêmico (residência - Clínica Médica de Grandes Animais) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: José Paes de Oliveira Filho

Capes: 50501089

1. Anemia. 2. Cobre. 3. Enzimas. 4. Icterícia. 5. Intoxicação.

Palavras-chave: Anemia; Cobre; Enzimas; Icterícia; Intoxicação.

Dedico à minha família, Lindacy Pires Moura
 (“Mainha”), Wesley Pires Moura da Silva (irmão),
 Albertina Pires Moura (tia, *in memoriam*) e a Andréia
 Moura Costa (prima, *in memoriam*).

DA SILVA, KAÍQUE PIRES MOURA. **Intoxicação crônica por cobre em equinos: Relato de dois casos.** Botucatu, 2024. 25 p. Trabalho de Conclusão de Residência em Medicina Veterinária (área de Clínica de Grandes Animais) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, *Campus* de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

RESUMO

A intoxicação por cobre pode ser aguda ou crônica, sendo mais comum ocorrência em ovinos, no entanto casos de intoxicação já foram descritos em bovinos e cães. Este estudo tem como objetivo relatar dois casos de intoxicação por cobre em equinos atendidos pelo serviço de Clínica de Grandes Animais da FMVZ – UNESP - Botucatu. Ambos os equinos são da mesma propriedade e apresentaram anemia recorrente, icterícia, urina enegrecida como queixa clínica, e o equino 2 apresentava também abdominalgia. Ao exame físico, os animais apresentavam taquicardia (FC $\bar{X}$: 68 bpm) e taquipneia (FR $\bar{X}$: 20 mpm), icterícia, tempo de preenchimento capilar de 3 segundos, baixo escore de condição corporal (ECC: 1,5/5) e hipomotilidade no caso do equino 2. Ao hemograma, os equinos apresentavam anemia normocítica normocrômica e anisocitose. Na análise bioquímica sérica, observou-se elevação da atividade das enzimas hepáticas (AST $\bar{X}$: 2.616 UI/L e GGT $\bar{X}$: 188,85 UI/L), hiperbilirrubinemia (BB total $\bar{X}$: 3,25 mg/dL e BB indireta $\bar{X}$: 2,95 mg/dL) e hipoalbuminemia ($\bar{X}$: 1,65 g/dL). Os níveis de cobre estavam elevados em tecido hepático (37.82 $\mu\text{mol/g}$) e renal (2.07 $\mu\text{mol/g}$) no equino 1, assim como ao nível sanguíneo (40.00 $\mu\text{mol/L}$) e hepático (36.64 $\mu\text{mol/g}$) no equino 2. Ambos os animais foram submetidos a tratamento de suporte, que inclui analgesia, fluidoterapia com reposição hidroeletrólítica e, no caso do equino 2, foi necessária transfusão sanguínea. Foi administrado molibdato de amônia como quelante por via oral (VO) no equino 1 e intravenoso (IV) e VO no equino 2, contudo não foi observada melhora no quadro hemolítico. Diante da piora clínica, ambos os animais vieram a óbito. Os principais achados anatomopatológicos observados foram hiperemia de mucosa gástrica e duodenal (equino 1), ascite e cistite hemorrágica (equino 2) e palidez de mucosas, em ambos os casos. Microscopicamente, observou-se deposição de pigmentos acastanhado no citoplasma de hepatócitos e das células epiteliais dos túbulos renais, hepatite crônica e necrose tubular. Com base nos achados clínico, laboratorial, toxicológico e patológico foi possível diagnosticar dois equinos intoxicados cronicamente por cobre.

Palavras-chave: anemia, cobre, enzimas, icterícia e intoxicação.

DA SILVA, KAÍQUE PIRES MOURA. **Chronic copper poisoning in horses: reports of two cases.** Botucatu, 2024. 25 p. Trabalho de Conclusão de Residência em Medicina Veterinária (área de Clínica de Grandes Animais) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

ABSTRACT.

Copper poisoning can be acute or chronic, being more common in sheep, however cases of poisoning have already been described in cattle and dogs. This study aims to report two cases of copper poisoning in horses attended by the Large Animal Clinic service at FMVZ – UNESP - Botucatu. Both horses are from the same property and presented recurrent anemia, jaundice, blackish urine as clinical complaints, and horse 2 also presented abdominal pain. Upon physical examination, the animals presented tachycardia (HR $\bar{X}$: 68 bpm) and tachypnea (RR $\bar{X}$: 20 mpm), jaundice, capillary refill time of 3 seconds, low body condition score (BCS: 1,5/5) and hypomotility in the case of horse 2. On the blood count, the horses showed normocytic normochromic anemia and anisocytosis. In the serum biochemical analysis, an increase in the activity of liver enzymes was observed (AST $\bar{X}$: 2.616 IU/L and GGT $\bar{X}$: 188,85 IU/L), hyperbilirubinemia (total BB $\bar{X}$: 3,25 mg/dL and indirect BB $\bar{X}$: 2,95 mg/dL) and hypoalbuminemia ($\bar{X}$: 1,65 g/dL). Copper levels were high in liver (37.82 $\mu\text{mol/g}$) and kidney tissue (2.07 $\mu\text{mol/g}$) in horse 1, as well as in blood (40.00 $\mu\text{mol/L}$) and liver (36.64 $\mu\text{mol/g}$) in horse 2. Both animals underwent supportive treatment, which included analgesia, fluid therapy with water and electrolyte replacement and, in the case of horse 2, a blood transfusion was required. Ammonium molybdate was administered as a chelator orally (orally) in horse 1 and intravenously (IV) and orally in horse 2, however, no improvement was observed in the hemolytic condition. Given the clinical worsening, both animals died. The main anatomopathological findings observed were hyperemia of the gastric and duodenal mucosa (equine 1), ascites and hemorrhagic cystitis (equine 2) and pallor of the mucous membranes, in both cases. Microscopically, deposition of brownish pigments was observed in the cytoplasm of hepatocytes and epithelial cells of the renal tubules, chronic hepatitis and tubular necrosis. Based on clinical, laboratory, toxicological and pathological findings, it was possible to diagnose two horses chronically poisoned by copper.

Keywords: anemia, copper, enzyme, jaundice and intoxication.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
2. OBJETIVO	8
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	9
4. RELATO DE CASOS.....	10
5. DISCUSSÃO	16
6. CONCLUSÃO.....	19
7. REFERÊNCIAS	19

1. INTRODUÇÃO

O cobre (Cu) é um microelemento essencial para humanos, animais e plantas, desempenhando papéis críticos como cuproenzima em diversos processos metabólicos, na síntese de tecido conjuntivo e pigmentação, a nível do sistema nervoso, tem participação ativa na formação da bainha de mielina e entre outras funções (Lawson et al., 2016; Tapiero; Townsend; Tew, 2003).

Dietas ricas em Cu e pobres em molibdênio e enxofre, propiciam acumulação e intoxicação cúprica, além disso contribuem para a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS), responsáveis por causar danos estruturais aos ácidos nucleicos e morte celular (Mendonça et al., 2008; Vásquez; Herrera; Santiago, 2001).

Nos quadros clínicos agudos de intoxicação por cobre, tanto o trato gastrointestinal quanto o fígado podem ser afetados. Já nos casos crônicos de acúmulo de cobre, além desses órgãos, observa-se maior acentuação do dano hepatorenal, evidenciando sinais clínicos como icterícia, anemia hemolítica, urina escura, apatia, dificuldade de locomoção, decúbito, opistótono e morte (Almeida et al., 2013; Belli et al., 2021; Hoffmann, 2009; Linder; Hazegh-Azam, 2023). Embora bovinos, caninos e humanos sejam considerados mais tolerantes, alguns estudos descrevem casos de intoxicação por Cu nessas espécies (Fieten et al., 2014; Lorincz et al., 2018; Martins et al., 2020).

Os bovinos podem apresentar anorexia, icterícia, urina escura e/ou diarreia (Martins et al., 2020); em cães observa-se ascite, perda de peso e apatia; já os humanos notam-se icterícia, diarreia e dor abdominal (Fieten et al., 2014; Lorincz et al., 2018; Mazaro et al., 2019). Em relação à toxicidade cúprica em equídeos, a compreensão ainda não está completamente elucidada, e os estudos disponíveis são limitados, contudo foram detectados quadros de anemia hemolítica, presença de corpúsculos de Heinz, hemoglobinúria, icterícia, níveis elevados de aspartato amino transferase (AST) e gama glutamil transferase (GGT) (Belli et al., 2021).

2. OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo relatar dois casos de intoxicação crônica por cobre em equinos atendidos pelo serviço de Clínica de Grandes Animais (CGA) da Faculdade de

Medicina Veterinária e Zootecnia - Universidade Estadual Paulista (FMVZ-UNESP), Campus Botucatu, SP.

3. REVISÃO DE LITERATURA

Naturalmente, os íons de Cu são absorvidos pelo trato gastrointestinal, transportados por proteínas de ligação, como metalotineínas a nível intestinal; e albumina e ceruloplasmina a nível plasmático e hepático; para serem incorporadas aos inúmeros processos metabólicos de ativação enzimática, respiração celular, absorção de ferro e eliminação de radicais livres, posteriormente são excretados pela bile (Tapiero; Townsend; Tew, 2003; Tavassoli; Kishimoto; Kataoka, 1986).

Quando os íons de Cu se excedem, sobrecarregam esses mecanismos homeostáticos e por conveniência biológica, são acumulados nos hepatócitos e ligantes proteicos não usuais, particularmente as hemoglobinas dos eritrócitos, gerando estresse oxidativo, dano e morte celular, consequentemente desenvolvimento de anemia, hemoglobinúria e icterícia causada pela destruição dos glóbulos vermelhos (Laloti et al., 2009; Linder; Hazegh-Azam, 1996; Thompson, 2018).

As principais causas de hipercupremia incluem: ingestão de soluções à base de sulfato de cobre para manejo de cascos (pedilúvio); consumo de sais minerais, misturas e rações destinadas a outras espécies; consumo de plantas tóxicas, pastagens tratadas com inseticidas, fungicidas ou dejetos de suínos e aves (Câmara et al., 2016; Constable et al., 2021; Franchitto et al., 2008; Miguel et al., 2013), bem como o consumo de bagaço de uva e cama de frango (Giergiel et al., 2019; Oliveira et al., 2015).

O curso clínico, na maioria dos casos, é crônico em ruminantes e não ruminantes (Bandinelli et al., 2013; Constable et al., 2021; Martins et al., 2020), com intoxicações agudas sendo raras, mas documentadas em ovinos, perus e humanos (Giergiel et al., 2019; Franchitto et al., 2008; Ortolani; Antonelli; Sarki, 2004).

Intoxicações agudas geralmente estão associadas a gastroenterocolite, com presença de fezes de coloração azul-esverdeada, fétidas e com muco; apatia e depressão, evoluindo para óbito dentro de 6 até 3 dias após o início dos sintomas (Almeida et al., 2013; Machado et al.,

2023; Thompson, 2018). As enzimas hepáticas GGT e AST podem estar discretamente aumentadas, elevadas ou normais (Constable et al., 2021; Ortolani; Antonelli; Sarki, 2004).

Em casos crônicos, presume-se que a toxicidade está relacionada à concentração intracelular, afetando principalmente eritrócitos e hepatócitos (Laloti et al., 2009). Os sinais clínicos incluem dor abdominal, anorexia, apatia intensa, ataxia, icterícia e hemoglobinúria (Constable et al., 2021).

O diagnóstico é estabelecido com base em dados epidemiológicos, sinais clínicos, níveis séricos de cobre e alterações em enzimas hepáticas ou renais (Almeida et al., 2013; Machado; Riet-Correa, 2023). Descartar outras enfermidades com sintomas semelhantes é crucial (Constable et al., 2021; Ortolani, Antonelli, Sarki, 2004), pois várias condições, como Babesiose, Anemia infecciosa equina, Leptospirose, intoxicação por plantas hepatotóxicas (exemplo do gênero *Crotalaria*), intoxicação por nitrato e nitrito, podem apresentar manifestações clínicas semelhantes (Constable et al., 2021; Thompson, 2018).

Como parte do tratamento são indicados quelantes de cobre, pois atuam como princípios ativos antagonistas do cobre, como o tetramolibdato (50 – 100 mg/animal, 2 aplicações/semana/VO), molibdato de amônio (100 mg/animal em 1 g de sulfato de sódio anidro, SID, VO), molibdato de sódio (3g/animal, SID, VO), e tiosulfato de sódio (5g/animal, SID, VO); correções dos distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-básico, analgesia, e em alguns casos transfusão sanguínea, devido quadro de hemólise propiciada pelo excesso de Cu (Constable et al., 2021; Gary, 2006; Lawson et al., 2016; López-Alonso; Miranda, 2024; Ortolani et al., 2004; Thompson, 2018).

4. RELATO DE CASOS

Casos 1 e 2

Caso 1: Fêmea, equino, 2,5 anos de idade, Paint Horse, 233 kg, apresentando queixa de anemia recorrente, hiporexia, emagrecimento progressivo, icterícia e urina escura. Caso 2: Macho, equino, inteiro, 2,5 anos de idade, Paint Horse, 275 kg, oriundo da mesma propriedade do Caso 1, e apresentando queixa clínica semelhante, além de desconforto abdominal.

Histórico clínico

O problema foi relatado pelo proprietário com início aproximadamente há um ano, quando os equinos foram colocados em piquetes que recebiam irrigação com dejetos provenientes da granja de suínos presente na propriedade. Outros equídeos na propriedade também apresentaram esporadicamente histórico de anemia e mucosas ictéricas. Suspeitando de Babesiose, foram administradas aplicações intramusculares (IM) de antiparasitários, resultando em uma melhora momentânea, mas os sinais clínicos retornaram acompanhados de desconforto abdominal (Tabela 1). Quando apresentavam sinais de desconforto abdominal os animais recebiam medicações para controle da dor (Tabela 1).

Os animais eram alimentados com dieta composta por ração farelada destinada a equinos e suínos, ambos produzidos na própria propriedade. Além disso, recebiam volumoso *in natura* proveniente do pasto, e tinham à disposição sal mineral específico para equinos. A oferta de água era feita à vontade e provinha de um poço artesiano, além da captação da chuva, sendo armazenada em um tanque.

Tabela 1 - Achados do exame físico inicial e histórico de tratamentos anteriores dos equinos intoxicados cronicamente por cobre (casos 1 e 2).

Nº de Casos	Parâmetros Vitais						TA
	FC (bpm)	FR (mpm)	TR (°C)	TPC	MS	MI	
Caso 1	50	16	37,8	2	ictérica	++	D ¹ , H, S
Caso 2	86	24	37,6	3	ictérica	+-	AINES, D ² , E, H, S

FC – Frequência Cardíaca; FR – Frequência Respiratória; TPC – Tempo de Preenchimento Capilar MS – Mucosas (oral e/ou ocular e/ou vaginal); MI – Motilidade Intestinal; TA – Tratamento anteriores; ++ (Normotílica); +- (Hipomotílica); D¹ – Dipropionato de Imidocarb + Vitamina B12 (IZOOT B12[®]); D² – Dipropionato de Imidocarb (IMIZOL[®]); S – Suplemento alimentar; H – Hepatoprotetor; AINES - Anti-Inflamatório Não Esteroide (flunixin meglumine); E – Antiespasmódico (controle da dor): Dipirona + Escopolamina (BUCOPAM[®] Composto).

Caso 1

No exame físico, os parâmetros vitais (Tabela 1) estavam dentro da normalidade para a espécie, exceto pela presença de taquicardia e icterícia. O animal apresentava-se apático, com escore de condição corporal (ECC) de 1,5/5, áreas de dermatite ao redor dos olhos, focinho e face. Os linfonodos submandibulares estavam reativos, e o animal encontrava-se normohidratado, normotílico e com fezes normais. Além disso, manifestava hiporexia, demonstrando apetite seletivo para volumoso *in natura* e recusa de concentrado. No exame do sistema urinário, foram observados urina de coloração amarronzada, incontinência urinária e focos de dermatite urêmica em região distal e faces médias dos membros pélvicos.

No hemograma (Tabela 2), foi observada anemia normocítica normocrômica com plasma hemolisado e anisocitose. Não foram identificadas alterações leucocitárias, plaquetárias ou hemoparasitas no esfregaço sanguíneo, embora na qPCR (reação em cadeia da polimerase - quantitativo) resultado positivo para *Theileria equi*.

Na análise bioquímica sérica (Tabela 3), foi observado um aumento nos níveis de AST, GGT, globulina, bilirrubina total e indireta, sugerindo uma lesão hepática. Além disso, foi identificada hipoalbuminemia (Tabela 2) e níveis de cobre sérico dentro dos parâmetros de normalidade adotados por este relato (Tabela 4).

Tabela 2 – Principais achados hematimétricos e leucométricos dos equinos intoxicados cronicamente por cobre - exames de admissão (casos 1 e 2):

	Caso 1	Caso 2	Referências (Weiss; Wardrop, 2010)
HE (x10 ⁶ /μL)	3	1,73	6,8 -12,9
HG (g/dL)	6	4,2	11 – 19
VG (%)	16	10	32 - 53
VCM (fL)	53,3	57,8	37 - 59
CHCM (g/dL)	37,5	42	31 - 39
PT (g/dL)	7	8	5,8 – 8,7
LCT (/μL)	7.100	17.000	5.4000 – 14.300
NS (/μL)	4.828	14.620	2.260 – 8.580
FB (mg/dL)	200	200	100 - 4 00

HE – Hemácias; HG – Hemoglobina; VG - Volume Globular; VCM - Volume Corpuscular Médio; CHCM - Concentração de hemoglobina média; PT - Proteína Plasmática Total; FB – Fibrinogênio; LC – Leucócitos; NS - Neutrófilos Segmentados.

Na urinálise, observou-se urina de coloração acastanhada, proteinúria (+++), e sangue oculto (++++), presença de células renais (raras), pélvicas (1 a 3/campo), vesicais (5 a 10/campo), hemácias (raras), bacteriúria (++) e leucócitos (50 a 75/campo).

Como tratamento inicial, fluidoterapia de manutenção com ringer lactato (taxa de 10 mL/kg/h, IV), dipirona (25 mg/kg/ por via intravenosa [IV] SID), omeprazol (4 mg/kg VO/SID) e suplemento alimentar (Hepvet®; 16,8 g VO). No tratamento da hemoparasitose, o animal recebeu Imicarb® (dipropionato de imidocarb; 4,4 mg/kg/IM/SID) e Buscofin® Composto (dipirona e hioscina; 0,3 mg/kg/IV/SID).

Devido à suspeita de intoxicação por cobre, o animal recebeu 0,2g de molibdato de amônio por via oral (dose de 100mg/animal SID) durante 10 dias consecutivos, no entanto, não houve resposta ao tratamento. Durante a permanência no HV, o animal apresentou piora do quadro clínico, manifestando episódios de decúbito lateral, com formação de escaras, e dificuldade para se levantar, taquipneia, taquicardia e ao hemograma complementar, leucocitose (17.600/ μ L) por neutrofilia (11.264/ μ L) e hiperfibrinogenemia (1000,00 mg/dL).

Com a piora clínica, o animal veio à óbito 30 dias após o internamento. Posteriormente, foi encaminhado ao serviço de Patologia Animal da FMVZ-UNESP – Botucatu, para realização do exame de necropsia. Macroscopicamente, os achados revelavam palidez de mucosas, rins aumentados, fígado de tamanho reduzido, hiperemia da mucosa gástrica e duodenal no terço inicial, além de petéquias multifocais no baço.

Microscopicamente, tecido conjuntivo proliferativo, infiltrado inflamatório neutrofílico e linfocítico, periportal e centrolobular. Além disso, foram observados pigmentos acastanhados em hepatócitos e células epiteliais tubulares renais, hepatite crônica e necrose tubular aguda, acompanhadas por vacuolização citoplasmática e eosinofilia.

Caso 2

Animal demonstrava apatia, hiporexia com apetite seletivo para volumoso *in natura*, escore de condição corporal (ECC) de 1,5/5, pelos opacos e quebradiços, áreas de hiperqueratinização e fotodermatite ao redor dos olhos, focinho, face e dorso na região toracolombar, frequências cardiorrespiratória e TPC elevados (Tabela 1), desidratação de 7,5% com

enofthalmia, icterícia, presença de carrapatos (orelhas, axilas e base cauda); no aparelho digestivo e urinário, respectivamente: fezes ressecadas e escuras, com hipomotilidade e urina enegrecida.

No hemograma (Tabela 2), anemia normocítica normocrômica, com plasma moderadamente ictérico e anisocitose. Além disso, apresentava leucocitose neutrofílica com desvio à esquerda regenerativa. O perfil bioquímico sanguíneo (Tabela 3), enzimas hepáticas aumentadas, hiperbilirrubinemia, sugerindo lesão hepática e hemólise, como também hipoalbuminemia, elevação dos níveis de creatina quinase (CK) e dos níveis cobre séricos, baseado nos parâmetros referenciais adotados por este relato (Tabela 4).

Na urinálise, notou-se urina de coloração enegrecida, turva e ácida (pH 5), presença de proteinúria (+++), bacteriúria (++) e sangue oculto (++++). Devido anemia (Tabela 1), foi realizada a transfusão sanguínea, resultando em melhorias nos dias subsequentes com estabilização do volume globular (VG).

Diante dos resultados dos níveis séricos de cobre, como tratamento foi instituído 1,15 g de molibdato de amônio diluído em 100 mL de solução fisiológica estéril durante 3 dias. Posteriormente, o paciente passou a receber 0,2 g (dose de 100 mg/animal, VO) do mesmo medicamento, por mais 7 dias, sem complicações aparentes. Fluidoterapia de manutenção (50 mL/kg, IV) e reposição (50mL/kg, IV) com ringer lactato, correção dos desequilíbrios hidroeletrólítico, protetor gástrico (omeprazol, 4 mg/kg, VO, SID) e suplemento alimentar (Hepvet®; 16,8 g VO).

Tabela 3 –Bioquímica sérica: principais achados nos exames de admissão dos equinos intoxicados cronicamente por cobre (casos 1 e 2):

Enzimas/Proteínas	Caso 1	Caso 2	Referências (Kaneko; Harvey; Bruss, 2008)
Ureia (mg/dL)	30	31	10 – 24
Creatinina (mg/dL)	0,79	1,2	1,2 – 1,9
AST (UI/L)	1.295	3.937	226 – 366
GGT (UI/L)	102,7	275	4,3 – 13,4
PT (g/dL)	7,3	6,2	5,2 – 7,9
Albumina (g/dL)	1,5	1,8	2,6 – 3,7
Globulina (g/dL)	5,80	4,40	2,62 – 4,04

Bilirrubina total (mg/dL)	2,6	3,9	1 – 2
Bilirrubina indireta (mg/dL)	2,4	3,5	0,2 – 2
CK (UI/L)	1.006	810	2,4 – 23,4

PT – Proteína total; CK – Creatinaquinase.

Após um breve período de estabilidade clínica, o paciente apresentou piora do quadro clínico, com epistaxe, hipertermia (39.5 °C) e apatia. No esfregaço sanguíneo, o animal foi positivo para Theileriose, e recebeu como tratamento Imicarb® (dipropionato de imidocarb; 4,4 mg/kg/IM/SID) e Buscofin® Composto (dipirona e hioscina; 0,3 mg/kg/IV/SID). Com a progressão da piora clínica, o animal desenvolveu encefalopatia hepática, evidenciada por níveis elevados de amônia (88 µmol/L; referência: 7,63 a 63,4 µmol/L µmol/L), apresentando hiper-reatividade, pressão da cabeça (*head pressing*), decúbito e evolução para óbito.

No exame de necropsia, macroscopicamente observou-se presença de ascite, mucosas pálidas, pielonefrite aguda e cistite necrohemorrágica. Microscopicamente, foram observadas necrose hepática, proliferação acentuada de tecido conjuntivo, colestase, infiltrado inflamatório e composto por macrófagos repletos de pigmentos acastanhados em região centrolobular, necrose tubular e alterações nos glomérulos renais.

Tabela 4 – Níveis de cobre (Cu) sérico, hepático e renal dos equinos intoxicados cronicamente (casos 1 e 2):

Cu []	Caso 1	Caso 2	Referência ¹ X̄/Cu (Belli et al., 2021)
Sérico (µmol/L)	16.38	40.16	38.27
Hepático (µmol/g)	37.82	36.64	10.57
Renal (µmol/g)	2.07	0.72	1.78

¹ Estudo (série de casos) de equinos intoxicados cronicamente por cobre.

5. DISCUSSÃO

Os aspectos clínicos-epidemiológicos, os valores séricos, hepáticos e renais e os danos patológicos associados ao excesso de Cu, encontrados nestes casos descritos, estão em acordo com o conhecimento sobre a toxicidade desse metal em animais, destacando a importância em compreender as fontes de exposição e fatores ambientais que podem contribuir para intoxicação.

Entre as espécies, aves e suínos são considerados mais resistentes a intoxicação por Cu e, dentre os ruminantes, os ovinos são animais com maior susceptibilidade a intoxicação, pois a necessidade diária e o limite máximo de tolerância são próximos aos índices tóxicos (Almeida et al., 2013; Roubies; Giadinis; Polizopoulou, 2023; Thompson, 2018), diferentemente dos bovinos, que naturalmente são impactados com a deficiência de Cu e por isso se faz necessário a suplementação nessa espécie (Tokarnia et al., 1999; Suttle, 2010).

Segundo Thompson (2018), bovinos e equinos são animais considerados cobre tolerantes, entretanto, quadros de intoxicação crônica foram relatados em bovinos semiconfinados, suplementados com 50 mg/kg de cobre na matéria seca da dieta (Martins et al., 2020), e em cavalos que se alimentavam de rações com teor de cobre multivariado ou pastagens pulverizadas com defensivos ou dejetos de granja avícola (Belli et al., 2021).

O pluralismo de culturas e o manejo dietético incoerente, correspondem pelas fontes principais de intoxicação por cobre em ovinos, devido ao consumo e oferecimento de misturas mineralizadas ou rações para bovinos (Almeida et al., 2013; Câmara et al., 2016; Roubies; Giadinis; Polizopoulou, 2008), sugerindo similaridade os casos relatos por este trabalho, cuja fonte de intoxicação apontavam advir do consumo de gramíneas fertilizadas com dejetos provenientes da granja suína e rações de espécies diferentes produzidas na propriedade.

Além da dieta, outros fatores preponderantes merecem atenção, pois podem ser associados ao desenvolvimento da hipercupremia tóxica secundária a lesões hepáticas prévias, causadas por plantas hepatotóxicas dos gêneros *Senecio* spp. e *Brachiaria* spp. em pequenos ruminantes (Ilha et al., 2001; Rosa et al. 2016), pelas hepatites virais por Parvovírus Hepatite Equino-EqPV-H (Divers et al., 2018). ou mediante a fator genético em raros casos, porém relatadas em cães da raça Bedlington terriers (Fieten et al., 2014) e humanos (Lorincz, 2018), porém desconhecido em equinos.

Os equinos intoxicados por Cu nesse presente estudo, exibiram alterações hemodinâmicas, hepáticas e sinais clínicos importantes, caracterizadas pela apresentação de anemia normocítica normocrômica com anisocitose e plasma moderadamente icterico, hipoalbuminemia ($\bar{X}$:1,65 g/dL), aumento da atividade de enzimas hepáticas AST ($\bar{X}$: 2.616 UI/L), GGT ($\bar{X}$: 188,85 UI/L), bilirrubina total ($\bar{X}$: 3,25 mg/dL) e indireta ($\bar{X}$: 2,95 mg/dL). Ademais, elevação das frequências cardiorrespiratória, desidratação, baixo ECC, hiporexia e apatia, análogos aos dados relatos em outros estudos (Almeida et al., 2013; Belli et al., 2021; Câmara et al., 2016; Fieten et al., 2014; Martins et al., 2020; Roubies; Giadinis; Polizopoulou, 2008).

Outro complicador registrado na forma crônica da intoxicação por cobre, refere-se ao quadro hemolítico intravascular (Takeda; Yukioka; Shimazaki, 2000), potencializada em situações de estresse, multiplicador e excretor de íons de Cu na corrente sanguínea (Bandinell et al., 2013), levando a anemia, presença de corpúsculo de Heinz e hemoglobinúria (Belli et al., 2021; Mazarro et al., 2018). Os mecanismos fisiopatogênicos da hemólise condicionada à hipercupremia, ainda são limitados e pouco descritos (Llanos; Mercer, 2002; Pereira; Hatayde; Faria, 2009).

Contudo, à medida que os efeitos protetores são extintos e os íons de cobre passam a associar-se a hemoglobina das hemácias, proteínas de ligação não convencional, ocorre a inativação enzimática do metabolismo energético e há formação ROS, que promovem a lise das estruturas de membrana dos eritrócitos (Asano; Hokari, 1985; Miguel et al., 2013), propiciando o estadiamento da hepatite e/ou a morte destes animais, secundária a extensão do dano hepático e dos seus metabólicos tóxicos (Almeida et al., 201; Mazarro et al., 2018; Roubies; Giadinis; Polizopoulou, 2008).

Os principais achados macroscópicos dos animais intoxicados e descritos neste estudo foram palidez difusa, ascite, hipertrofia renal, atrofia hepática, petéquias multifocais em baço, hiperemia das mucosas gástrica e duodenal. Microscopicamente, os tecidos hepáticos dos animais revelavam proliferação de tecido conjuntivo, infiltrado inflamatório centrolobular e periportal, pigmentos acastanhados no interior dos hepatócitos e células epiteliais dos túbulos renais e necrose tubular aguda. Tais achados macro e microscópicos, são similares aqueles observados em outros estudos (Belli et al., 2021; Martins et al., 2020; Roubies; Giadinis; Polizopoulou, 2008).

Estudos experimentais avaliando a concentração fisiológica de Cu sérico, hepático e renal em cavalos adultos hígidos são escassos, não padronizados (Cymbaluk; Christensen, 1986; Suttle et al., 1996; Sprayberry, 2014), e restritos na medicina veterinária (López-Alonso; Miranda, 2024). Os níveis médios de Cu sérico ($38.27 \mu\text{mol/L}$), hepático ($10.57 \mu\text{mol/g}$) e renal ($1.78 \mu\text{mol/g}$) de equinos intoxicados por cobre no estudo de Belli et al. (2021), constituíram os índices padrões na avaliação toxicológica dos animais apresentados por este relato.

Quando os índices de Belli et al. (2021) foram comparados aos níveis de Cu encontrado por este relato, constataram-se níveis elevados em tecido hepático dos casos 1 e 2 ($37.82 \mu\text{mol/g}$ e $36.64 \mu\text{mol/g}$, respectivamente), renal no caso 1 ($2.07 \mu\text{mol/g}$) e sérico no caso 2 ($40.16 \mu\text{mol/L}$), que aliados aos histórico clínico e achados laboratoriais desses animais, foi possível diagnóstico do quadro tóxico.

Uma das hipóteses que pode explicar a variação cúprica e níveis de cobre sérico (caso 1) e renal (caso 2) abaixo dos índices de intoxicação adotados nesse trabalho, deve-se aos possíveis erros pré-analíticos da coleta, armazenamento e envio adequado das amostras, base importante para fase analítica para obtenção de um diagnóstico mais assertivo, embora não tenha impactado na caracterização da enfermidade, nestes casos (Cassone, 2024).

O tratamento baseia-se em suporte (reposição hidroeletrólítica, correção ácido-base e controle da dor com analgésicos), em alguns casos necessita-se de transfusão sanguínea (Câmara et al., 2016; Gary, 2006), como foi realizado no caso 2, tendo em vista que animais intoxicados o prognóstico é reservado e geralmente evoluem para a morte (Ortolani; Antonelli; Sarki, 2004; Martins et al., 2020; Roubies; Giadinis; Polizopoulou, 2008), desfecho clínico igual aos casos observados neste estudo.

As manifestações neurológicas secundárias ao acúmulo desordenado de Cu e plantas hepatotóxicas nos animais de produção, são caracterizados por incoordenação motora, perda de equilíbrio, deambulação, opistótono e decúbito, sobretudo causas importantes de insuficiência ou encefalopatia hepática (Almeida et al., 2013; Lorincz, 2018; Miguel et al., 2013; Santos et al., 2008) e geralmente é uma condição comum no estágio crônico da toxicose cúprica (Martins et al., 2020; Miguel et al., 2013).

A constância na elevação das enzimas hepáticas dos animais desse estudo, durante o período de internação chamava atenção, indicando sério dano funcional do órgão. No paciente

2, foi observado manifestações neurológicas (excitação a estímulos sonoros, andar em círculos e pressão da cabeça contra obstáculos) e concentração plasmática de amônia acima dos valores de referência para espécie equina ($88 \mu\text{mol/L}$; referência: 7,63 a $63,4 \mu\text{mol/L}$), caracterizando um quadro de encefalopatia hepática secundária a hipercupremia, análogos aos dados validados pela literatura (Martins et al., 2020; Roubies; Giadinis; Polizopoulou, 2008).

A administração de quelantes de cobre, como o molibdato de amônio (dose de 100 mg/animal) ou o tetratiomolibdato de amônia (50 a 100 mg/animal, 2 vezes/semana ou 3,4 mg/kg, IV, SID, durante 3 dias), pode auxiliar no controle hemolítico (Belli et al., 2021; Constable et al., 2021). O sucesso terapêutico depende de inúmeros fatores, dentre eles, acessibilidade aos quelantes de cobre com mínimas restrições documentais, a identificação precoce, remoção e rastreamento das fontes de intoxicação; e grau de comprometimento hepático (Rosalind, 2017).

6. CONCLUSÃO

Com base no histórico dos animais, achados clínico, laboratoriais, toxicológicos e patológicos, foi possível confirmação de dois casos de intoxicados crônica por cobre em equinos. Grande parte dos distúrbios sistêmicos em equinos, são originários do trato gastrointestinal devido as mudanças nos hábitos alimentares desses animais nas últimas décadas, e embora a intoxicação por cobre seja uma enfermidade incomum nessa espécie a principal fonte de exposição incriminados na toxicose cúprica advém da dieta. Portanto, merece atenção como diagnóstico diferencial, especialmente, nos quadros de anemia hemolíticas, com elevação da atividade enzimática hepática, hemoglobinúria, icterícia e emagrecimento progressivo.

7. REFERÊNCIAS

ALMEIDA, T. L.; BRUM, K. B.; LEMOS, R. A. A.; LEAL, C. R. B.; BORGES, F. A. Doenças de ovinos diagnosticadas no Laboratório de Anatomia Patológica Animal da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (1996-2010). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, p. 21-29,

2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2013000100005> Acesso em: 05 out. 2023.

ASANO, R.; HOKARI, S. The effect of copper on intact cattle erythrocytes. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 8, n. 2, p. 157-164, 1985. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1985.tb00939.x> Acesso em: 18 mar. 2024.

BANDINELLI, M. B.; PAVARINI, S. P.; GOMES, D. C.; BASSUINO, D. M.; WURSTER, F.; WOUTERS, F.; CRUZ, C. E. F.; DRIEMEIER, D. Intoxicação aguda por cobre em ovinos. **Ciência Rural**, v. 43, p. 1862-1865, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-84782013001000021> Acesso em: 06 out. 2023.

BELLI, C. B.; FERNANDES, W. R.; TORRES, L. N.; SUCUPIRA, M. C. A.; SÁ, L. R. M.; MAIORKA, P. C.; NEUENSCHWANDER, H. M.; A. M. C. BARROS; BACCARIN, R. Y. A. Copper toxicity in horses: does it exist? **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 106, p. 103752, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2021.103752> Acesso em: 07 out. 2023.

CÂMARA, A. C. L.; OLINDA, R. G.; DALCIN, L.; GADELHA, I. C. N.; BATISTA, J. S.; SOTO-BLANCO, B. Intoxicação cúprica acumulativa em ovinos no Nordeste brasileiro. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 44, p. 1-6, 2016. Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=289043698011> Acesso em: 06 out. 2023.

CASSONE, L. Diagnostic Pathology of Equine Toxicoses. **Veterinary Clinics: Equine Practice**, v. 40, n. 1, p. 11-27, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2023.10.005> Acesso em: 10 dez. 2023.

CONSTABLE, P. D.; HINCHCLIFF, K. W.; DONE, S. H.; GRÜNBERG, W. Doenças sistêmicas e de múltiplos órgãos. In: CONSTABLE, P. D.; HINCHCLIFF, K. W.; DONE, S. H.; GRÜNBERG, W. **Clínica Veterinária – Um tratado de Doenças de Bovinos, Ovinos, Suínos e Caprinos**. 11^a. ed. v. 2. Rio de Janeiro, SP: Guanabara Koogan, 2021. p. 2272-2288. E-book.

CYMBALUK, N. F.; CHRISTENSEN, D. A. Copper, zinc and manganese concentrations in equine liver, kidney and plasma. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 27, n. 5, p. 206, 1986.

DIVERS, T. J.; TENNANT, B. C.; KUMAR, A.; MCDONOUGH, S.; CULLEN, J.; BHUVA, N.; JAIN, K.; CHAUHAN, L. S.; SCHEEL, T. K.H.; LIPKIN, W. I.; LAVERACK, M.;

TRIVEDI, S.; SRINIVASA, S.; BEARD, L.; RICE, M. C.; BURBELO, P. D.; RENSHAW, R. W.; DUBOVI, E.; KAPOOR, A. New parvovirus associated with serum hepatitis in horses after inoculation of common biological product. **Emerging infectious diseases**, v. 24, n. 2, p. 303, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3201/eid2402.171031> Acesso em: 13 dez. 2023.

FIETEN, H.; PENNING, L. C.; LEEGWATER, P. A. J.; ROTHUIZEN, J. New canine models of copper toxicosis: diagnosis, treatment, and genetics. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1314, n. 1, p. 42-48, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/nyas.12442> Acesso em: 12 out. 2023.

FRANCHITTO, N.; GANDIA-MAILLY, P.; GEORGES, B.; GALINIER, A.; TELMON, N.; DUCASSÉ, J. L.; ROUGE, D. Acute copper sulphate poisoning: a case report and literature review. **Resuscitation**, v. 78, n. 1, p. 92-96, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2008.02.017> Acesso em: 12 dez. 2023.

GARY, P. C. Doenças dos sistemas hematopoiético e hemolinfático. In: SMITH, B. P. **Medicina Interna de Grandes Animais**. 3ª. ed. Barueri, SP: Manole, p. 1039-1083, 2006.

GIERGIEL, M.; DURKALEC, M. M.; NAWROCKA, A.; SELL, B.; STOLARSKA, I.; POSYNIK, A. Ingestion of bedding material as a cause of acute copper sulfate poisoning in turkey poults. **Poultry Science**, v. 98, n. 2, p. 707-711, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3382/ps/pey430> Acesso em: 13 dez. 2023.

HOFFMANN, G. Copper-associated liver diseases. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 39, n. 3, p. 489-511, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2009.02.001> Acesso em: 10 dez. 2023.

ILHA, M. R. S.; LORETTI, A. P.; BARROS, S. S.; BARROS, C. S. L. Intoxicação espontânea por *Senecio brasiliensis* (Asteraceae) em ovinos no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 21, n. 3, p. 123–138, jul. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2001000300005> Acesso em: 20 mar. 2024.

KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. Clinical biochemistry of domestic animals. 6ª. th. Academic Press, 2008. p. 1- 916. E-book. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-370491-7.X0001-3> Acesso em: 6 out. 2023.

LALIOTI, V.; MURUAIS, G.; TSUCHIYA, Y.; PULIDO, D.; SANDOVAL, I.V. Molecular mechanisms of copper homeostasis. **Frontiers in Bioscience-Landmark**, v. 14, n. 13, p. 4878-4903, 2009.

LAWSON, M. K.; VALKO, M.; CRONIN, M. T. D.; JOMOVÁ, K. Chelators in iron and copper toxicity. **Current Pharmacology Reports**, v. 2, p. 271-280, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40495-016-0068-8> Acesso em: 8 de nov. 2023.

LINDER, M. C.; HAZEGH-AZAM, M. Copper biochemistry and molecular biology. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 63, n. 5, p. S797-S811, 1996. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ajcn/63.5.797> Acesso em: 09 nov. 2023.

LLANOS, R. M.; MERCER, J. F. B. The molecular basis of copper homeostasis copper-related disorders. **DNA and Cell Biology**, v. 21, n. 4, p. 259-270, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/104454902753759681>. Acesso em: 16 nov. 2023.

LÓPEZ-ALONSO, M.; MIRANDA, M. Copper supplementation, a challenge in cattle. **Animals**, v. 10, n. 10, p. 1890, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ani10101890> Acesso em: 20 mar. 2024.

LORINCZ, M. T. Wilson disease and related copper disorders. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 147, p. 279-292, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63233-3.00018-X> Acesso em: 4 nov. 2023.

MACHADO, M.; RIET-CORREA, F. Intoxicação por cobre. *In*: RIET-CORREA, F.; SCHILD, A. L.; LEMOS, R.; BORGES, J. R.; MENDONÇA, F. S.; MACHADO, M. **Doenças de ruminantes e equídeos**. 4ª. ed. v. 2. São Paulo, SP: MedVet, 2023. p. 44 - 48.

MARTINS, K. P. F.; PADILHA, V. H. T.; DAMASCENO, T. K.; SOUZA, M. A.; SILVA, E. M. S.; RIBEIRO, M.; PEREIRA, A. H. B.; COLODEL, E. M. Chronic copper poisoning in beef cattle in the state of Mato Grosso, Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 40, p. 651-661, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-6526> Acesso em: 5 nov. 2023.

MAZARO, R. D.; LUZ, F.S.; HERBICHI, A. P.; PAZ, M. C.; FIGHERA, R. A. Crise hemolítica em um cão com hepatite crônica associada ao cobre. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 47, n. 1, p. 472, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.22456/1679-9216.97546> Acesso em: 16 nov. 2023.

MENDONÇA, F. S.; CAMARGO, L. M.; FREITAS, S. H.; DÓRIA, R. G. S.; BARATELLA-EVÊNCIO, L.; EVÊNCIO NETO, J. Aspectos clínicos e Patológicos de um surto de fotossensibilização hepatógena em ovinos pela ingestão de *Brachiaria decumbens* (Gramineae) no município de Cuiabá, Mato Grosso. **Ciência Animal Brasileira**, Brazilian Animal Science, Goiânia, V. 9, n. 4, p. 1034–1041, 2008. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/vet/article/view/525> Acesso em: 21 nov. 2023.

MIGUEL, M. P.; SOUZA, M.A.; CUNHA, P. H. J.; COSTA, G.L.; ABUD, L.J. Intoxicação crônica por cobre em ovinos: conduta para o diagnóstico conclusivo. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 65, p. 364-368, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-09352013000200010> Acesso em: 18 nov. 2023.

OLIVEIRA, R. M.; MELLO, L. S. C.; CRUZ, R. A. S.; GUIMARÃES, L. L.; OLIVEIRA, L. G. S.; LORENZETT, M. P. L.; SAULO, P. P.; DRIEMEIER, D. Intoxicação crônica por cobre em ovinos alimentados com bagaço de uva. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 43, n. 1, p. 108, 2015. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/actavet/43-suple-1/043-s1.htm> Acesso em: 2 dez. 2023.

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

PEREIRA, W. A. B.; HATAYDE, M. R.; FARIA, J. L. M. Microscopia eletrônica de varredura de eritrócitos de ovinos submetidos à intoxicação cúprica acumulativa. **Ciência Animal Brasileira/Brazilian Animal Science**, p. 348-353, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.5216/cab.v1i0.7799> Acesso em: 16 de mar. 2024.

ROSA, F. B.; RUBIN, M. I. B.; MARTINS, T. B.; GOMES, D. C.; LEMOS, R. A. A.; MASSENA, M. D. B.; MARQUES, G. M.; BARROS, C. S. L. Hepatogenous chronic copper toxicosis associated with grazing *Brachiaria decumbens* in a goat. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, 9 (3), p. 113 - 117 2016. Disponível em: <https://bjvp.org.br/vol-9-n-3-november-2016/> Acesso em: 20 mar. 2024.

ROSALIND, D. Chapter 14 - Metals, *In*: ROSALIND D. **Veterinary Toxicology for Australia and New Zealand**, Elsevier, 2017. p. 233-253.

ROUBIES, N.; GIADINIS, N. D.; POLIZOPOULOU, S. A. A retrospective study of chronic copper poisoning in 79 sheep flocks in Greece (1987–2007). **Journal of Veterinary**

Pharmacology and Therapeutics, v. 31, n. 2, p. 181-183, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2007.00933.x> Acesso em: 3 dez. 2023.

SANTOS, J. C. A.; RIET-CORREA, F.; SIMÕES, S.V.D.; BARROS, C. S. L. Patogênese, sinais clínicos e patologia das doenças causadas por plantas hepatotóxicas em ruminantes e equinos no Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 28, p. 1-14, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2008000100001> Acesso em: 18 mar. 2024.

SPRAYBERRY, K. A.; ROBINSON, N. E. Robinson's current therapy in equine medicine. **Elsevier Health Sciences**, 2014.

SUTTLE, F. N.; SMALL, J. N. W.; COLLINS, E. A.; MASON, D. K.; WATKINS, K. L. Serum and hepatic copper concentrations used to define normal, marginal and deficient copper in horses. **Equine Veterinary Journal**, v.28, n.6, p.497-499, 1996. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1996.tb01624.x> Acesso em: 4 out. 2023.

SUTTLE, N. Mineral nutrition of livestock. 4th ed. CABI: Wallingford, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1079/9781789240924.0011> Acesso em: 10 mar. 2024.

TAKEDA, T.; YUKIOKA, T.; SHIMAZAKI, S. Cupric sulfate intoxication with rhabdomyolysis, treated with chelating agents and blood purification. **Internal Medicine**, v. 39, n. 3, p. 253-255, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.39.253> Acesso em: 10 out. 2023.

TAPIERO, H.; TOWNSEND, D. M.; TEW, K. D. Trace elements in human physiology and pathology. Copper. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 57, n. 9, p. 386-398, 2003. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0753-3322\(03\)00012-X](https://doi.org/10.1016/S0753-3322(03)00012-X) Acesso em: 5 out. 2023.

TAVASSOLI, M.; KISHIMOTO, T.; KATAOKA, M. Liver endothelium mediates the hepatocyte's uptake of ceruloplasmin. **The Journal of Cell Biology**, v. 102, n. 4, p. 1298-1303, 1986. Disponível em: <https://doi.org/10.1083/jcb.102.4.1298> Acesso em: 14 dez. 2023.

THOMPSON, L. J. Chapter 26 – Copper. In: GUPTA, R. C. **Veterinary Toxicology: basic and clinical principles**. 3ª. ed. Elsevier Academic Press, 2018. p.425-427.

TIAN, Z.; JIANG, S.; ZHOU, J.; ZHANG, W. Copper homeostasis and cuproptosis in mitochondria. **Life Sciences**, p. 122223, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122223> Acesso em: 7 dez. 2023.

TOKARNIA, C. H.; DÓBEREINER, J.; MORAES, S. S.; PEIXOTO, P.V. 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. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-736X1999000200001> Acesso em: 17 mar. 2024.

VÁSQUEZ, E. F. A.; HERRERA, A. D. P. N.; SANTIAGO, G. S. Interação cobre, molibdênio e enxofre em ruminantes. **Ciência Rural**, v. 31, p. 1101-1106, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-84782001000600030> Acesso em: 16 mar. 2024.

WEISS, D.J.; WARDROP, K.J. (Eds). **Schalm's veterinary hematology**. 6th. Ames: Wiley-Blackwell, 2010. 1176p. E-book.

AVALIAÇÃO DOS RESIDENTES

ANO: 2024

NOME DO RESIDENTE: Kaique Pires Moura da Silva

DEPARTAMENTO: CLÍNICA VETERINÁRIA

ÁREA: Clínica de Grandes Animais

PRECEPTOR: Prof(a). Dr(a). Jose Paes de Oliveira Filho

I – AVALIAÇÃO:

Nota das atividades realizadas no período e a entrevista (NA)	8,5
Nota do trabalho de conclusão (monografia) (NTC)	8,3
Nota do desempenho durante as atividades de Residência, emitida pelo Preceptor (ND)	8,6
Média = $\frac{(NA \times 1) + (NTC \times 1) + (ND \times 1)}{3}$	8,5

Botucatu, 27/02/2024

Prof(a). Dr(a). José Paes de Oliveira Filho

Prof(a). Dr(a). Rogério Martins Amorim

Prof(a). Dr(a). Wanderson Adriano Biscola

Pereira

