

RAQUEL FEITOSA DE ALBUQUERQUE

**PARALISIA LARÍNGEA (DOENÇA DO RONCO) SECUNDÁRIA A DEFICIÊNCIA
DE COBRE EM CAPRINOS**

RECIFE

2015

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓSGRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA VETERINÁRIA

RAQUEL FEITOSA DE ALBQUERQUE

**PARALISIA LARÍNGEA (DOENÇA DO RONCO) SECUNDÁRIA A DEFICIÊNCIA
DE COBRE EM CAPRINOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinária do Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciência Veterinária.

Orientador:

Prof. Dr. Fábio de Souza Mendonça

RECIFE

2015

FICHA CATALOGRÁFICA

S725c Albuquerque, Raquel Feitosa de.
Paralisia laríngea (Doença do Ronco) secundária a deficiência
de cobre em caprinos / Raquel Feitosa
de Albuquerque. - Recife, 2015.
96 f. : il.

Orientador(a): Fábio de Souza Mendonça.
Dissertação (mestrado em Ciência Veterinária) –
Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento
de Medicina Veterinária, Recife, 2015.
Inclui referências e apêndices.

1. Degeneração Walleriana. 2. Atrofia muscular.
3. Paralisia laríngea. I. Mendonça, Fábio de Souza. II. Título

CDD 636.089

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA VETERINÁRIA**

**PARALISIA LARÍNGEA (DOENÇA DO RONCO) SECUNDÁRIA A DEFICIÊNCIA
DE COBRE EM CAPRINOS**

Dissertação de Mestrado elaborada por

RAQUEL FEITOSA DE ALBUQUERQUE

Aprovada em 26 de agosto de 2015

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fábio de Souza Mendonça

Orientador e Presidente da Banca
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Prof. Dr. Fabrício Bezerra de Sá

Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Prof. Dr. Huber Rizzo

Departamento de Medicina Veterinária
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Dr. Cristiano Rocha de Aguiar Filho

Médico Veterinário
Secretaria de Defesa Agropecuária do Estado da Paraíba

DEDICATÓRIA

À Deus, pela força, fé e esperança; e por existir, pensar e sentir.

Ao meu filho, Pedro, por tornar minha vida mais feliz, doce e completa.

Aos meus pais, Eveline e Frederico, por seu zelo, carinho e amor.

À minha irmã, por ser a mais verdadeira amiga e a melhor médica veterinária.

À minha família pela força, presença e união constante.

Aos amigos, pelos momentos divertidos.

Aos meus professores, por todas as lições e aprendizados.

Aos animais, pelo amor e inspiração.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, pois sem ele não estaríamos aqui. Por ter me dado à chance de ser quem sou e por essa dádiva de amar os animais. Por me dar forças para acreditar nas minhas escolhas, a ser forte nos momentos de fraquezas e a ser uma pessoa melhor a cada dia.

Ao meu filho, Pedro de Albuquerque, pela sua existência na minha vida e por ter me dado mais razões para viver.

À minha mãe Eveline Maria Feitoza, sempre muito dedicada, paciente e amorosa. Ao meu pai Frederico Beltrão, que apesar da distância sempre me acalentou quando precisei e também pela possibilidade de ajudar sempre e na realização de muitas etapas da minha vida.

À minha irmã Maria Clara Feitosa, por ser um exemplo de vida e por ser a melhor veterinária do mundo. Aos meus irmãos de criação, João Victor Valença e Francisco Valença (*in memmorian*), por terem sido os irmãos homens que tanto quis na vida e pelos momentos inesquecíveis e lições de vida.

À minha família, em especial à Maria do Carmelo Vieira, Maria da Conceição Vieira, Maria do Socorro Vieira e Maria das Graças Vieira, Clarice Vieira (*In memorian*) e José do Patrocínio Vieira (*In memorian*).

Um agradecimento especial ao professor Joaquim Evêncio, professor da UFRPE, pelas palavras sábias e confiança.

Ao meu orientador professor Fábio Mendonça, pelas oportunidades de aprendizado, experiências científicas, aventuras e amizade.

Um agradecimento especial ao professor Fabrício de Sá, da UFRPE, por ser um dos homens mais inteligentes e prestativos que já conheci e por sempre trocar conhecimentos e palavras de incentivo.

Aos professores Valdomiro da Silva e Clístenes Nascimento pela atenção e ajuda para realização das etapas iniciais deste trabalho.

À todos os professores do Curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE).

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinária, pelas experiências e conhecimentos.

Aos funcionários que fazem a secretaria do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal da UFRPE.

À Maria Edna Gomes, técnica do laboratório de Histologia da UFRPE pelos conhecimentos e ajudas durante esses seis anos trabalhando neste laboratório.

Meus sinceros agradecimentos aos ao Prof. Franklin Riet-Correa, da Universidade Federal de Campina Grande, por ser um exemplar patologista veterinário.

Ao doutorando da UFRPE João Paulo Silva e ao antes aluno e atualmente professor da Universidade Federal de Sergipe, Airon Silva, por ajudarem em uma etapa deste trabalho.

Aos meus amigos queridos que também fazem ou fizeram parte do grupo de Histologia da UFRPE: Thaís Heloise da Silva, Wanessa Noadya, Jéssica de Lima, Danielle Dutra, Cyro de Andrade e Bárbara Nogueira. Muito obrigada pelos momentos de ajuda nos trabalhos, pelas risadas, pelos almoços, pelos ensinamentos, por tudo durante essa trajetória.

Meus agradecimentos também aos atuais e antigos colegas do grupo de pesquisa Laboratório de Diagnóstico Animal: Cristiano Aguiar José Monteiro, Luiz Bezerra, Samuel Salgado, Dayane Dias e Valdir Morais. Obrigada pelo apoio, ajuda e colaboração em muito do que foi desenvolvido no nosso grupo.

Meus sinceros agradecimentos também aos produtores rurais que conheci até aqui: João Monteiro, José Neves e Adalto Duarte, e aos muitos outros que estiveram presentes nos desenvolvimentos dos muitos trabalhos do nosso grupo de pesquisa e pelos acolhimentos em suas residências. De fato, se não fossem vocês eu e muitos outros não teríamos os objetivos fundamentais para ter tanta satisfação em trabalhar.

À Universidade Federal Rural de Pernambuco que foi e é ferramenta promotora de realização de sonhos e para muitas pessoas que fazem ou fizeram parte dela.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Obrigada.

“Confesso que, na minha experiência de ser humano, nunca me encontrei com a vida sob a forma de batidas de coração ou ondas cerebrais. A vida humana não se define biologicamente. Permanecemos humanos enquanto existe em nós a esperança da beleza e da alegria. Morta a possibilidade de sentir alegria ou gozar a beleza, o corpo se transforma numa casca de cigarra vazia.”

(Rubem Alves)

RESUMO

A deficiência de Cu é talvez a segunda mais importante deficiência mineral em animais de produção. Os principais sinais clínicos da doença são anemia, degeneração neuronal, perda de força e despigmentação de lã e pelos. No Brasil, é suspeito que a enfermidade tenha influência no desenvolvimento de uma doença obscura, denominada “ronco” ou “rugido”, em bovinos adultos, tendo como a principal característica respiração ruidosa quando são forçados a se movimentar. Em pequenos ruminantes a deficiência de cobre recebe a denominação de Ataxia Enzoótica que se caracteriza por desmielinização do Sistema Nervoso Central e resulta principalmente em paresia progressiva em animais a partir de 180 dias de vida. Doenças neurodegenerativas associadas à deficiência crônica de cobre em caprinos adultos não tem sido relatadas na literatura. O objetivo deste estudo foi elucidar a etiologia de uma síndrome neurológica caracterizada principalmente por ruído respiratório em caprinos com sinais clínicos de deficiência de cobre. Os principais sinais clínicos consistiram em apatia, anorexia, emaciação, palidez das membranas mucosas, descarga nasal mucosa, dispneia, acromotriquia severa, alopecia difusa, ataxia, anemia e respiração ruidosa. Quando os caprinos eram forçados a se movimentar o ruído respiratório aumentava. Em um rebanho com 194 caprinos Toggenburg, 10 adultos com sinais clínicos de deficiência de cobre foram removidos do rebanho e distribuídos em dois grupos: Grupo 1 – formado por quatro fêmeas e um macho com respiração ruidosa; Grupo 2 – formado por quatro fêmeas e um macho sem respiração ruidosa. Um Grupo 3, utilizado como controle, era formado por cinco caprinos adultos de outro rebanho sem sinais clínicos da doença. A média das concentrações séricas de cobre foram $1,36 \pm 0,39 \mu\text{mol/L}$ no Grupo 1; $8,15 \pm 1,17 \mu\text{mol/L}$ no Grupo 2; e $11,3 \pm 2,21 \mu\text{mol/L}$ no Grupo 3. As médias das concentrações séricas de ferro foram $42,3 \pm 14,2 \mu\text{mol/L}$ no Grupo 1; $39,1 \mu\text{mol/L}$ no Grupo 2; e $20,6 \mu\text{mol/L}$ no Grupo 3. As principais lesões histopatológicas nos caprinos do Grupo 1 foram degeneração axonal nos nervos laríngeos recorrentes e atrofia dos músculos das pregas vocais, músculos cricoaritenóideos dorsais e músculos cricotireóideos direito e esquerdo. Conclui-se que o “ronco” é decorrente da degeneração axonal dos nervos laríngeos recorrentes, a qual é associada à deficiência crônica de cobre.

Palavras-chave: sistema nervoso, deficiência mineral, laringe, atrofia, degeneração axonal, ruminantes.

ABSTRACT

The lack of Cu and may be the second most important shortages in mineral production animals. The main clinical signs of disease are anemia, neuronal degeneration, loss of strength and depigmentation of wool and those. In Brazil, it is suspected that the disease has influence in the development of an obscure disease called " rumble " or " growl " in adult cattle as having a major feature grunting when they are forced to move. In small ruminants a shortage of copper is called Enzootic Ataxia, which is characterized by demyelination of the central nervous system and result mainly in progressive paresis in animals starting in 180 days of life. Neurodegenerative diseases associated with chronic copper deficiency in adults goats have not been yet reported in the literature. The aim of this study was to elucidate the etiology of a neurological syndrome characterized mainly by noise breathing in adult goats with clinical signs of copper deficiency. Main clinical signs consisted in apathy, anorexia, emaciation, paleness of mucous membranes, mucus nasal discharge, dyspnea, severe achromotrichia, diffuse alopecia, ataxia, anemia, and noisy breathing. When goats were forced to move the noise increased. In a herd of 194 Toggenburg goats, ten adult goats with clinical signs of copper deficiency were removed from the herd and distributed in two groups: Group 1 - formed by four nannies and one buck with noisy breathing; and Group 2 - formed by four nannies and one buck without noisy breathing. Group 3, used as control, was formed by five adult goats from another flock without any clinical signs of disease. Mean serum concentrations of copper were $1.36 \pm 0.39 \mu\text{mol/L}$ in group 1, $8.15 \pm 1.17 \mu\text{mol/L}$ in group 2, and $11.3 \pm 2.21 \mu\text{mol/L}$ in group 3. Mean Fe serum concentrations were $42.3 \pm 14.2 \mu\text{mol/L}$ in group 1, $39.1 \mu\text{mol/L}$ in group 2, and $20.6 \mu\text{mol/L}$ in group 3. The main histopathological lesions in goats from group 1 were axonal degeneration of the recurrent laryngeal nerves and atrophy of the muscles of the vocal cords, dorsal crycoarytenoid muscle and right and left cricothyroid muscles. It is concluded that snoring is due to axonal degeneration of the recurrent laryngeal nerves, which is associated with severe copper deficiency.

Keywords: nervous system, mineral deficiency, larynx, atrophy, axonal degeneration ruminants.

LISTA DE FIGURAS

- Figura. 1. Aspectos clínicos de deficiência de cobre em caprinos. (A) e (B) Caprino do Grupo 1 com acromotriquia e paralisia laríngea, evidenciada por manter a boca aberta decorrente da dispnéia inspiratória. (C) Caprinos adultos do Grupo 2 exibindo acromotriquia. (D) e (E) Ataxia neonatal em cabritos. Pág. 86
- Figura. 2. Laringe de caprino hígido e lesões macroscópicas de doença do "ronco" secundária a deficiência de cobre em caprinos (fixado em formalina). (A) Aspecto macroscópico da vista caudal das pregas vocais de um caprino normal. (B) Aspecto macroscópico da vista caudal das pregas vocais de um caprino com paralisia laríngea apresentando severa atrofia. (C) Palidez dos músculos cricoaritenóideos dorsais (setas vermelhas) e (D) cricotireóideo esquerdo (seta vermelha). Pág. 87
- Figura. 3. Doença do "ronco" secundária a deficiência de cobre em caprinos. (A) Fotomicrografia dos músculos cricoaritenóideos dorsais com miofibrilas com eosinofilia aumentada, infiltrado inflamatório mononuclear significativo e intensa substituição de fibras musculares por tecido conectivo. Hematoxilina-Eosina. (B) Fotomicrografia de linfonodos mesentéricos com severa depleção linfóide, caracterizada por diminuição no número e tamanho de folículos com pouco ou nenhum centro germinativo. Hematoxilina-Eosina. (C) Fotomicrografia de neurônios do gânglio cervical cranial apresentando coloração irregular da substância de Nissl e neurônios vermelhos, com núcleos marginais e picnóticos. Hematoxilina-Eosina. (D) Fotomicrografia do nervo laríngeo recorrente com degeneração axonal, caracterizada por tumefação das camadas de mielina e presença de vacúolos em corrente contendo debris axonais. Hematoxilina-Eosina. Pág. 88
- Figura. 4. Ataxia Enzoótica tardia secundária a deficiência de cobre em cabrito. (A) Gânglio cervical cranial com gliose e neurônios Pág. 89

apresentando cromatólise central. (C) Substância branca da medula espinhal apresentando axônios com degeneração Walleriana, caracterizada por vacúolos em corrente, contendo debris celulares e macrófagos. Hematoxilina-Eosina.

LISTA DE QUADROS

- Tabela 1. Média e desvio padrão das variáveis hematológicas e proteína plasmática total de caprinos com deficiência de cobre. Grupo 1, caprinos com paralisia laríngea; Grupo 2, caprinos sem paralisia laríngea; Grupo 3, grupo controle. Pág. 79
- Tabela 2. Média e desvio padrão da concentração de Cu, Fe, Mo e Zn em caprinos com sinais clínicos de deficiência de cobre. Grupo 1, com paralisia laríngea e Grupo 2, sem paralisia laríngea. Grupo 3, grupo controle com animais de outro rebanho. Pág. 80
- Tabela 3. Média e desvio padrão das concentrações de Cu, Zn, Mo e Fe na forragem ingerida pelos caprinos com sinais clínicos de deficiência de cobre. Pág. 82

LISTA DE ABREVIATURAS

Ar	Arsênio
Bo	Boro
Ca	Cálcio
Pb	Chumbo
Cl	Cloro
Co	Cobalto
Cu	Cobre
S	Enxofre
Sn	Estanho
Fe	Ferro
F	Fluor
P	Fósforo
I	Iodo
Li	Lítio
Mg	Magnésio
Mn	Manganês
MS	Matéria seca
Mo	Molibdênio
Ni	Níquel
K	Potássio
Se	Selênio
Si	Silício
Na	Sódio
Vn	Vanádio
Zn	Zinco
EDTA	anticoagulante etilenodiaminotetracetato de sódio
HE	Hematoxilina e Eosina
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
PTH	Paratormônio
MMA	Ácido Metilmalônico

DNA	Ácido Desoxirribonucleico
FA	Fosfatase Alcalina
NRC	National Research Council
T3	Triiodotirona
T4	Tiroxina
TSH	Hormônio Tireoestimulante
RNA	Ribonuclease
DMN	Distrofia Muscular Nutricional
AE	Ataxia Enzoótica
CuSOD	Cobre-superóxido-dismutase
CuZnSOD	Cobre-zinco-superóxido-dismutase
AE	Ataxia Enzoótica
Ar	Arsênio
Bo	Boro
Ca	Cálcio
Cl	Cloro
Co	Cobalto
Cu	Cobre
CuSOD	Cobre-superóxido-dismutase
CuZnSOD	Cobre-zinco-superóxido-dismutase
DMN	Distrofia Muscular Nutricional
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EDTA	anticoagulante etilenodiaminotetracetato de sódio
F	Fluor
FA	Fosfatase Alcalina
Fe	Ferro
HE	Hematoxilina e Eosina
I	Iodo
K	Potássio
Li	Lítio
Mg	Magnésio
MMA	Ácido Metilmalônico
Mn	Manganês

Mo	Molibdênio
MS	Matéria seca
Na	Sódio
Ni	Níquel
NRC	National Research Council
P	Fósforo
Pb	Chumbo
PTH	Paratormônio
RNA	Ribonuclease
S	Enxofre
Se	Selênio
Si	Silício
Sn	Estanho
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
T3	Triiodotirona
T4	Tiroxina
TSH	Hormônio Tireoestimulante
Vn	Vanádio
Zn	Zinco

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcento
%v/v	Percentual de volume
μL	Microlitro
μmol/L	Micromol por litro
fL	Fentolitro
g/dL	Gramas por decilitro
mg/dl	Miligramas por decilitro
mg/kg	Miligramas por quilo
mL	Mililitro
mm	Milímetro
N	Normalidade
°C	Centígrado
ppm	Partes por milhão
rpm	Rotações por minuto
U/l	Unidades por litro

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	19
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	21
2.1 MINERAIS E SUA IMPORTÂNCIA NA NUTRIÇÃO DE RUMINANTES.....	21
2.2 DEFICIÊNCIAS MINERAIS EM ANIMAIS DE PRODUÇÃO NO BRASIL ..	23
2.3 DEFICIÊNCIAS MINERAIS EM PEQUENOS RUMINANTES NA REGIÃO	
NORDESTE.....	25
2.3.1 Deficiências de Fósforo e Cálcio	25
2.3.2 Deficiência de Cobalto	31
2.3.3 Deficiência de Iodo	34
2.3.4 Deficiência de Zinco	36
2.3.5 Deficiência de Selênio	37
2.3.6 Deficiência de Cobre	40
3. DIAGNÓSTICO DAS DEFICIÊNCIAS MINERAIS EM PEQUENOS	
RUMINANTES.....	48
4. LARINGE.....	49
4.1 ANATOMIA	49
4.2 ANATOMIA FUNCIONAL	53
4.3 HISTOLOGIA	54
4.4 DOENÇAS ASSOCIADAS	55
4.4.1 PARALISIA LARÍNGEA	56
5. REFERENCIAS	60
6. ARTIGO CIENTÍFICO	75
6.1 PARALISIA LARÍNGEA (DOENÇA DO RONCO) SECUNDÁRIA A DEFICIÊNCIA DE	
COBRE EM CAPRINOS	75
7. ANEXO - NORMAS DA REVISTA.....	91

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

O Brasil possui cerca de 3,3% da população mundial de caprinos e ovinos, sendo que, cerca de 1,6 milhões são caprinos e somente a região Nordeste possui 94% do rebanho nacional, onde Pernambuco é o detentor do segundo maior efetivo (20,5%) (IBGE, 2012; (SEBRAE, 2009; BRASIL, 2010). Apesar do grande número de animais no Estado, ainda se sabe o suficiente sobre as principais doenças que acometem estes animais, principalmente as relacionadas a distúrbios metabólicos e nutricionais. A criação de caprinos no país, vem se expandido e tem sido notório que nos últimos anos, as deficiências minerais estão ligadas a diversos prejuízos econômicos (PEIXOTO et al., 2005).

Em ruminantes, a maioria das deficiências minerais esta associada a regiões específicas, sendo relacionadas às características do solo local. Animais alimentados com pastagens produzidas em solos deficientes e que não recebem suplementação ou se alimentem de pastagem rica em elementos que possam interferir na absorção de outros, possivelmente irão desenvolver sinais clínicos de deficiência de um ou mais minerais (TOKARNIA, 2010)

A deficiência do cobre (Cu) em ruminantes é comum em muitas partes do mundo talvez a segunda maior causa de deficiência mineral, depois do fósforo (MILTIMORE e MASON, 1971). Foi identificada inicialmente em bovinos na Austrália, sendo denominada “Falling Disease” (doença da queda) e caracterizada por mortes súbitas (BENNETS et al., 1948). Casos no Brasil da doença em bovinos puderam caracterizá-la por diarreia persistente e afebril, emaciação, pelagem seca e sem brilho, despigmentação dos pelos, particularmente ao redor dos olhos (ROSENBERGER, 1975; RADOSTITS et al., 2007). Não são observadas lesões características na necropsia, porém a anemia pode estar presente (RADOSTITS et al., 2007). Na microscopia são observadas rarefação e porose do tecido ósseo (ROSENBERGER, 1975) e hemossiderose no baço e linfonodos (TOKARNIA et al., 2010).

Em pequenos ruminantes recebeu a denominação de Ataxia Enzoótica, sendo caracterizada por desmielinização do Sistema Nervoso Central (SNC), acarretando principalmente paralisia dos membros posteriores (BREWER, 1983; ZATTA e FRANK, 2007; SUTTLE, 2010). No Brasil, a deficiência de Cu foi identificada como a causa de surtos da doença em cabritos e cordeiros nos Estados do Piauí, Paraíba e Pernambuco; e em cordeiros, no Rio Grande do Sul e Rio Grande do Norte (TOKARNIA et al., 1966; RIET-CORREA et al., 2001; 2004; SOUSA et al., 2009; SILVA et al., 2014; SANTOS et al., 2006;). Nos Estados do Nordeste do Brasil, torna-se importante estabelecer o diagnóstico das

deficiências minerais em pequenos ruminantes, pois a literatura não apresenta dados suficientes para registro de delineamentos experimentais que sejam capazes de categorizá-las, através de análises de amostras de solo e plantas forrageiras. Ou seja, permitem que sejam definidas doenças nos animais de produção, tanto especificamente para um mineral ou mesmo para o antagonismo por outros elementos (MARQUES, 2010).

A deficiência de Cu provoca em caprinos a Ataxia Enzoótica, além de apatia, perda de peso, pelos opacos e quebradiços, acromotriquia, osteoporose e anemia. Porém, ainda não existe na literatura científica descrição dos aspectos epidemio, clínico e patológicos de paralisia laríngea associada à deficiência crônica de Cu na espécie caprina.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 MINERAIS E SUA IMPORTÂNCIA NA NUTRIÇÃO DE RUMINANTES

Os minerais dividem-se em macrominerais e microminerais. Os macrominerais representam o grande arcabouço funcional do organismo, participando da constituição de estruturas ósseas, manutenção de líquidos corporais, função tampão, dentre outras. Podem ser divididos em elementos constituintes e elementos inorgânicos. Os microminerais são estruturas chaves do metabolismo, em especial de várias enzimas, coenzimas, cofatores, metaloproteínas e um hormônio, a tiroxina. Também denominados de elementos traços, em função das baixas concentrações em que são encontrados no organismo animal, dividem-se em três categorias: essenciais, ocasionalmente essenciais e tóxicos. Os essenciais são compostos pelo flúor (F), ferro (Fe), zinco (Zn), cobre (Cu), manganês (Mn), iodo (I), cobalto (Co) e selênio (Se). Os ocasionalmente essenciais são compostos pelo boro (B), lítio (Li), níquel (Ni), molibdênio (Mo), cromo (Cr), silício (Si) e vanádio (Vn). Já os tóxicos incluem o alumínio (Al), arsênio (Ar), mercúrio (Hg), cádmio (Cd), chumbo (Pb) dentre outros (ORTOLANI, 2005).

Os minerais nem sempre são encontrados disponíveis em quantidades ideais nos alimentos, sendo assim insuficientes para que o animal tenha uma resposta fisiológica máxima, e, conseqüentemente, se torna necessário suplementá-lo (PEIXOTO et al., 2005; TOKARNIA et al., 2010). Portanto, devem ser adotadas medidas de controle para melhor atender os requerimentos de minerais dos animais que, quando não supridos, desenvolvem alterações metabólicas, diretamente relacionadas ao desempenho produtivo (PEDREIRA e BERCHIELLI, 2006).

A água possui todos os minerais essenciais, mas não é uma importante fonte destes para os ruminantes. Entretanto, em algumas regiões, pode apresentar teores altos de alguns elementos, que podem interferir na absorção de outros minerais, como é o caso do Ca interferindo na absorção do P e Zn. Casos de deficiência podem ocorrer em função da ingestão de água, que possui elevadas quantidades de Na, sendo um fator que interfere na ingestão de sal mineral, ou seja, reduzindo-a. Fontes de água em locais profundos podem ser ricas em S, fator que irá interferir na absorção de Cu, levando também a deficiência do mineral (JÚNIOR et al., 2013).

Alimentos como plantas forrageiras possuem quantidades variáveis de minerais, sendo dependentes de gênero, espécie, variedade, época do ano, clima, qualidade do solo e estágio maturacional. Nas plantas, o ácido fítico e o ácido oxálico são responsáveis pela interferência na disponibilidade de minerais existentes, sendo encontrados nas membranas celulares celulósicas (HERRICK, 1993). Em regiões tropicais se faz necessário o uso de suplementos minerais para animais, pois nessas regiões as forragens cultivadas podem ser deficientes em vários macros e microelementos minerais (DOMINGUES, 2008).

Animais de fazenda que se alimentam somente de pastagem, consomem dietas insuficientes em minerais em relação às suas necessidades, pois é frequente que as forragens não suprem os níveis desses elementos (JÚNIOR et al., 2013). Quando estas fontes de alimentos apresentam determinados elementos em grandes quantidades, as proporções presentes são desequilibradas entre si. Diversas espécies de forrageiras tropicais não são capazes de suprir as exigências dos ruminantes criados em pastagens (McDOWELL e VALLE, 2000).

Diversos fatores como nível de produção de leite, idade, peso, forma química do elemento mineral, inter-relação com outros nutrientes minerais, ingestão mineral, raça, grupo genético, condição corporal e sexual e adaptação do animal à dieta, interferem diretamente sobre as exigências dietéticas de minerais e sobre sua deposição corpórea, tornando-as difíceis de serem definidas em relação aos nutrientes orgânicos (VÉRAS et al., 2001).

Outros fatores como variações na composição química dos solos também podem ter relação aos níveis minerais exigidos por cada espécie animal de produção (VÉRAS et al., 2001). Ruminantes dependem fundamentalmente da ingestão de alimentos por não serem capazes de produzir minerais (JÚNIOR et al., 2013). O solo também pode ser ingerido por ruminantes, podendo ocorrer de forma acidental ou quando já existem deficiências minerais nos rebanhos, sendo denominada de alotriofagia. A ingestão acidental pode ocorrer quando solos possuem estrutura fraca e drenagem baixa, elevada carga animal ou em estações secas do ano quando as plantas forrageiras possuem crescimento retardado, podendo chegar a até 20% do consumo de matéria seca (McDOWELL, 1999).

deficiências minerais ou desequilíbrios em solos e pastagens representam, em parte, em baixa produção animal e problemas na reprodução. A acidez do solo e estação são fatores que afetam a absorção de minerais pelas plantas. As plantas utilizam minerais como componentes estruturais em hidratos de carbono e proteínas, as moléculas orgânicas no metabolismo, tais como o Mg na clorofila, e de P na Adenosina Trifosfato (ATP); ativadores

enzimáticos, como o K; e para manter seu equilíbrio osmótico (BELAKBIR et al., 1998). A correção de níveis minerais não deve ser realizada através da fertilização de pastagens, pois esta não é adequada às necessidades dos animais. Portanto, alguns conceitos ou práticas, amplamente aceitas e aplicadas, precisam ser reestudados (JÚNIOR et al., 2013).

Os equívocos relacionados à suplementação mineral existentes atualmente são: suplementação obrigatória de elementos essenciais a mecanismos metabólicos; suplementação obrigatória em todas as regiões; suplementação mineral de animais que recebem dietas pobres em energia e proteína; quanto maior o número de minerais presentes na mistura melhor o suplemento; quanto maior a quantidade de minerais na mistura melhor a qualidade do suplemento; quanto maior o consumo diário da mistura melhor a qualidade do suplemento; e a formulação e a preparação de um suplemento mineral não devem ser feitas por técnicos nas fazendas (JÚNIOR et al., 2013).

Animais de produção necessitam de suplementação devido à ingestão de quantidades insuficientes de minerais na dieta ou rações desequilibradas, o que pode resultar na deficiência de um ou mais elementos. A alimentação balanceada é um fator importante para o desenvolvimento do potencial genético do animal e manutenção de sua higidez (PEIXOTO et al., 2005). Uma das principais causas de baixo desempenho produtivo de ruminantes esta relacionada deficiência de algum mineral disponível na dieta fornecida (DUARTE et al., 2011). Estas deficiências minerais são de ordens mundiais e são decorrentes do fornecimento de alimentos com baixas quantidades de minerais ou que possuem quantidades desequilibradas entre os diferentes tipos (RADOSTITS et al., 2007).

2.2 DEFICIÊNCIAS MINERAIS EM ANIMAIS DE PRODUÇÃO NO BRASIL

Muitos animais de fazenda em diversos locais no mundo não consomem dietas que correspondem as suas necessidades de minerais. Os alimentos tanto podem ser ricos quanto carentes nestes elementos, porém frequentemente estes animais ingerem alimentos pobres, ou com quantidades desproporcionais (TOKARNIA et al., 2010). Por este motivo, diversas pesquisas foram realizadas com o objetivo de avaliar níveis de deficiência nutricional de minerais em ruminantes em diversos Estados do Brasil (TOKARNIA et al., 1970; MORAES, 1998; TOKARNIA et al., 1999; MORAES et al., 1999; TOKARNIA et al., 2010; PINHEIRO et al., 2011; SILVA et al., 2011).

Deficiências minerais caracterizam-se quando o balanço de um determinado elemento dentro do organismo estiver negativo, ou seja, quando a excreção estiver maior do que a absorção, a disponibilidade do elemento na dieta não for suficiente para atender a demanda exigida (DE AZEVEDO, 1998), existirem transtornos na transformação orgânica, ou na ocorrência de interações com outros elementos minerais. Portanto, as deficiências minerais podem causar sinais clínicos inespecíficos nos animais (RIET-CORREA et al., 2007).

Estas enfermidades quando ocorrem com grande frequência, estão ligadas a certas regiões onde a pobreza geral é comum, quando a criação de gado é uma das poucas fontes de renda destas populações locais. Podem também se classificar como deficiências minerais leves ou moderadas, sendo causadoras de prejuízos econômicos severos, reduzindo assim a produtividade dos animais e constituindo uma dificuldade à melhoria das qualidades dos rebanhos. Quando classificadas em severas, apresentam sinais clínicos relativamente característicos. Sendo caracterizado como deficiências minerais leves, apresentam quadros clínicos inespecíficos, como por exemplo, redução no desenvolvimento e perturbações na fertilidade (TOKARNIA et al., 2010).

Estudos envolvendo excesso ou deficiência de nutrientes têm sido realizados, porém fatores relacionados à interpretação de resultados podem comprometer estes estudos, devido à limitação de conhecimento relacionada a tais problemas. Mecanismos fisiológicos como crescimento, lactação e reprodução, podem ser afetados por fatores como fonte de nutrientes, biodisponibilidade, absorção, transporte e armazenamento corporal, interação entre nutrientes, mecanismos de utilização celular e interações metabólicas dos diferentes estágios fisiológicos do animal (FUCK, 2000).

Para a realização do diagnóstico da maioria das deficiências minerais são realizadas dosagens séricas, onde devem ser conhecidos os valores de referência para as diversas espécies animais, idade, sexo, raças e os diferentes sistemas de produção, além da análise das pastagens e do solo onde os animais são criados. Também é importante considerar as variações ambientais sazonais para que seja possível atingir resultados com maior clareza (CARDOSO, 1997). É importante associar o exame bioquímico, com a clínica, o que possibilita rapidez na aquisição dos resultados, reduzido custo e menor risco de erro na interpretação. Já as análises das pastagens e do solo necessitam de materiais específicos, ou seja, de um recurso financeiro mais elevado (TOKARNIA et al., 1999). As técnicas de análise de teores minerais em solo e plantas forrageiras podem ser técnicas de grande relevância para o mapeamento regional das deficiências de minerais. Por outro lado, são de difícil

interpretação, devido a grande interação que existe entre os elementos envolvidos e a dificuldade de execução (McDOWELL, 1992).

2.3 DEFICIÊNCIAS MINERAIS EM PEQUENOS RUMINANTES NA REGIÃO NORDESTE

Somente no Nordeste do Brasil, foram identificados de 1976 a 2014, casos de deficiência de P, Cu, Co, Mn e Zn e Se em pequenos ruminantes (TOKARNIA et al., 1999; RIET-CORREA, 2004; SANTOS et al., 2006; MARQUES et al., 2011; JÚNIOR, 2013; BARBOSA, 2014; SILVA et al., 2014). Dentre estas, as únicas deficiências minerais diagnosticadas em caprinos até o presente foram a de P (BARBOSA, 2014), Cu (RIET-CORREA, 2004; SANTOS et al., 2006; RIET-CORREA et al., 2011; JÚNIOR, 2013; SILVA et al., 2014) e Se (RIET-CORREA, 2004).

Por ser grande produtora de caprinos e ovinos, esta região sofre de um impacto muito importante no agronegócio, e, torna-se importante estudar indicadores que refletem diretamente sobre a produção animal como a nutrição. Portanto, estabelecimento do diagnóstico das deficiências minerais em pequenos ruminantes é fundamental, pois a literatura não apresenta dados suficientes para registro de delineamentos experimentais que sejam capazes de categoriza-las. Assim, entende-se que, possibilita a definição de doenças nos animais de produção, tanto especificamente para um mineral ou mesmo para o antagonismo por outros elementos minerais (MARQUES, 2010; GONÇALVES, 2013).

2.3.1 Deficiências de Fósforo e Cálcio

O P é um dos minerais encontrados em maior proporção no organismo. Em conjunto com o Ca é responsável pela mineralização da matriz óssea (MCDOWELL, 1992). Possui funções relacionadas ao crescimento e diferenciação celular, é um dos componentes dos ácidos nucleicos (-DNA e RNA-) e também está associado a lipídeos para a formação de fosfolipídeos em membranas plasmáticas. Também atua como tampão para a manutenção do equilíbrio ácido-básico e osmótico, e possui importância significativa para a atividade de

microorganismos do rúmen (GONZÁLEZ e SILVA, 2003; FLATT et al., 2001; ANDRIGUETTO et al., 1990).

A vitamina D, o paratormônio (PTH) e a calcitonina estão envolvidos no controle do metabolismo do P. Esta vitamina está relacionada à absorção do P e do Ca no intestino, promovendo a síntese de uma proteína carreadora de Ca. Atua sobre a paratireóide, estimulando a síntese de PTH, e nos rins, estimula a reabsorção de Ca e P. O PTH tem efeito sobre a calcemia, promovendo desmineralização óssea e aumentando os níveis de fosfato no sangue. Atua nos rins reduzindo a excreção de P e estimulando a síntese de vitamina D ativa através da ativação da 1-alfa-hidroxilase renal. A calcitonina tem efeito oposto ao do PTH, estimulando a deposição de Ca e P nos ossos. Para ser secretada é estimulada a elevação dos níveis de Ca e P no sangue. Tal hormônio também deprime a absorção de P no intestino e estimula a secreção do mesmo mineral na saliva de ruminantes. A homeostase dos níveis séricos de P ocorre quando o fornecimento de dietético de Ca e P estão próximos aos do requerimento. Alterações bruscas na dieta a longo prazo podem desencadear processos patológicos brandos ou graves (McDOWELL, 1992). A elevação do Ca plasmático na deficiência de P é relatada com frequência na literatura (BREVES et al., 1985; TERNOUTH e SEVILLA, 1990) e pode estar ligada ao aumento da reabsorção óssea e/ou à redução na formação de osso (SCOTT et al., 1997).

O organismo animal possui cerca de 0,9 a 1,1% de P, porém nas cinzas se encontra na concentração de 16 a 17%, dos quais 80 a 85% estão localizados nos ossos sob a forma de hidroxiapatita, 3% no trato gastrintestinal e o restante nos demais tecidos (BARCELLOS, 1998). No organismo, o baço e o cérebro são os maiores detentores de P, ou seja, nas concentrações de 350 a 400 mg/dL e 240 a 430 mg/dL, respectivamente. Já o sangue detém apenas 17 a 20 mg/dL, o soro de 3 a 7 mg/dL, e o fígado e os músculos, de 18 a 30 mg/dL. Indivíduos mais velhos possuem maior concentração de P do que recém-nascidos (GEORGIEVSKII et al., 1982).

O P dietético pode ser ingerido em dietas a base de vegetais como ácido fítico, fosfolípidos, ácidos nucleicos e outros compostos. A sua disponibilidade em plantas depende de fatores decisivos como solo, espécie forrageira, estágio maturacional, rendimento, manejo da pastagem e clima. Outras fontes de P são produtos de origem animal como farinha de osso, de carne e de peixe, leite e seus resíduos, os quais são utilizados como suplementos (UNDERWOOD, 1981).

O P e o Ca dietéticos estão associados no metabolismo para absorção, sendo estabelecida a relação de 2:1 (Ca:P) para a otimização na taxa de absorção. O desbalanço em um destes pode interferir no processo de homeostase de ambos (ANDRIGUETTO et al., 1990). Por outro lado, alguns ruminantes desenvolvem com menor frequência a deficiência de Ca do que a de P. Isso pode ser explicado pela maior disponibilidade deste mineral em pastagens. Além disso, a quantidade de P nos solos é frequentemente menos comum e os níveis de Ca não diminuem com a maturação das plantas. Somente poderá ocorrer a doença quando a disponibilidade de P no alimento concentrado for maior do que a deste elemento (TOKARNIA et al., 2010).

A deficiência de P ocorre em diversas partes do mundo, sendo necessário o conhecimento das quantidades mínimas de suplementação exigidas para equilibrar os efeitos da sua deficiência sobre o desempenho animal (BARCELLOS et al., 1998). Esta diretamente relacionada aos hábitos alimentares de cada espécie, porém ruminantes, que são herbívoros estritos, são muito susceptíveis a doença (HARRIS et al., 2003). Animais mantidos a campo acabam sendo mais susceptíveis, devido ao conteúdo subnormal deste elemento encontrado nas pastagens de regiões tropicais e subtropicais, onde os níveis de P são menores na matéria seca, devendo ser suplementados para atender a demanda (TOKARNIA et al., 2010; CORREIA, 2010).

A enfermidade é responsável pela baixa produtividade do rebanho dos ruminantes no Brasil, pois representa o elemento de maior custo da mistura mineral, assim sendo, portanto, a mais importante deficiência mineral no país (TOKARNIA et al., 2010). Em períodos de deficiência, os animais são capazes de remover até 30% de P depositado nos ossos, sendo inicialmente reabsorvido de ossos como vértebras e costelas (BARCELLOS, 1998). A maior parte dos casos de osteoporose em animais, especialmente em animais de fazenda, é de origem nutricional e pode ser devida a um nutriente específico, como Ca, P, ou Cu, ou à má nutrição, em que há consumo restrito de ração balanceada (THOMPSON, 2007). As deficiências minerais leves a moderadas, que são as mais comuns, normalmente são acompanhadas de concentrações sanguíneas normais de P (RADOSTITS et al., 2007).

Os sinais clínicos iniciais observados na deficiência de P são redução no consumo de alimentos, perda de peso, crescimento retardado e redução na fertilidade. As alterações reprodutivas mais comuns são anestros, estros irregulares, taxas de concepção reduzidas e retardo na puberdade. Animais adultos com a doença em progressão apresentam osteomalácia, pelagem fosca e quebradiça, rigidez ao andar, claudicação e fraturas espontâneas que não

consolidam. Os animais podem ainda apresentar decúbito, porém podem estar alertas e continuar se alimentando (PUGH, 2005; SMITH, 2006). A enfermidade ainda pode predispor os animais a raquitismo e osteocondrose (CORRÊA et al., 2007).

O diagnóstico da doença pode ser auxiliado pela análise dos níveis séricos de do mineral, porém o teor de P inorgânico pode sofrer interferência de fatores como idade do animal, produção leiteira, estágio de gestação, padrões alimentares e níveis do elemento na dieta (KANEKO et al., 2008; UNDERWOOD e SUTTLE, 2010). O soro sanguíneo apresenta valor normal de cerca de 33 – 45 mg/dL de P inorgânico, localizado principalmente no interior das células, sendo que a fração plasmática possui apenas 4,5 – 6,0 mg/dL em animais adultos e 6,0 – 9,0 mg/dL em animais em crescimento (McDOWELL, 1992). Os valores de referencia para ruminantes varia de 1,29 a 3,06 mmol/L (PUGH, 2005).

No Brasil, no Rio Grande do Sul, caprinos da raça Anglo-Nubiana foram diagnosticados com sinais clínicos graves de osteodistrofia fibrosa caracterizados por oclusão da boca normalmente mantendo parte da língua exposta, membros arqueados, tumefação acentuada da mandíbula, a qual era facilmente cortável com uma faca; e dentes frouxos. A histopatologia da mandíbula, maxilares e dentes revelaram substituição da medula e córtex por matriz óssea pouco mineralizadas e sustentadas por estroma fibroso. O animais apresentaram níveis séricos de P baixos, variando de 3,10 a 6,46 mg/dL (DRIEMEIER et al., 1997). No Estado de São Paulo, identificou-se valor médio de P sérico de $2,39 \pm 0,42$ mmol/L em caprinos adultos da raça Parda Alpina criados em regime intensivo, os quais recebiam concentrado e sal mineral para bovinos (BARIONI et al., 2003).

Na região semiárida do Rio Grande do Norte, verificou-se que em uma propriedade, ovinos que eram criados em sistema semi-extensivo, que recebiam suplementação mineral para a espécie apresentavam deficiência de P. Outras duas propriedades ofereciam pedras de sal e mais outras duas não ofereciam suplementação mineral (DUARTE et al., 2011).

No Rio Grande do Sul, em um caprino, fêmea, identificou-se o valor sérico de 2,7 mg/dL. Já os sinais clínicos observados foram palidez das mucosas oral e ocular, apatia, fraqueza, emagrecimento e dificuldade de locomoção. Macroscopicamente observou-se principalmente depleção moderada a do ossos esponjosos epifisários e metafisários. A histopatologia revelou trabéculas ósseas nas epífises e metafises dos ossos longos e nas vértebras, degeneração e necrose hepatocelular centrolobular e mediozonal e variável hiperplasia do componente eritróide (ROSA et al., 2013).

Em Pernambuco, em uma propriedade onde eram criados caprinos, nenhuma delas ofereciam suplementação mineral e também apresentavam animais com a doença. Dentre os animais, ovinos apresentaram valor médio de P sérico de $4,64 \pm 1,43$ mg/dL. Já os caprinos apresentaram $4,68 \pm 1,93$ mmol/L (DUARTE et al., 2011). No mesmo Estado, caprinos criados em sistema extensivo na região semi-árida apresentaram desidratação, hipomotilidade ruminal, fragilidade óssea, pelos opacos, quebradiços e eriçados, mucosas congestas e paralisia dos membros pélvicos, que evoluiu para tetraparesia flácida, decúbito esternal prolongado, decúbito lateral permanente e chegando a óbito em média em três dias. Alguns animais realizavam alotriofagia caracterizada pelo ato de roer ossos (osteofagia). Na histopatologia, foi identificada discreta área de reabsorção óssea, maior quantidade de tecido osteóide e maior proliferação de fibras colágenas na matriz óssea. Foram observados baixos níveis de P no soro ($1,76$ mmol/L), e a concentração nos ossos foi de $9,15$ %. As correlações entre a concentração P no soro com Ca ionizado e a cinzas foram, respectivamente, $0,26$ e $0,90$. (BARBOSA, 2014).

O Ca é o mineral essencial responsável pela contração e relaxamento muscular, requerido na cascata de coagulação, pois transforma trombina a partir da protrombina, importante no equilíbrio hidroeletrolítico e acidobásico e também para o desencadeamento da resposta imune (TOKARNIA et al., 2010). Em animais jovens, a falta de Ca leva ao raquitismo e quando o mesmo ocorre em adultos, ocasiona a chamada osteomalácia (RANKINS Jr. et al., 2005).

Diminuição na retenção de Ca tem sido frequentemente relatada na deficiência de P em ruminantes (CHALLA et al., 1989). Por outro lado, níveis de Ca podem estar reduzidos quando os animais ingerem plantas que contêm oxalatos, compostos quelantes do mineral (TOKARNIA et al., 2010). A deficiência primária deste mineral não é comum, pois a maioria das forragens contém mais Ca do que P, já a secundária ocorre pela ingestão de níveis marginais do elemento e é agravada por alto consumo de P. A deficiência resulta em baixa produtividade do rebanho dos ruminantes no Brasil, sendo o mineral mais comum e economicamente importante (TOKARNIA et al., 1999).

A osteodistrofia fibrosa é uma enfermidade caracterizada por extensa reabsorção óssea, proliferação de tecidos conectivos fibrosos e insuficiente mineralização dos ossos. A patogênese está relacionada ao aumento persistente dos níveis de hormônio PTH no plasma. Tal situação pode estar relacionada ao hiperparatireoidismo primário ou secundário (THOMPSON, 2007). O hiperparatireoidismo nutricional, tipo secundário da doença,

geralmente afeta animais jovens alimentados com dietas com baixos teores de Ca e altos teores de P. Os principais sinais clínicos incluem deformidades e aumento de ossos, aumento de susceptibilidade a fraturas, e distúrbios de locomoção e postura (RADOSTITS et al., 2007). A doença acomete esporadicamente caprinos (ANDREWS, 1983; YATES et al., 1987; ASLANI et al., 2000), e é rara em ovinos (THOMPSON, 2007).

No Rio Grande do Sul, em caprinos criados sob confinamento, foi observada osteodistrofia fibrose decorrente de hiperfosfatemia. Os animais receberam ração concentrada com relação de Ca:P de 1:6. No animais observou-se aumento bilateral dos maxilares e da mandíbula, sendo ambas facilmente cortáveis com faca; diminuição do lúmen da cavidade nasal, decorrente do espessamento dos ossos maxilares, dentes soltos e projetados para a língua e costelas amolecidas e facilmente quebráveis à mão. Apenas 1 animal apresentou fraturas incompletas das costelas. Na histopatologia evidenciou-se proliferação acentuada de tecido conjuntivo mole e irregular revoltos por trabéculas osteóides e trabéculas mineralizadas, osteoclastos formando células multinucleadas nas superfícies dos sulcos (Lacunas de Howship) nos ossos maxilares e mandíbula. A radiologia revelou aumento da mandíbula e massas de ossos rarefeitos com dentes projetados (BANDARRA et al., 2011).

Outro caso também no Rio Grande do Sul, caprinos fêmeas foram identificados com níveis séricos de Ca de 6,8, 8,8 e 8,7 mg/dL. Os animais apresentaram desnutrição, mucosas pálidas, atrofia serosa da gordura epicárdica, ausência ou mínima quantidade de tecido adiposo subcutâneo e abdominal. Apenas 2 animais apresentaram marcada atrofia da gordura da medula óssea. As principais alterações macroscópicas foram depleção acentuada do osso esponjoso metafisário proximal e moderada no distal, depleção leve do osso esponjoso em ambas as epífises do úmero; depleção acentuada do osso esponjoso metafisário e diafisário de ambas as extremidades e atrofia gelatinosa da gordura medular do rádio; depleção acentuada do osso esponjoso em ambas as extremidades. Também observou-se osso cortical mais fino e atrofia serosa da gordura medular do fêmur; depleção acentuada do osso esponjoso metafisário e diafisário de ambas as extremidades e atrofia gelatinosa da gordura medular da tíbia; e depleção leve a moderada do osso esponjoso da vértebra lombar. Além disso, também se evidenciou também diferentes graus de depleção do osso esponjoso e redução na espessura do osso cortical na escápula, mandíbula, crista ilíaca, metacarpos e metatarsos. Microscopicamente identificou-se degeneração e necrose hepatocelular centrolobular e mediozonal. Apenas 3 caprinos apresentaram alterações na medula óssea (ROSA et al., 2013).

2.3.2 Deficiência de Cobalto

O Co é necessário como constituinte da vitamina B₁₂ e seu metabolismo é o mesmo que o desta. Atua também como cofator de enzimas envolvidas na síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA) e metabolismo de aminoácidos (ARINOLA et al., 2008c). Possui também funções relacionadas à produção de insulina, sendo a hipótese relacionada aos altos teores deste elemento no pâncreas (ANDRIGUETTO, 2008ab). A sua principal é a participação na formação de hemácias e ácido fólico (ORTOLANI et al., 2002).

Atua como integrante da estrutura da enzima metilmalonil-CoA mutase, sendo essencial para o metabolismo energético nos ruminantes (TOKARNIA et al., 2010). Em ruminantes, as bactérias do rúmen tem a capacidade de utilizar Co para sintetizar vitamina B₁₂ (HAYS e SWENSON, 1985). Os ruminantes absorvem apenas 3% do Co, ou seja, absorvem reduzidas quantidades deste elemento. Porém, dentre as diversas espécies animais, são os que possuem maior exigência, pois os microorganismos ruminais necessitam do mesmo para a síntese de vitamina B₁₂ (McDONALD, 2002; NRC, 2001).

Variações sazonais no período de primavera e verão, levam a disponibilidades menores de Co em pastagens (BOOM, 2002). Já rações contendo 0,1 mg/kg de matéria seca (0,1 ppm) do mineral são consideradas adequadas para serem oferecidas aos animais. Já o tipo de solo não tem relação com a deficiência, já que a doença ocorre em diversos tipos de biomas. Apesar disto, a intensa utilização de calcário em pastagens reduz o Co disponível para ser assimilado pelos vegetais, ou seja, os animais também não absorvem quantidades adequadas (SMITH, 2006). O pH do solo e a umidade influencia na disponibilidade de Co para plantas, porém solos encharcados e ácidos possuem níveis mais elevados deste mineral. A calagem do solo pode também reduzir substancialmente a disponibilidade deste elemento, o que se aplica também a níveis excessivos de Fe e Mn (BOOM, 2002).

A deficiência de Co, dentre as deficiências minerais, tem se demonstrado como essencial para caprinos e ovinos (McDOWELL, 2000). A diminuição de níveis da vitamina B₁₂ pode acarretar no aumento dos níveis plasmáticos de ácido metilmalônico (MMA) e homocisteína (STANGL et al., 2000). Alguns dos sinais de deficiência são anemia megaloblástica e lesões neurológicas (McDOWELL, 1992). Mas os principais sinais se relacionam com o metabolismo do propionato em ruminantes, onde há perda de peso como consequência da falha de utilização do propionato para gliconeogênese. Também se desenvolvem outros sinais como fraqueza muscular e inapetência (UNDERWOOD e

SUTTLE, 1999). Outros sinais clínicos apresentados são diminuição gradual do apetite, emagrecimento progressivo, apatia, pelagem áspera e grosseira, mucosas pálidas, fezes endurecidas ou diarreicas, cansaço, crescimento retardado, diminuição na produção de leite. Pode ocorrer anemia normocítica normocrômica e também há decréscimo na celularidade da medula óssea (RADOSTITS et al., 2007). Animais com a enfermidade em estado avançado apresentam lacrimejamento intenso tornando a lã da face aglutinada. Em animais prenhes leva a diminuição das taxas de parição, aumento das taxas de natimortos e aumento das taxas de morte neonatal (SMITH, 2006).

Quando realizada a dosagem de glicose na deficiência de Co, observa-se que os níveis estão abaixo do normal (menor que 60 mg/dl de plasma). Na função hepática observa-se baixa atividade sérica de fosfatase alcalina (FA), sendo essa menor que 20U/l. Em ovinos, as concentrações de Co séricas variam de 0,17 a 0,51 $\mu\text{mol/l}$. Em animais com a deficiência de P podem ser encontrados valores de 0,03 a 0,41 $\mu\text{mol/l}$. Já a concentração sérica de vitamina B12 em animais doentes, os valores podem chegar a 0,20 mg/ml. Por outro lado, o jejum de 24 horas aumenta consideravelmente os níveis da vitamina no soro (RADOSTITIS et al., 2007).

Underwood e Suttle (1999) estabeleceram valores de referencia para Co hepático de 0,08 a 0,12 mg/kg de MS para caprinos e ovinos. A deficiência mineral pode ser inaparente quando os valores variam de 0,06 a 0,08 mg/kg de MS, já a deficiência propriamente dita ocorre quando os valores variam de 0,04 a 0,06 mg/kg de MS (TOKARNIA et al., 1960). De acordo com National Research Council (NRC) a concentração de Co hepático podem variar em caprinos e ovinos de acordo com raça, sexo, alimentação, clima, qualidade de solo e ambiente (KISIDAYOVA et al., 2001; JOHNSON et al., 2004; WANG, et al., 2007).

A maioria dos pastos do Brasil é formada basicamente por gramíneas e as espécies de planta também variam consideravelmente em seu teor de Co, porém níveis mais elevados de cobalto são encontrados em leguminosas. Significando, portanto, que os pastos não utilizam todo o potencial para a suplementação animal do mineral que poderia ser utilizado com a utilização de leguminosas como alimento, consorciado ou não com a pastagem (BOOM, 2002). Em pastagens verificou-se que teores de Co inferiores a 0,07 ppm e 0,04 ppm (RIET-CORREA, 2007), podem levar ao desenvolvimento de sinais clínicos da enfermidade em ovinos.

A deficiência de Co somente acomete ruminantes juntamente com a de Cu e ambas são as deficiência de microelementos mais comuns no Brasil (RIET-CORREA, 2007;

TOKARNIA et al., 2010). Em ovinos a doença é denominada “Mal do Fastio”, pois os animais ficam com fome mesmo presentes em pastos viçosos e tenros. Por outro lado, a denominação mais adequada para a doença seria “Marasmo Enzoótico”, devido à perda severa de massa muscular (CORRÊA, 1955; 1957; TOKARNIA et al., 2010). Os animais que são alimentados por grãos ou subprodutos desses não são acometidos pela doença, mas a maioria dos pastos brasileiros é composta por gramíneas. Isso explica o fato da maioria dos animais acometidos serem criados extensivamente (RIET-CORREA, 2007). Apresenta evolução crônica, sendo mais comum em animais jovens, porém pode ocorrer mesmo havendo pastagem disponível, não apresentando nenhum sinal específico para a doença (SMITH, 2006; RIET-CORREA, 2007).

Ovinos e caprinos mantidos em pastos deficientes em Co, dependendo da idade e do grau de deficiência, se mantêm assintomáticos por semanas até meses. Neste intervalo, ocorre a exaustão das reservas do mineral no organismo. O sinal clínico mais importante é anorexia progressiva (TOKARNIA et al., 2010). Os animais podem também apresentar perda de peso, rápida perda de massa muscular, diminuição gradual do apetite, apatia, pelagem áspera e grosseira, mucosas pálidas, fezes endurecidas ou diarreicas, cansaço, crescimento retardado e diminuição na produção de leite (RIET-CORREA, 2007; TOKARNIA et al., 2010). Ovinos podem apresentar ainda anemia normocítica e normocrômica, podendo morrer de 2 a 3 meses se não tratados. Outro sintoma de grande valor é a alotriofagia com ingestão, principalmente, de cascas de árvores (RIET-CORREA, 2007).

Se a deficiência do mineral for menos severa, as manifestações clínicas serão praticamente inexistentes. Animais jovens apenas apresentarão subdesenvolvimento e adultos, diminuição na produção de leite, afetando assim, cordeiros e cabritos, que raramente irão sobreviver por poucas semanas (TOKARNIA et al., 2010). Ovinos tem a exigência de Co é maior do que em bovinos e equinos, sendo as raças lanadas as que mais necessitam deste elemento, pois participa na formação da lã. Sua deficiência resulta em problemas no crescimento da lã, que apresenta aparência de morta, ou seja, coloração isquêmica (ANDRIGUETTO, 2008ab). Para confirmação da deficiência de Co, os exames para possível confirmação da doença são a estimativa dos níveis do mineral e vitamina B12 no fígado, pois este elemento encontra-se armazenado, principalmente no fígado e nos rins, sendo, portanto, encontrados índices de 0,04 a 0,06 ppm (RIET-CORREA, 2007).

2.3.3 Deficiência de Iodo

A única função relacionada ao I conhecida é a participação na composição estrutural de hormônios tireoideanos, tiroxina e mono-, di- e triiodotironina que são armazenados na glândula tireóide como tireoglobulina (HAYS e SWENSON, 1985; MURRAY et al., 2000). Estes hormônios tem influência direta sobre a regulação do metabolismo intermediário, termorregulação, crescimento e renovação de tecidos, sistema imune e na reprodução (TOKARNIA et al., 2010).

A deficiência do I na dieta animal ou a presença de agentes bocígenos levam ao aumento da glândula tireoide para melhor aproveitamento deste mineral disponível, e conseqüentemente ocorre o desenvolvimento do bócio comum. Já o bócio secundário é resultante da ingestão adequada de teores de I, porém há a presença de agentes bocígenos no alimento que interferem na absorção do I, tendo-se como exemplo os glicosídeos cianogênicos. O ácido cianídrico é metabolizado em tiocianeto pelo fígado, substância que impede a absorção seletiva do elemento pelo organismo. Os elementos Fe, Ca, F e Se são outros que podem interferir na absorção deste mineral (TOKARNIA et al., 2010). Outra causa desta doença é o defeito genético nas enzimas responsáveis pela síntese dos hormônios tireoidianos (CAPEN, 2007; LA PERLE, 2013). Portanto, a síntese de triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), são comprometidas, ocorrendo conseqüentemente diminuição nas concentrações séricas desses hormônios. Desta forma, o hipotálamo sofre estimulação, e, por conseguinte, a hipófise começa a secretar hormônio tireoestimulante (TSH). Em decorrência disso, ocorre hipertrofia e hiperplasia das células foliculares da glândula tireoide (LA PERLE, 2013).

O bócio tanto primário (comum) quanto o secundário em animais são quase somente observados em animais recém-nascidos, muitos deles sendo natimortos. Já os que sobrevivem sofrem pressão da tireóide aumentada sobre a traquéia, sendo algumas vezes tão grave que os animais podem se asfixiar imediatamente após o nascimento. Também pode ser observado aumento da espessura da pele e tecido subcutâneo da cabeça, pescoço e membros anteriores (mixedema), como também algumas vezes, alopecia focal ou difusa. Dentre outros sinais clínicos também se observa retardo no crescimento e amadurecimento sexual tardio. Casos graves da doença podem ocorrer abortos, partos prematuros, retenção placentária, diminuição na libido e queda na qualidade do sêmen (TOKARNIA et al., 2010).

O bócio é caracterizado pelo aumento de volume não neoplásico e não inflamatório da glândula tireóide, que apresenta tamanhos variados, sendo localizado na região cervical ventral cranial, associado a variados graus de alopecia e mixedema, que acomete mamíferos domésticos (CAPEN, 2007; ECCO e LANGOHR, 2010; LA PERLE, 2013). Quando congênita, reflete sobre a síntese de hormônios tireoideanos, e tem sido a forma mais frequentemente identificada em caprinos, embora sejam poucas as descrições (AL-ANI et al., 1998; OZMEN et al., 2005; CHEEMA et al., 2010). Além dessa espécie, essa condição é descrita com certa frequência em ovinos (CAPEN, 2007; RADOSTITS et al., 2007; RIET-CORREA, 2007; LA PERLE, 2013; TOKARNIA et al., 2010; ECCO e LANGOHR, 2010).

A forma mais eficiente para confirmação da deficiência de I é a realização de experimentos. Em alguns casos pode ocorrer o bócio pode ser confundido com edema submandibular, geralmente de origem parasitária. Já ocorrências de abortos ou nascimento de animais natimortos, podem ser decorrentes de intoxicação por *Tetrapteryx spp.* e *Ateleia glazioviana*, como também em outros casos de intoxicações ou doenças infecciosas (TOKARNIA et al., 2010).

No Brasil, relatos de casos de bócio em caprinos são escassos (ALMEIDA et al., 2013). Em caprinos recém-nascidos foram identificados casos de bócio que provavelmente estavam relacionados a fenômenos de hereditariedade (GAVA et al., 2007; PESCADOR e BANDARRA, 2008). No Rio Grande do Sul, em um rebanho de caprinos sem raça definida, criado em sistema semi-extensivo e sem acesso a suplementação mineral, cabras pariram cabritos natimortos, das quais a maioria foram a óbito em decorrência de parto distócico. Apenas 1 feto foi submetido para avaliação anatomopatológica, pois, na propriedade rural de origem, as cabras pariam com extrema dificuldade e os cabritos nasciam mortos. Observou-se neste animal alopecia difusa e acentuado aumento de volume simétrico em ambos lobos da glândula tireóide. Os lobos glandulares eram firmes, compactos e vermelho-escuros. No tecido subcutâneo da região cervical ventral, caudalmente à glândula tireoide aumentada, observou-se uma área focalmente extensa de hemorragia, possivelmente oriunda das manobras obstétricas realizadas pelo veterinário durante o parto (PANZIERA et al., 2014).

Na histopatologia observa-se intensa hiperplasia folicular com notável heterogeneidade de tamanho entre os folículos. Uma grande quantidade de folículos encontram-se preenchidos por quantidade variável de colóide com característica levemente eosinofílica e por alguns com pequenos vacúolos próximos ao epitélio de revestimento (vacúolos endocíticos). Todos os folículos são delineados por um epitélio cúbico alto

hipertrofiado de 1 a 3 camadas de células. A maior parte das células que revestem os folículos tem o citoplasma leve à moderadamente eosinofílico e variavelmente vacuolizado. Os núcleos celulares são formados por cromatina frouxa, rechaçado basalmente e inconspícuos. Poucas células apresentam núcleos com cromatina condensada e sem nucléolos. Em todos os folículos há poucas células em apoptose. Poucos folículos não apresentam colóide e o epitélio de revestimento hiperplásico na forma de projeções intraluminais (PANZIERA et al., 2014).

2.3.4 Deficiência de Zinco

O Zn é distribuído amplamente em plantas e tecidos animais. Atua como cofator e constituinte de muitas enzimas como a lactate-desidrogenase, álcool-desidrogenase desidrogenase, glutamato-desidrogenase, FA, anidrase carbônica, carboxipeptidase, superóxido-dismutase (SOD), retineno-redutase, DNA e polimerase ribonuclease (RNA). Enzimas Zn-dependentes são envolvidas no metabolismo de macronutrientes e replicação celular (HAYS e SWENSON, 1985; ARINOLA, 2008). Anidrase carbônica é presente nos eritrócitos, túbulos renais, mucosa gastrointestinal e epitélios glandulares. Os mecanismos primários do Zn parecem ter relação com replicação celular e expressão gênica e em ácidos nucleicos e metabolismo de aminoácidos (SZABO et al., 1999). Os metabolismos das vitaminas A e E, e a biodisponibilidade destas vitaminas são dependentes de Zn (SZABO et al., 1999). Quando relacionado à atividade da vitamina A que tem importância na visão, sendo convertida de vitamina A-alcoólica para vitamina A-aldeído pelas enzimas Zn dependentes retinoreductase e álcool-desidrogenase. Também atua na composição e estabilidade das membranas de eritrócitos e ácidos graxos (TOKARNIA et al., 2010).

No Brasil existem áreas extensas com solos deficientes em Zn, sendo elas principalmente localizadas em regiões de cerrados. Possivelmente nestas regiões, os teores minerais presentes sejam insuficientes para as exigências animais (TOKARNIA et al., 2010). O Zn é muito requisitado por ruminantes na fase da prenhez (PRYOR, 1976, DUFTY et al. 1977, McSPORRAN et al. 1977). A deficiência de Zn se caracteriza por paraqueratose, porém no Brasil não foram observados casos de animais com quadro clínico característico da doença. Por outro lado, existe a paraqueratose hereditária que é uma forma especial da doença, devido a transmissão de genes autossômicos recessivos letais, correspondentes a linhagem letal A-46, na qual o animal é incapaz de absorver o mineral pelo intestino (PEIXOTO et al., 1994).

Em situação de deficiências minerais os animais podem apresentar depleção linfóide, hipoplasia ou atrofia do timo, bloqueio na espermatogênese e diminuição no peso dos fetos ao nascer. Sugere-se que há relação da anorexia com distúrbios de transcrição da colecistoquinina, hormônio regulador do apetite, ou a redução da sensibilidade à insulina, levando a dificuldade no catabolismo de carboidratos (TOKARNIA et al., 2010). Animais que têm redução do apetite têm sérios comprometimentos em parâmetros produtivos, assim como menor capacidade reprodutiva (UNDERWOOD e SUTTLE, 1999).

Em estudo, constatou-se que quanto mais alto os teores de Zn hepático mais alto eram os teores de Cu hepático (ANTONELLI, 2007). Para ruminantes, os teores séricos normais de Zn variam de 12 a 18 μ mol/L (SANZ LORENZO et al., 1996), sendo o valor marginal de 11,0 μ mol/L e de 12,3 a 18,5 μ mol/L (UNDERWOOD e SUTTLE 1999). Os teores hepáticos de Zn devem estar em torno de 101 a 200mg/kg (TOKARNIA et al., 1988). Outros valores de referencia estabelecidos foram de 120 a 138mg/kg (ANTONELLI, 2007).

Em Pernambuco, caprinos e ovinos apresentaram teores séricos e hepáticos médios, sendo os valores de 11,9 μ mol/L e 11,79 μ mol/L, respectivamente. Estes valores foram relacionados à escassez de elementos minerais nas pastagens nativas do sertão e pela falta de suplementação adequada dos animais (MARQUES et al., 2011). Em caprinos, foi identificada ligeira redução nos valores de Zn sérico, que pode ter sido relacionada ao período entre o parto e a lactação e pela produção de leite. Em animais que tiveram partos duplos, as concentrações eram ainda menores (UNANIAN e SILVA, 1986).

Em ovinos, foram verificados valores de Zn em tecido hepático abaixo dos considerados normais nos Estados da Bahia (98,0 mg/kg e 93,2 mg/kg), Piauí (10,3 mg/kg e 17,9 mg/kg.), Rio de Janeiro (57,7 mg/kg, 59,5 mg/kg), e Santa Catarina(83,6 mg/kg). Porém no Estado do Rio de Janeiro, foram identificados animais que apresentaram teores baixos para este mineral, indicando a ocorrência de deficiência de Zn mas sob forma sub-clínica, pois os históricos e estudos clínico-patológicos não indicavam, de maneira específica, a ocorrência desta enfermidade (MORAES, 1998).

2.3.5 Deficiência de Selênio

O Se é um constituinte da enzima glutathiona-peroxidase (GSX1) (MURRAY et al., 2000). Este é um elemento constituinte de todo o sistema de defesa que protege organismos

vivos de ações nocivas de radicais livres. O Se orgânico é mais reabsorvido e mais eficientemente metabolizável do que equivalentes inorgânicos, os quais são pobremente reabsorvidos e atuam mais como pró-oxidantes, ou seja, provocando oxidação da GSX1 e danos oxidativos no DNA (LEVANDER, 1983; SCHRAUZER, 2000; WYCHERLY et al., 2004). Tal elemento mineral tem atividade sinergista com vitamina E e sua atividade parece ser altamente relacionada a propriedades antioxidantes da vitamina e da coenzima Q (ubiquinona). A atividade do Se na inativação de peróxidos ocorre principalmente no fígado, coração, eritrócitos, músculos esqueléticos, rins, pulmões e intestinos, ou seja, tem possui importância para a manutenção das membranas plasmáticas celulares. Já dietas com altos teores de S podem dificultar a absorção do Se (TOKARNIA et al., 2010). Tem a capacidade de aumentar a atividade geral do sistema α -ketoglutarato oxidase, provavelmente afetando a reação de descarboxilação (HAYS e SWENSON, 1985). A cisteína é a principal integrante da seleno-proteína P, cujo efeito protetor é contra metais pesados como Pb, Hg e Cd. Forma a iodo 5-deiodinase, seleno-proteína responsável pela formação do hormônio T4 em T3 (TOKARNIA et al., 2010).

Se o organismo sofre privação de Se, as membranas celulares sofrem alterações na sua permeabilidade, permitindo o influxo de Ca para o citossol, resultando na acumulação de Ca nas mitocôndrias e morte celular, e consequente necrose segmentar (BARROS, 2001). A deficiência de Se pode ocorrer devido à presença de antagonistas do Se na alimentação como prata (Ag), Cu, Co, Cd, Hg e ou estanho (Sn) (JONES et al. 2000). Já a alta ingestão de P aumenta a gravidade da doença decorrente da deficiência e diminui o teor de Se hepático (PUGH, 2002). Da mesma forma a aplicação de nitrogênio (N) e S na forragem podem interferir na absorção de Se pelas forragens e precipitar a doença nos ruminantes (HULLAND, 1993; PUGH, 2002).

A deficiência de Se ocorre em animais mantidos em pastejo, cuja disponibilidade do mineral e os teores de vitamina E são reduzidos e que recebam alimento com quantidades insuficientes destes. Existem fatores que podem influenciar na doença como: crescimento rápido e/ou um fator dietético como, por exemplo, excesso de ácidos graxos insaturados na alimentação (BARROS, 2001, RADOSTITS et al., 2007). Fatores estressantes como a manutenção dos animais ao ar livre após períodos de estabulação durante o inverno, caminhadas de longa distância e manejo do rebanho para a vacinação e outras práticas são, também, predisponentes à ocorrência da doença denominada Distrofia Muscular Nutricional (DMN) ou Doença do Músculo Branco (RADOSTITS et al. 2007). Essa doença é decorrente

da deficiência de Se em conjunto com a de vitamina E provoca a distrofia muscular nutricional (DMN) ou doença do músculo branco, que é uma enfermidade miodegenerativa, hiperaguda, aguda ou subaguda que acomete os músculos esqueléticos e cardíaco. A enfermidade caracteriza-se por necrose segmentar com presença de áreas calcificação (MASS et al., 1994). Em casos de deficiência do mineral, também podem ocorrer vários outros problemas em animais, como: alterações reprodutivas (retenção de placenta, reabsorção fetal, distocia), aumento da susceptibilidade à infecções por redução da função dos neutrófilos, diminuição na produtividade animal e morte (SMITH e SHERMAN, 1994; RADOSTITS et al., 2007).

No Brasil, a doença foi diagnosticada em caprinos confinados no Estado do Rio Grande do Sul, os quais receberam silagem de sorgo, feno de alfafa e azevém, rolão de milho e pouca ração balanceada (LORETTI et al., 2001). Posteriormente, casos esporádicos foram observados em cabras e também em cabritos jovens, sempre associados ao confinamento durante o inverno (DRIEMEIER, 2003). Na Paraíba foi observado um surto de DMN em ovinos de 4 meses, confinados, com rápido crescimento, recebendo ração rica em proteína e energia (RIET-CORREA et al., 2003).

No mesmo Estado, a enfermidade acometeu ovinos da raça Dorper com idades de 3 a 4 meses, advindos da África do Sul. Os animais eram alimentados com 40 litros de leite diariamente, aumentado para 80 litros em 10 dias e para 120 após 20 dias. Também recebiam 150g ração por dia, constituída de farelo de milho, farelo de soja e farelo de trigo, quantidade de aumentou para 700 g por dia., além de Capim Tifton. Após trinta dias, os animais começaram a receber ração com 18% de proteína, 13% de umidade, 10% de matéria fibrosa, 9% de matéria mineral, 3,5% de extrato etéreo, 1,8% de Ca e 0,55% de P. A mistura era oferecida na concentração de 80% a ração duas vezes ao dia. Os animais também eram alocados em piquetes contendo Capim Tifton e recebiam suplementação mineral a vontade. Seis animais adoeceram e morreram após 48 horas. Após 48 e 96 horas adoeceram mais três animais, dos quais 2 morreram. Todos os animais apresentaram hipertermia de 40 a 41°C, debilidade muscular, relutância em ficar em estação, tremores musculares, incoordenação com posterior paralisia e decúbito, depressão, prostração e diminuição dos reflexos pupilares e de ameaça, flacidez da língua e mandíbula, salivação, edema submandibular, dispneia e aumento da frequência cardíaca. Os animais foram a óbito após 6 a 12 horas do início da doença (AMORIM et al., 2005).

Na necropsia observa-se alterações simétricas nos músculos estriados esqueléticos, principalmente no grande dorsal, psoas, bíceps femoral, semitendinoso, intercostais e diafragma. As lesões apresentam-se como áreas com estrias ou manchas de coloração branco-acinzentada a amarelada, com consistência mais firme. Algumas vezes podem apresentar aspecto de cozido ou similaridade com a carne de peixe ou de galinha, também podendo ocorrer hemorragias. Também podem ser encontradas lesões similares na musculatura cardíaca, principalmente na região do ventrículo esquerdo. Nos pulmões observa-se degeneração e necrose de coagulação, com fragmentos de fibras musculares e calcificação distrófica, podendo também ocorrer processos inflamatórios e de reparação. O diagnóstico pode ser confirmado pelos achados clínico-patológicos e ainda confirmada através de experimentos (AMORIM et al. 2005; TOKARNIA et al., 2010).

Histopatologicamente há presença de necrose segmentar de todos os músculos examinados (glúteos, psoas, língua e coração), achados caracterizados por perda das estriações, aumento de volume e ruptura das fibras musculares, tumefação e hiperplasia dos núcleos sarcolemais e discreta infiltração de macrófagos. Pode-se ainda observar algumas fibras se apresentavam eosinofílicas com os núcleos picnóticos, degeneração gordurosa do fígado, de preferência centrolobular, e congestão pulmonar e dos linfonodos parotídeos, submandibulares, retrofaríngeos, prescapulares e mediastínicos (AMORIM et al., 2005).

2.3.6 Deficiência de Cobre

O Cu é um constituinte de enzimas como a citocromo-C-oxidase (COX), amina-oxidase, catalase, peroxidase, ácido ascórbico-oxidase, monoamina-oxidase plasmática, eritrocuprina (ceruloplasmina), lactase, uricase, tirosinase, SOD e participa do mecanismo de absorção do Fe, ou seja, ajuda na incorporação do Fe no trato gastrointestinal e na transferência de Fe de tecidos para o plasma (CHANDRA, 1990). É essencial para os sistemas hematológico e neurológico (TAN et al., 2006). É um mineral necessário para o crescimento e formação do osso, formação de mielina no sistema nervosa, (MALHOTRA, 1998; MURRAY et al., 2000).

O mineral é transportado pela albumina e ligado a ceruloplasmina. A ceruloplasmina possui uma atividade oxidante, facilitando a incorporação do Fe férrico em transferrina. A proteína com Cu nas células vermelhas recebe a denominação de eritrocuperina; no fígado, de hepatocuperina; e no cérebro, de cerebrocuperina. Em geral Cu é pobremente absorvido e em condições normais mais de 90% do ingerido é excretado nas fezes. A maioria do Cu nas fezes

é inabsorvível, mas uma parte vai para a bile (HAYS e SWENSON, 1985). O Cu é absorvido de forma diferente entre as espécies domésticas e pode ser afetada por circunstâncias próprias do animal (DALLEY, 1994; WARD et al., 1996). Animais jovens tem maior capacidade absorptiva que adultos (GRAHAM, 1991). O Cu entra nas hemácias por transporte ativo, sendo mediado principalmente pelas concentrações de metalotioneína. O intestino tem capacidade de absorver de 30 a 60%, mas grande quantidade é secretada novamente e apenas 5 a 10 % é absorvido no final (KEEN e GRAHAM, 1989; HERRERA, 1991).

É o mineral que apresenta maior quantidade de elementos antagonistas (UNDERWOOD, 1983). O principal mineral antagonista do Cu é o molibdênio (Mo) (GRAHAM, 1991), ou seja, quando existem concentrações elevadas deste mineral, ocorrem frequentemente casos de deficiência de Cu, já animais que ingerem pequenas quantidades podem se tornar mais susceptíveis à intoxicação pelo mineral, como é o caso da espécie ovina (GOONERATNE et al., 1989). Desordens clínicas associadas com deficiência incluem anemia, desordens em ossos, ataxia neonatal, despigmentação e crescimento anormal de pelos ou lã, redução no crescimento e na performance reprodutiva, falha cardíaca e distúrbios gastrintestinais. (MURRAY et al., 2000).

A deficiência de Cu é talvez a segunda mais importante deficiência mineral em animais de produção (MILTIMORE e MASON, 1971). Esta doença pode ser classificada como “primária” ou “simples”, sendo causada pela ingestão de baixa quantidade de Cu dietético e é frequentemente responsável pelo desenvolvimento de desordens clínicas como: anormalidades na pigmentação de pelos (acromotriquia) e na queratinização da lã e pelos, anemia, anormalidades esqueléticas e a Ataxia Enzoótica (AE) (GOONERATNE et al., 1989). A enfermidade ocorre pela ingestão de pastagens com baixa concentração de Cu, ou seja, quando há menos de 5 mg/kg para ovinos e 7 mg/kg para caprinos (SMITH e SHERMAN, 2004).

Pode ser classificada como “secundária”, “induzida” ou “condicionada”, que, apesar da ingestão de quantidade adequada, sua absorção e utilização pelos tecidos são prejudicadas pela presença de minerais antagonistas, ou seja, pela presença de Mo, S e Fe, os quais são os principais minerais antagonistas (HOMSE, 1981; SUTTLE 1986ab; 1991, NIEDERMAN, et al. 1994, GENGELBACH et al. 1994; RADOSTITS; et al. 2007). O tipo pode ser dividido em três grupos: as causadas por alimentos com altos níveis de Mo e baixa concentração de Cu, mas com quantidades significativas de Mo (Mo:Cu = < 2:1). Concentração normal de Cu e baixas de Mo, com altas concentrações de proteína solúvel, e, alto consumo de proteína

solúvel em pastos jovens, que aumentam a quantidade de sulfitos no rúmen, favorece a formação de sulfito de Cu, tornando o mineral indisponível para absorção (McDOWELL et al., 1988).

Em pequenos ruminantes, veados, cobaias, suínos e ratos, a deficiência de Cu recebe a denominação de Ataxia Enzoótica (AE), que se caracteriza por desmielinização do Sistema Nervoso Central (SNC) e resulta principalmente em paralisia dos membros (ZATTA e FRANK, 2007; SUTTLE, 2010; BREWER, 1983). A AE em ovinos e caprinos afeta normalmente em animais neonatos com até 180 dias de vida, provocando a desmielinização de estruturas no SNC. Esta doença se caracteriza por perda de coordenação dos membros posteriores, e, mais raramente, dos membros anteriores, instabilidade ao andar, paralisia flácida ou espástica e total incapacidade de andar evoluindo até morte (UNDERWOOD e SUTTLE, 1999; SUTTLE, 2010; BREWER, 1983). Dois tipos são descritos, baseados no local da lesão e a cronologia da condição. A forma congênita afeta neonatos nos seus primeiros dias de vida e é caracterizada pela destruição da substância branca cerebral. A forma tardia ocorre em neonatos com mais de 3 semanas de vida, sendo caracterizada por lesões na substância cinzenta e tratos motores da medula (UNDERWOOD e SUTTLE, 1999).

Nos dois tipos de AE, há depleção de Cu no organismo tanto da fêmea prenhe como dos neonatos, resultando na mielinização imperfeita do sistema nervoso do recém-nascido devido à menor atividade da enzima COX e da ceramida galactosil- transferase e da produção de fosfolípidos, importantes na síntese da mielina. O surgimento da AE está ligado com a precocidade do processo carencial e com a cronologia da mielinização no feto, que se inicia no SNC 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 mais depositada do final da gestação até o 30º dia posterior ao parto (HOWELL e GOWTHORNE, 1987).

A desmielinização se caracteriza como uma lesão primária, que geralmente é aceita como uma baixa concentração de Cu no cérebro, levando a uma deficiência da enzima COX. Essa enzima possui função central no metabolismo oxidativo juntamente com a enzima SOD, que tem o elemento Cu na sua composição (Cu-Zn-SOD), que protege as células do radical superóxido. O decréscimo da atividade da COX é responsável por uma diminuição na síntese de fosfolípidos (ORGA et al., 1999). O acúmulo de peróxidos causado pela baixa atividade Cu-Zn-SOD também tem sido relatado por causar vários tipos de danos cerebrais. Outras enzimas Cu-dependentes também podem ser afetadas, podendo se tornar deficientes ou ter

suas atividades reduzidas, o que contribui também para o desenvolvimento de sinais neurológicos (ZATTA e FRANK, 2007).

Diversas são as denominações da AE no mundo: “Enzootic Ataxia”, “Swayback”, “Swingback” (Austrália, Nova Zelândia e Inglaterra), “Lamkruis” (África do Sul) e “Renguera” (Peru) (TOKARNIA et al., 2010). Os principais sinais clínicos são neurológicos, porém diarreia crônica pode também ocorrer, quando sendo a doença condicionada pelo Mo. A doença ocorre em cordeiros cujas mães estejam se alimentando em pastagens ou quando são experimentalmente alimentados com alimento contendo baixas concentrações de Cu ou alta de Mo e/ou S. A enfermidade pode ser evitada, suplementando-se as ovelhas com Cu durante a gestação (CUNNINGHAM, 1955; INNES e SAUNDERS, 1957; SCHULZ et al., 1951; TABUSSO, 1942; UNDERWOOD, 1956; ZATTA e FRANK, 2007; TOKARNIA et al., 2010).

À necropsia, os achados são relacionados com os quadros clínicos apresentados pelos animais. Observa-se palidez da carcaça e das vísceras, podendo ser encontrado também pigmento marrom amarelado nos linfonodos. Também se observa palidez na musculatura cardíaca além de indícios de anemia (TOKARNIA et al., 2010; RADOSTITS et al., 2007). Já na histopatologia são observadas rarefação e porose do tecido ósseo (ROSENBERGER, 1975). Em caprinos e ovinos, podem ser observado destruição e cavitações da substância branca cerebral, hidrocefalia, obliteração das circunvoluções cerebrais, devido a perda da mielina de axônios, além de edema cerebral, herniação cerebelar, sendo similar a encontrada em casos de polioencefalomalacia e mielopatia e leucomalácia (RADOSTITS et al, 2007). Na medula espinhal, as alterações observadas são caracterizadas por desmielinização de fibras nervosas e degeneração de células num padrão bilateral simétrico (BANTON et al., 1990).

O diagnóstico da deficiência de Cu é realizado através das concentrações de Cu no fígado ou também através de experimentos (RADOSTITS et al., 2007; TOKARNIA et al., 2010). Casos subclínicos ocorrem na região semiárida e o diagnóstico é feito a partir da determinação de baixos níveis do mineral ou altos níveis de minerais antagonistas a este elemento (Mo, Fe ou S) em fontes de alimentos, como forrageiras, e também em tecido hepático (RIET-CORREA, 2004). Análises químicas de amostras de fígado são fundamentais para o diagnóstico, além da realização de experimentos em que os animais doentes são suplementados (BARBOSA et al., 2005). A resposta ao tratamento com suplementação de Cu são comparadas as variáveis de produção e saúde dos grupos de animais que receberam e os que não receberam o mineral (RADOSTITS et al., 2007; MARQUES et al., 2003). Outros

fatores como desempenho reprodutivo, taxa de crescimento e índice de mortalidade de bezerros são variáveis utilizadas para a comparação (RADOSTITS et al., 2007; TOKARNIA et al., 2010).

Os valores normais referentes ao Cu hepático devem estar acima de 101 ppm (UNDERWOOD, 1977), sendo que teores de cobre entre 0 a 50 ppm são indicativos de deficiência. Já valores de Cu hepático indicativos de deficiência hepática variam de 4 a 34 ppm (UNDERWOOD, 1956). Outros valores, considerados normais, variam de 11 a 20 $\mu\text{Mol/L}$ (RADOSTITS et al., 2007). Em ovinos recém-nascidos, os valores normais de Cu hepático variam de 74 a 430 ppm (UNDERWOOD, 1956).

O tratamento e a profilaxia da deficiência de Cu baseiam-se em adubação das pastagens, incorporação de sulfato ao sal oferecido aos animais, aplicação de medicação via subcutânea ou intramuscular de medicamentos a base de complexos orgânicos de Cu de lenta absorção, sendo este último comum em casos de estudos experimentais (TOKARNIA et al., 2010).

No Brasil, a deficiência de Cu é uma das deficiências minerais mais frequentes em ovinos. Em sete regiões de quatro estados do país, foram observados casos da doença (SILVA et al., 1999). O primeiro relato da doença no país foi no Estado do Piauí. Os ovinos, dentre os quais havia tanto cordeiros recém-nascidos quanto ovinos jovens, apresentavam principalmente perturbações da locomoção, caracterizando-se por desequilíbrio dos membros posteriores ao andar, sinal clínico que variou em intensidade. Nos casos mais leves esta característica quase não pode ser notada, e somente quando o animal era tocado durante algum tempo. Nos casos mais graves os animais mal podiam andar. Havia também casos de paraplegia. A maioria dos animais afetados examinados apresentava estado ruim estado nutricional, provavelmente devido à dificuldade na procura de alimento em virtude da perturbação da locomoção. A duração da doença era muito variável, tendo curso agudo até crônico. A maioria dos animais doentes morreu, porém alguns dos animais afetados viveram durante muito tempo, podendo alcançar a idade adulta. A maior incidência da doença foi no período logo após os nascimentos dos animais (TOKARNIA et al., 1966).

Na histopatologia observou-se principalmente degeneração de mielina. Dois animais apresentaram degeneração severa em toda a medula espinhal e no bulbo; outro apresentou degeneração discreta somente na porção cervical da medula. Já infiltrados intersticiais de células redondas no miocárdio, proliferação de células do tufo glomerular, hemossiderose hepática, vacuolização discreta de células hepáticas, precipitados de substância basófila nos

túbulos retos dos rins, pequeno foco de células mononucleares no cérebro e infiltrado composto por células redondas pequenas na leptomeninge foram achados discretos e inconstantes em 9 animais. Em todos os animais os valores de Cu hepáticos variaram de 1 a 23,0 ppm (TOKARNIA et al., 1966).

No Rio de Janeiro, em experimentos de suplementação mineral, caprinos apresentaram despigmentação dos pelos, principalmente ao redor dos olhos. Os animais recebiam capim *Andropogon (Andropogon gayanus)* e Elefante (*Pennisetum purpureum*), ração concentrada contendo farelo de trigo, fubá e farelo de soja, e suplementação mineral (MALAFAIA et al., 2004). No Estado do Rio Grande do Sul, foram diagnosticados cordeiros com hipomielinogênese congênita decorrente de grave deficiência de Cu durante a gestação. Os animais não conseguiam se manter em estação após o nascimento e morriam logo após o parto. Os animais apresentavam hidrocefalia e ausência de substância branca (BARROS et al., 1997).

Na Paraíba, caprinos com média de 2 meses de idade que nasceram normais, apresentaram paresia e paralisia flácida dos membros posteriores (SOUZA e SIMÕES, 1999). No mesmo Estado, outros 2 surtos de AE foram identificados. No primeiro, um caprino recém-nascido apresentava paralisia flácida dos 4 membros e discretos tremores de cabeça. Na propriedade de origem, outros 15 cabritos apresentaram sinais clínicos semelhantes e foram a óbito. A histopatologia revelou degeneração Walleriana da substância branca da medula espinhal, principalmente nos funículos ventrais. Neurônios da medula e do tronco encefálico se apresentavam eosinofílicos, em cromatólise difusa do pericárdio, e algumas vezes, com núcleos marginalizados. Evidenciou-se perda de mielina na substância branca da medula. Amostras de soro de 2 animais doentes apresentaram 1,61 a 1,29 $\mu\text{mol/L}$. No segundo surto, 3 animais apresentavam debilidade dos membros pélvicos, com flexão das articulações tarso-metatarsianas, quedas quando movimentados. Apenas 1 animal apresentou arrastar de pinças dos cascos dianteiros, bruxismo, diminuição do reflexo pupilar, ausência do reflexo anal, ausência do reflexo da deglutição e secreção nasal purulenta. Inicialmente apresentava estridor traqueal, que desapareceu posteriormente, bradipnéia e arritmia cardíaca. A necropsia revelou atrofia dos músculos da coxa e pulmões, com áreas de consolidação do lobo apical direito. As alterações histopatológicas foram similares as do primeiro surto (GUEDES et al., 2007).

No mesmo Estado, ocorreram quatro surtos de AE envolvendo cabritos da raça Savana e Parda Alpina. As idades dos animais variavam de 30 dias até 1 ano. Os rebanhos de origem

eram criados extensivamente e não recebiam suplementação mineral adequada. Os animais apresentavam fraqueza ou espasticidade e ataxia dos membros posteriores, seguido de paralisia dos 4 membros, levando a recumbência. Também foram observados tremores de cabeça. Apenas um animal apresentou bruxismo, diminuição do reflexo pupilar e reflexo anal e secreção nasal mucosa e purulenta. O caprino de 1 ano, doente cronicamente, apresentou atrofia bilateral dos músculos dos membros posteriores. Outro caprino com a forma congênita da doença apresentou quadro clínico imediatamente ao nascimento. Este animal apresentava rarefação óssea na coluna vertebral, membros e articulações. O córtex das metáfises dos ossos longos, como o fêmur e o úmero apresentavam aumento na radioluscência e estavam mais finos. Histopatologicamente todos os animais apresentavam neurônios eosinofílicos com cromatólise difusa e núcleos marginalizados na medula espinhal e tronco encefálico. Degeneração Walleriana foi observada nos funículos ventrais da medula espinhal, sendo caracterizada pela presença de vacúolos, algumas vezes dispostos em cadeias, e ocasionalmente, macrófagos ou resíduos axonais. A concentração sérica obtida de três animais foi de 1,61 μmol/L, 1,29 μmol/L e de 6,43 μmol/L. (SILVA et al., 2014).

No Rio Grande do Norte, foram relatados casos de cordeiros após o 1º mês de nascimento apresentavam dificuldade de locomoção, quedas e tremores, evoluindo para apatia, perda de peso e entravam em óbito. Outros 5 animais apresentavam incoordenação, dificuldade em se levantar e se locomover, quedas frequentes, ataxia dos membros posteriores e com menos severidade nos anteriores, dificuldade para mamar, pelos ásperos e sem brilho e menor desenvolvimento corpóreo, evoluindo para perda de peso, lesões por decúbito e pelas frequentes quedas, e apatia progressiva. Os valores médios de Cu sérico foram de 6,0 μMol/L. Já a concentração média de Cu hepático foi de 6,8 ppm. Por outro lado, a concentração média de Fe hepático foi de 1530 ppm, sendo a causa principal da deficiência mineral nos animais (SOUSA et al., 2009).

Em Pernambuco, na região Agreste, foram identificados casos de AE em caprinos e ovinos. Os animais nasciam normais, e a partir de 30 a 120 dias, desenvolviam o quadro da doença. Nos animais com idade superior a 45 dias o quadro clínico evoluía de forma mais prolongada, sendo observadas alterações motoras somente nos membros posteriores. A maioria dos animais apresentavam incoordenação dos membros posteriores, quedas frequentes e dificuldade de manter-se em estação. Alguns ainda tentavam mamar, deslocando-se com os membros anteriores flexionados e apoiados no chão e até mantinham-se na posição de “cão sentado”. Alguns animais quando postos em estação conseguiam dar poucos passos,

caindo posteriormente. Após período de 15 dias, os animais emagreciam e chegavam a morrer por inanição (SANTOS et al., 2006).

Ao ser realizado exame neurológico dos animais, verificou-se que havia diminuição dos reflexos sensitivos e motores nos membros posteriores. Ranger dos dentes foi observado em alguns animais no fim do quadro. Os animais com 30 a 45 dias de vida desenvolveram inicialmente alterações motoras nos membros posteriores e posteriormente nos anteriores, caracterizando-se por espasticidade permanente dos membros, leves tremores e ranger dos dentes. O decúbito prolongado resultava em escaras e meteorismo gasosos e posteriormente morriam. Alguns animais apresentaram quadro clínico com 90 dias de idade, sendo caracterizado por cambaleio do trem posterior e posição do cão sentado, recuperando-se lentamente, porém desenvolviam sequelas que dificultavam a locomoção. Cabritos nesta idade apresentaram movimentos verticais da cabeça. Muitos neonatos ainda apresentavam conjuntivite catarral bilateral, discreto quadro pulmonar acompanhado de tosse e secreção nasal catarral, lesões de ectima contagioso e diarreia discreta (SANTOS et al., 2006).

A histopatologia revelou leve edema e congestão cerebral. Na medula espinhal foi identificada degeneração axonal, gliose, esferóides, leve infiltrado mononuclear e maguitos perivasculares. Nas regiões dos cornos ventrais na medula espinhal observaram-se áreas de desmielinização nos animais com idade de 45 dias. Já nos animais mais velhos a desmielinização foi observada na medula lombar. Degeneração axonal e vacuolização da substância branca foi presente em cabritos mais jovens. Os animais apresentaram níveis séricos de Cu reduzidos, porém nos ovinos adultos apresentaram níveis inferiores aos dos caprinos adultos. Os teores de Cu hepático foram relativamente baixos (de 19,4 mg/kg a 140 mg/kg). As forragens e os solo onde os animais pastavam apresentaram altos valores de Fe (média de 284 mg/kg; e 8600 mg/kg de MS, respectivamente) (SANTOS et al., 2006), sendo portanto, importantes fontes da causa da doença nos animais .

Na região do Sertão neste mesmo Estado, coletaram-se 141 amostras de soro sanguíneo de caprinos e 141 de ovinos encaminhados do abatedouro da microrregião de Araripina, provenientes dos municípios de Granito, Araripina e Ouricuri. Todas as amostras foram coletadas tanto em períodos secos quanto em chuvosos. Em relação à espécie, foi obtida concentração sérica de $9,85 \pm 2,71 \mu\text{mol/L}$ para os ovinos e de $11,37 \pm 2,57 \mu\text{mol/L}$ para os caprinos. Com relação ao sexo, os machos apresentaram $9,58 \pm 2,52 \mu\text{mol/L}$ e as fêmeas de $11,55 \pm 2,52 \mu\text{mol/L}$. Nos ovinos, relação à espécie e sexo foram obtidos os valores séricos e hepáticos de $10,92 \pm 2,56 \mu\text{mol/L}$ e $218,61 \pm 93,49 \mu\text{mol/L}$ para as fêmeas; e de

9,42±2,67µmol/L e 133,45±92,37µmol/L para os machos. Os caprinos fêmeas apresentaram valores séricos e hepáticos de 12,10±2,70µmol/L e 157,87±78,78µmol/L e os machos, de 10,14±1,80µmol/L e 143,15±82,36µmol/L. Com relação a espécie e período sazonal, os ovinos, no período de seca, apresentaram valores séricos e hepáticos de 9,22±2,34µmol/L e 185,10±88,28µmol/L; e no período chuva, de 10,3±2,89µmol/L e 137,95±87,04µmol/L. Já os caprinos, no período da seca, apresentavam valor médio sérico e hepático de 11,74±2,36µmol/L e 155,20±93,40µmol/L; e no período da chuva, de 11,05±2,74µmol/L e 149,37±62,33µmol/L. Menor concentração do mineral foi observadas nos machos do que nas fêmeas (MARQUES et al., 2011).

Ainda no Estado de Pernambuco, amostras de sangue de 80 ovinos e 80 caprinos, adultos, hígidos, de animais do abatedouro de Petrolina, provenientes de 13 propriedades, sendo 7 no Município de Dormentes, 4 em Petrolina e 2 em Santa Maria da Boa Vista. As amostras foram coletadas tanto em períodos de seca quanto de chuva. Dez propriedades criavam os animais em sistema semi-extensivo e outras 3 em sistema extensivo. A média da concentração sérica de Cu nos ovinos e caprinos no período seco foi de 10,5±1,9µmol/L e de 11,4±2,9µmol/L, respectivamente. Já no período de chuva a média de Cu sérico foi de 10,3±2,2µmol/L nos ovinos e de 11,6±2,0µmol/L nos caprinos (JÚNIOR, 2013).

3. DIAGNÓSTICO DAS DEFICIÊNCIAS MINERAIS EM PEQUENOS RUMINANTES

Em pequenos ruminantes, as deficiências de minerais normalmente são investigadas através de estudos referentes a análises dos solos e das forragens, onde os animais pastejam ou são criados. Porém, inicialmente devem ser investigados os níveis orgânicos presentes em fluidos ou tecidos dos animais doentes em função das variações na disponibilidade, interferências dos diferentes minerais e habilidade do animal em melhorar ou reduzir absorção (TOKARNIA et al., 1999). Na maioria das deficiências minerais e, em especial, quando não acentuadas, a determinação do quadro clínico-patológico, apesar de muito importante, não é suficiente fazer o diagnóstico (TOKARNIA et al., 2010). A avaliação da produtividade dos animais, em especial referentes ao ganho de peso, em animais que receberam a suplementação do mineral suspeito também é outro ponto importante a ser analisado (RIET-CORREA et al., 1993; TOKARNIA et al., 2010; MARQUES et al., 2003; SILVA et al., 2011).

4. LARINGE

4.1 Anatomia

A laringe é o órgão que liga a parte caudal da faringe com a traquéia. Possui uma morfologia adaptada a uma função valvular para impedir a entrada de material estranho na traquéia, permite mudanças no tamanho da glote para a livre entrada do ar, regula a pressão intratorácica e ainda é usada no mecanismo de fonação (HARE, 1986). Apresenta-se suspensa pelo hióide, através da articulação do osso tirohióide com a parte rostral do corno da cartilagem tireóideia. Esta caudal à raiz da língua, à oro-faringe e ao palato mole, e ventral ao atlas. Os músculos intrínsecos da laringe controlam a dimensão da entrada laríngea, o tamanho e a forma da glote, bem como a posição das cartilagens da laringe (EVANS e DE LAHUNTA, 2013).

A laringe consiste em 4 componentes anatômicos básicos. É um aparato constituído de cartilagens, ligamentos, músculos e membranas mucosas, as quais protegem a entrada para as passagens de respiratórias inferiores como a traquéia, brônquios e pulmões. É o sítio das pregas vocais (MARTINI e BARLHOLOMEW, 2003; OREILLY, 2004; MOHI-ALDDN, 1987), e as principais estruturas cartilagosas e ligamentosas das quais formatos ajudam a laringe durante a deglutição e é necessário para a passagem de ar para dentro e fora da boca (ABDDEL-RAHMAN, 1990). O esqueleto da laringe é composto pela epiglote, que se localiza rostralmente, projetando-se sobre para fechamento e abertura durante a deglutição. A laringe é situada no espaço intermandibular e se estende até a altura da 3^a, 4^a ou 5^a vértebra cervical. As estruturas da laringe são suspensas pelo aparato hióide, que são séries de pequenos ossos que articulam com o osso temporal (TEMPEST, 1980; AVIVA, 1999; MAZUKIEWICZ, 1997).

A cavidade da laringe está dividida em cinco segmentos transversos: ádito da laringe, vestíbulo, rima vestibular, rima da glote e cavidade infraglótica (EVANS e DE LAHUNTA, 2013). O ádito da laringe está delimitado rostralmente pela epiglote, lateralmente pelas pregas ariepiglóticas e caudalmente pelos processos corniculados das cartilagens aritenóideias (HARE, 1986; DYCE et al., 2008). A entrada conduz para o vestíbulo, que se estende

caudalmente até à rima da glote. As paredes laterais do vestíbulo apresentam as pregas vestibulares e os ventrículos laterais (HARE, 1986).

A rima vestibular é uma porção da cavidade laríngea delimitada bilateralmente pelas pregas vestibulares e pela mucosa que cobre os processos cuneiformes, ventralmente pela mucosa que cobre a cartilagem tireóideia diretamente caudal ao ligamento tiroepiglótico. A prega vestibular é pequena, contém poucas fibras elásticas, e é compreendida entre a margem ventral do processo cuneiforme e a superfície crâniodorsal da cartilagem tireóideia (EVANS & DE LAHUNTA, 2013). A rima da glote está limitada, dorsalmente, pelas faces mediais e processos vocais das cartilagens aritenóideias e ventralmente pelas pregas vocais. A glote consiste nas pregas vocais, cartilagem aritenóideia e rima da glote (HARE, 1986).

As pregas vocais estendem-se desde o processo vocal da cartilagem aritenóideia até à parte dorsocaudal da cartilagem tireóideia (EVANS e DE LAHUNTA, 2013). Cada prega contém um ligamento na sua margem livre, o ligamento vocal, que funciona como uma estrutura de suporte da margem cranial da prega vocal (DYLAN et al., 2004; EVANS e DE LAHUNTA, 2013). O ventrículo laríngeo é uma evaginação da mucosa que forma um pequeno saco entre as pregas vestibulares e vocais medialmente e lateralmente com a lâmina tireóideia. A sua margem está ligada a estas duas pregas e o lúmen abre para a cavidade laríngea na junção da rima da glote com a rima vestibular (EVANS e DE LAHUNTA, 2013). A cavidade infraglótica da laringe estende-se desde a rima da glote até à cavidade da traquéia. A parte dorsal é larga, correspondendo à lâmina da cartilagem cricóideia e estreita ventralmente (EVANS e DE LAHUNTA, 2013).

As paredes da laringe consistem em cartilagens, ligamentos, membranas e músculos. A epiglote possui formato de folha, com ápex pontiagudo nos caprinos. A cartilagem tireóideia é a principal cartilagem que forma a maioria das porções lateral e ventral do esqueleto cartilaginoso da laringe. Consistem em duas lâminas quadradas, as quais são unidas ventralmente formando um ângulo agudo na linha média do corpo (Pomo de Adão). Dorsalmente, as lâminas são expandidas para formar os cornos caudal e rostral, sendo o caudal curto e amplo nos caprinos. A fissura tireóideia separa os cornos rostral e caudal da margem da cartilagem, deixando um forâmen na fissura profunda. A cartilagem cricóideia é a principal, que forma um anel completo. É ampla dorsalmente e estreita ventralmente. Possui duas partes, a lâmina dorsal e o arco. A lâmina possui uma crista mediana sagital, possuindo duas superfícies, a dorsal e a ventral, e duas bordas, cranial e caudal. O arco é mais côncavo em comparação com, que a consideraram levemente côncava. A cartilagem aritenóideia tem

formato piramidal e um par com 3 superfícies, dorsal, medial e lateral; e três bordas, ventral, medial e lateral. Todas são adjacentes e se ligam por 3 processos, o muscular, o vocal e o articular. O processo muscular na borda medial dorsal e o articular, na borda dorsal lateral, são pontiagudos no caprinos. A cartilagem corniculada é pequena em cada lado da aritenóidea. São como processos cornuais curvados. Possui as superfícies dorsal e lateral, as bordas cranial e caudal, o ápex e a base (ALSADI, 2006).

Os ligamentos da laringe são extrínsecos, conectando a laringe com o osso hióideo e a traquéia. A membrana tirohióidea na sua parte ventral pode ser espessa. Os ligamentos intrínsecos conectam as varias cartilagens da laringe. O ligamento hioepiglótico se estende da superfície lingual da epiglote para o corpo do osso hióideo, sendo pequenos e possuindo formato de fita. O ligamento cricotraqueal é amplo e conecta a borda caudal do ligamento cricóideo com a borda cranial do primeiro anel traqueal. O ligamento tiroepiglótico é curto, se estendendo da base da epiglote até o corpo da cartilagem tireóidea. O ligamento cricotireóideo possui um ligamento amplo e se estende da borda rostral da cartilagem cricóidea até o corpo da tireóidea. O ligamento cricoaritenóideo conecta as partes ventral e cranial da lamina cricóidea na superfície da aritenóidea. Os ligamentos aritenóideos transversos se estendem entre 2 ângulos, medial e dorsal, das duas cartilagens aritenóideas. O ligamento focal presente em cada lado, se estende dos processos vocais da aritenóidea para a superfície dorsal do corpo da tireóidea (ALSADI, 2006).

A cavidade da laringe se estende da entrada laringeal até a borda caudal da cartilagem cricóidea. É o espaço entre as cartilagens laríngeas, músculos e ligamentos. Divide-se em duas partes pela projeção das pregas vocais, que consistem em corda vocal muscular e pequenos ventrículos mediais. O vestíbulo é amplo e triangular, localizando-se na entrada da laringe e no novelo das pregas vocais. As suas delimitações são dorsais a epiglote e o corpo da cartilagem tireóidea, lateral a superfície medial da aritenóidea ventral, os músculos aritenóideos transversos. A cavidade infraglótica é elíptica e se estende para as pregas vocais e para a borda caudal da cricóidea, com delimitação com o ligamento cricotireóideo e superfície interna da cartilagem cricóidea (ALSADI, 2006).

Os músculos da laringe dividem-se em extrínsecos e intrínsecos. Os esternotireóideos surgem com os esternohióideos lateralmente originados do esterno e se inserem na cartilagem tireóidea. Os tirohióideos conectam-se entre o processo do osso hióide e da lâmina tireóidea. O hioepiglótico é pequeno possui forma de fita e se origina do corpo do osso hióide e insere-se na superfície lingual do músculo epiglótico (BURKIT et al., 1993; HAM e CORMACK,

1979; AUGHEY e FRYE, 2001; STEVENS e LOW, 1998; BLOOM e FAWCETT, 1993; BANK, 1981). Os cricofaríngeos se situam na superfície dorsal da cartilagem cricóidea. Origina-se da laringe e insere-se na faringe e tem formato de cinta. O tirofaríngeo insere-se na superfície lateral da lamina da cartilagem tireoide e faz margem com músculos inseridos na faringe (ALSADI, 2006).

Os músculos intrínsecos incluem os aritenóideos transversos, cricoaritenóideos dorsais e laterais, tiroaritenóideos e cricotireóideos. Os aritenóideos transversos surgem do processo muscular da cartilagem aritenóidea e se insere junto com a mesma no outro lado da linha média. O cricoaritenóideo dorsal origina-se da lâmina cricóidea lateral a crista mediana e passa rostrolateralmente ao processo muscular da cartilagem aritenóidea. O cricoaritenóideo lateral se origina da porção lateral e do arco da cartilagem cricóidea e insere-se no processo vocal da cartilagem aritenóidea. Os tiroaritenóideos são pequenos e se originam na superfície dorsal da lâmina do ligamento tireóideo e se inserem no processo muscular da cartilagem aritenóidea. Os cricotireóideos originam-se da região ventral do arco da cartilagem cricóidea e insere-se na borda caudal da lamina da cartilagem tireoide (ALSADI, 2006).

Nos caprinos, a laringe se localiza no espaço intermadibular (ALSADI, 2006). O seu esqueleto cartilaginoso consiste em números pares e ímpares cartilagens que estão conectadas a cada osso hióide e a traquéia por ligamentos e músculos que possui relação (ADAMS, 2004; PASQUNICH, 1999).

As principais artérias são os ramos laríngeos craniais e caudais que derivam da artéria tireóide craniana (TEMPEST, 1980; AVIVA, 1999; MAZURKIEWICZ, 1997). A artéria laríngea cranial surge da face ventral da artéria carótida externa e entra na laringe através da membrana tirohióide, entre a margem rostral da lâmina da cartilagem tireóideia e o osso tirohióide (Hare, 1986). A artéria laríngea caudal é um ramo da artéria tireóideia cranial, que surge da artéria carótida comum. Ramos da artéria passam entre o primeiro anel traqueal e a cartilagem cricóideia e entre o arco da cartilagem cricóideia e a lâmina da cartilagem tireóideia. As veias correspondem às artérias e drenam para a veia jugular interna. Os vasos linfáticos drenam para os linfonodos retrofaríngeo medial e cervical profundo cranial (Hare, 1986). O vasos linfáticos consistem de linfonodos profundos cervicais, alguns passando pelo ligamento cricotireóide e por parte da frente da traquéia (TEMPEST, 1980; AVIVA, 1999; MAZURKIEWICZ, 1997).

A laringe é inervada pelo nervo laríngeo cranial que se separa do nervo vago ao nível do seu gânglio distal. Ao chegar à laringe divide-se no ramo externo, que vai inervar o

músculo cricotireoideu, e ramo interno, que recebe axónios da mucosa da laringe, cranial às pregas vocais (EVANS & DE LAHUNTA, 2013). O ramo interno inerva as papilas gustativas da epiglote responsáveis pelo reflexo inicial de deglutição (STANLEY et al., 2010). A laringe também é inervada pelo nervo laríngeo caudal que é o nervo motor de todos os músculos intrínsecos da laringe exceto do músculo cricotireoídeo. Este é um segmento terminal dos nervos recorrentes da laringe que se originam do respectivo nervo vago na metade cranial do tórax (STANLEY et al., 2010). Os axónios somáticos eferentes têm o corpo da célula no núcleo ambíguo da medula, deixam a medula na raiz cranial do nervo acessório que forma o seu ramo interno (Figura 3) (EVANS e DE LAHUNTA, 2013).

Réthi (1951) demonstrou que a secção da porção intracraniana do nervo acessório resulta numa degeneração da maioria dos axónios do nervo laríngeo recorrente. Se seccionar a porção intracraniana do vago antes de este receber os componentes da raiz cranial do nervo acessório deixa os axónios motores do nervo laríngeo recorrente intacto, onde a componente motora do nervo laríngeo cranial degenera por completo (EVANS e DE LAHUNTA, 2013). Quando o nervo laríngeo recorrente é cortado no seu caminho ao longo da traquéia, há feixes de axónios aferentes no componente distal que não degeneram. Estes são baroreceptores e quimiorreceptores primários aferentes, que têm os corpos celulares no gânglio distal do vago, chegam à laringe via nervo laríngeo cranial e correm em ramos de comunicação para se juntarem ao nervo laríngeo caudal no seu caminho para o arco aórtico (EVANS e DE LAHUNTA, 2013). Os nervos laríngeos pararecorrentes, são um par de nervos raramente citados que se ramificam do nervo laríngeo recorrente quando este se origina do nervo vago e seguem paralelamente e dorsalmente em relação ao nervo laríngeo recorrente ipsilateral inervando a parte cervical e cranial do esôfago e da traquéia (STANLEY et al., 2010; EVANS e DE LAHUNTA, 2013).

4.2 Anatomia Funcional

A laringe é um órgão que desempenha diversas funções. Auxilia no olfato, na medida que ajuda a assegurar que o ar inspirado atinja as terminações nervosas olfativas na mucosa nasal (HARE, 1986). Protege a via respiratória inferior contra a entrada de alimentos e líquidos durante a deglutição. Para tal são realizados dois movimentos principais, sendo um deles o encerramento ou estreitamento do ádito da laringe devido ao relaxamento dos

músculos cricotireóideos, que permite a redução do diâmetro dorsoventral da cavidade laríngea e o estreitamento da rima da glote (HARE, 1986). O outro movimento é o deslocamento rostral da laringe no sentido da base da língua pela contração do músculo hioglosso, músculo gêniohioideo, hioepiglótico e o tireohióideo (HARE, 1986). A inibição da respiração neste momento reduz ainda mais o risco de o alimento ser levado à laringe. Quando tal acontece, o contato com a mucosa vestibular desencadeia o reflexo da tosse (DYLAN et al., 2002).

Quanto à respiração, a rima da glote pode sofrer um estreitamento ou ampliação o que permite um controle na entrada e saída de ar dos pulmões. O movimento dos músculos que alteram o tamanho da glote esta sob o controlo do centro respiratório. Este recebe impulsos aferentes da laringe através do nervo vago e envia impulsos eferentes através do nervo vago e acessório (HARE, 1986). O fechamento contínuo da glote com elevação da pressão intratorácica é utilizado em atividades que envolvem esforço como a defecção, micção e o parto. O bloqueio da via de escape do ar ajuda a manter a pressão intratorácica e, por estabilizar o diafragma, auxilia na ação dos músculos da parede abdominal (DYLAN et al., 2002).

Outra função importante da laringe é a vocalização. A laringe, devido às pregas vocais controladas pela ação muscular em relação à tensão e posição, produz ondas sonoras. As vibrações na laringe são então amplificadas e modificadas por um efeito de ressonância da traqueia, da árvore brônquica, da faringe e da cavidade nasal e/ou oral (HARE, 1986).

4.3 Histologia

A porção oral da laringe é formada por epitélio escamoso estratificado, já a porção respiratória é formada por epitélio colunar pseudoestratificado. A lâmina própria esta presente em algumas cartilagens laríngeas. As cartilagens tireóide, cricóide e aritenóides são do tipo hialina. As cartilagens epiglote e cuneiforme são do tipo elástica. A epiglote em direção a faringe é formada por epitélio escamoso estratificado modificado para epitélio colunar pseudoestratificado. Ao longo do epitélio nesta região, existe uma distribuição de glândulas mucosas e serosas. Abaixo da epiglote a mucosa forma duas camadas, que são recobertas por epitélio escamoso estratificado. A camada adventícia possui pouco tecido conjuntivo

(ALSADI, 2006). Todos os músculos da laringe são do tipo estriado esquelético (ALSADI, 2006; BACHA e BACHA, 2012).

4.4 Doenças Associadas

Malformações são raras na laringe. Dependendo da localização são incompatíveis com a vida pós-natal do animal, podendo causar pouco ou nenhum risco, inferir na qualidade de vida, ou manifestar todas estas condições. Os sinais clínicos comuns são distresse respiratório, estridor, tosse, dispnéia, engasgos, que podem ser exarcebados por excitação, aquecimento, estresse ou exercício (ZACHARY e McGAVIN, 2009). Traumas na laringe podem ser resultantes de injúria nos dispositivos de retenção, como a colocação de tubos endotraqueais. Inflamações agudas como ação de gases nocivos e reações alérgicas ocorrem normalmente na epiglote e nas pregas vocais e podem resultar em obstrução por edema da laringe e conseqüentemente ocorrer asfixia. A mucosa de epiglote e das pregas vocais podem estar espessadas e tumefeitas e protundir dorsalmente até o orifício epiglótico (ZACHARY e McGAVIN, 2009). Objetos pontiagudos e alguns alimentos como maçãs e batatas podem ser aspirados e ficar alojados na laringe, provocando obstrução (SMITH, 2008). Doenças parasitárias na laringe causadas por *Besnoitia bennerti*, *B. besnoiti*, *Mammomonogamus syngamus layngeus* e *Oslerus filaroides osleri* também podem provocar obstrução. Hemorragias na laringe se caracterizam por petéquias nas mucosas e são muito comuns em coagulopatias, inflamações, septicemias como em casos peste suína clássica ou salmonelose em suínos e em equinos anemia infecciosa equina. Dispnéia e asfixia antes da morte podem proocar congestão, equimoses e petequias na mucosa da laringe (ZACHARY e McGAVIN, 2009).

Laringite necrótica ou difteria do bezerro é comum em bovinos confinados e com outras enfermidades, com doenças nutricionais ou confinados em condições sanitárias inadequadas. Ocorre esporadicamente em ovinos e suínos. É causada pela bactéria *Fusobacterium necrophorum*, resultando em lesões na língua, bochechas, palato e faringe. Caracteriza-se por exsudato fibronecrótico seco, amarelo-acinzentado, em crostas, rodeado por zona de hiperemia ativa. Pode desenvolver úlceras profundas e se a lesão não resulta em morte, ocorrendo cicatrização com formação de tecido de granulação. Microscopicamente há

focos necróticos rodeado por áreas de congestão, infiltrado de leucócitos, áreas de fibrose e inúmeras bactérias. Pode se aprofundar até a submucosa (ZACHARY e MCGAVIN, 2009).

Úlceras de contato na laringe podem ser encontradas em bovinos confinados. As lesões se caracterizam por úlceras circulares, unilaterais ou bilaterais e algumas vezes se aprofundam até expor as cartilagens aritenóideas. A etiologia ainda é desconhecida, mas agentes causais como vírus, bactérias e traumas tem sido atribuídas. Esta doença predispõe bezerros a difteria e papilomas laríngeos. A condrite aritenóidea é decorrente de úlcera nas cartilagens laríngeas e pode acometer bezerros, ovinos e equinos. Abscessos também podem envolver a mucosa e as cartilagens em bezerros e ovinos. Presume-se que a causa pode ser infecção por *Arcanobacterium pyogenes* (ZACHARY e MCGAVIN, 2009).

4.4.1 Paralisia Laríngea

A paralisia de laringe indenticada em todos os animais, caracteriza-se como som respiratório anormal (ronco) durante o exercício decorrente da dilatação incompleta da laringe, ocorrendo obstrução da passagem de ar e vibração das pregas vocais (ZACHARY E MCGAVIN, 2009). O ruído torna-se mais audível durante o exercício (WHITE, 2002).

A patogenia estabelecida da hemiplegia laríngea é relacionada a origem assimétrica dos nervos laríngeos recorrentes do vago no mediastino cranial. O nervo laríngeo recorrente esquerdo faz um longo percurso, passando ao redor do ligamento arterioso e do arco aórtico antes continuando cranialmente ao longo da traquéia para a laringe. O nervo laríngeo recorrente direito tem que passar apenas ao redor da artéria suclávia direita para chegar a traqueia. O longo comprimento destes nervos é importante, pois a atrofia por desnervação de apenas ocorre nos músculos da laringe. A microscopia revela degeneração axonal e desmielinização que é mais pronunciada na laringe e decresce com a progressão retrógrada ao longo dos componentes proximais destes nervos. Atualmente, há a hipótese de que esta doença seja uma neuropatia de mortereversa causada pela inabilidade das células do núcleo ambíguo em manter a integridade de seus neurônios motores longos (DE LAHUNTA e GLASS, 2009).

De acordo com Venker-van Haagen, (2009), a paralisia laríngea afeta um lado ou os dois lados da laringe. Pode ser classificada como congênita ou adquirida, sendo a forma congênita rara e a adquirida, tendo a forma idiopática como a mais comum (GRIFFIN e

KRAHWINKEL, 2005). A adquirida pode ser decorrente de lesões ao nível do nervo laríngeo recorrente devido a traumas, doenças infiltrativas, massas ou manipulação cirúrgica na região cervical e/ou torácica, como também decorrente de polineuropatias secundárias a doenças imunomediadas, hipotireoidismo ou outras alterações sistêmicas (PARNELL., 2010). Neste estudo, os caprinos desenvolveram doença metabólica, ou seja, de origem sistêmica, já que animais com deficiência de Cu apresentam menor atividade da enzima COX. Tal enzima em quantidades inadequadas interfere na síntese de fosfolipídeos e resulta em alterações na formação de mielina, e conseqüentemente ocorre necrose neuronal e degeneração Walleriana de estruturas do SNC (HOWELL E GOWTHORNE, 1987). Ocorrendo atrofia por desnervação de músculos da laringe, os animais desenvolvem o ruído respiratório (ZACHARY E MCGAVIN, 2009).

Na histopatologia se observa atrofia da musculatura, podendo desaparecer com a progressão do quadro e ser substituída por tecido fibroso, se caracterizando por atrofia por desnervação. Macroscopicamente se apresenta com aspecto de “carne de peixe”. Desmielinização e degeneração Walleriana podem ser observadas em vários estágios sucessivos nos nervo laríngeo recorrente (JONES et al., 2000).

Lesões do pescoço ou mediastino anterior podem causar paralisia laríngea através do envolvimento dos nervos laríngeos recorrentes. Hemiplegia laríngea tem sido associada a espécies de *Sarcocysts* dos músculos da laringe e faringe. Os principais sinais clínicos observados são dispneia inspiratória, prolongação na fase inspiratória, respiração bucal, estertor, cianose, salivação e extensão da cabeça e pescoço. A palpação da laringe revela edema e pode intensificar a dispneia e o estertor (SMITH, 2008).

Os principais casos de desordens laríngeas são reconhecidos clinicamente em cavalos, principalmente nos de corrida. É uma hemiparesia esquerda que causa dispnéia inspiratória, interferindo na performance (BOWEN, 1987; BOY et al., 1990; BRAUND et al., 1996; COOPER et al., 1984; CUDDON, 1992; CUMMINGS e DE LAHUNTA, 1974). Em cavalos, as lesões podem ser encontradas em ambos nervos laríngeos recorrentes, mas o nervo laríngeo recorrente esquerdo é muito mais extenso. O nervo laríngeo recorrente inerva todos os músculos intrínsecos da laringe exceto o cricotireóideo. O músculo mais essencial para abertura da glote e aumento da passagem de ar é o cricoaritenóideo dorsal. Como estas lesões progridem, diferentes graus de paresia podem ocorrer na função de dilatação da glote. Quando a corda vocal não pode ser completamente abduzida, há interferência na passagem de ar na inspiração, resultando em dispneia inspiratória. Este processo é exacerbado pela entrada de ar

pelo ventrículo laríngeo e maior deslocamento da prega vocal na passagem de ar. Quando a paresia é severa, o som é audível. Em equinos os graus de hemiplegia são identificados na endoscopia da laringe, tanto em repouso quanto em exercício (DE LAHUNTA e GLASS, 2009).

Na hemiplegia da laringe, normalmente ocorre atrofia dos músculos cricoaritenóides lateral e dorsal, principalmente do lado esquerdo. A atrofia é causada por desnervação primária do nervo laríngeo recorrente, de causa desconhecida ou secundária (idiopática). A idiopática é incurável e afeta o nervo laríngeo cranial de equinos grandes. A secundária é rara, sendo decorrente de compressão ou inflamação do nervo laríngeo recorrente por linfonodos retrofaríngeos, abscessos, micose da bolsa gutural, injeções, injúrias do pescoço e neoplasias. Macroscopicamente palidez e atrofia do músculo laríngeo cricoaritenóide esquerdo. Na histologia há lesões de atrofia por desnervação (ZACHARY e MCGAVIN, 2009). De acordo com Thieman et al., (2010), casos de paralisia da laringe os achados histológicos são perda de fibras nervosas de grande calibre e degeneração axonal (Degeneração Walleriana) em nervos da laringe. A paralisia laríngea foi relatada em potros da raça Árabe com dois dias de idade, em associação com administração de haloxone, organofosforado antihelmíntico (DE LAHUNTA e GLASS, 2009).

Paralisia laríngea em cães é uma doença adquirida ou congênita. A congênita é a doença degenerativa mais comum que acomete neurônios dos nervos laríngeos recorrentes. A doença pode afetar apenas nervos laríngeos recorrentes ou sua disfunção pode ser parte de uma polineuropatia mais difusa ou ser a combinação de neuropatia e encefalomielopatia. As raças mais acometidas são Bouvier des Flandres, Siberiano, Husky, mestiços de Siberiano e Husky, Dálmatas, mestiços de Dálmatas, Bull Terriers, Leonbergers. A forma adquirida da doença é idiopática. Ocorre em cães com hipotireoidismo crônico. A relação do hipotireoidismo e paralisia da laringe não é bem conhecida. Outros nervos e até sinais relacionados ao tronco encefálico tem sido associados, como é o caso do megaesôfago. É incomum a ocorrência de paralisia laríngea em felinos. Paresia unilateral pode ser seguida de injúria de corte da carótida após venopunção, mordidas de cães, ou cirurgia da glândula tireoide. Linfomas infiltrativos podem tanto causar a doença uni como bilateral. Sabe-se que a paralisia unilateral não é bem conhecida por causa da relativa inatividade nesta espécie (DE LAHUNTA e GLASS, 2009).

Um caprino da raça Alpina Suíça, adulto, apresentou hemiplegia da laringe esquerda, porém não foi identificada a causa da doença através dos exames clínicos, radiográficos,

sonográficos, endoscópicos, hematológicos, bioquímicos, sorológicos e histopatológicos. Suspeitou-se que a causa da doença foi de origem celular ou molecular na musculatura intrínseca da laringe (TSCHUOR et al., 2007). A paralisia laríngea foi relatada em ovinos com falso aneurisma da carótida (SMITH, 2008).

5. REFERENCIAS

- ADAMS, D.R. **Canine anatomy**. Asystemic study, forth edition. Iowa State Press. 2004pp.175-179.
- AFRC - AGRICULTURAL AND FOOD RESEARCH COUNCIL. **The Nutrition of Goats**. 116p, 1998.
- AL-ANI. F.K.; KHAMAS, W.A.; AL-RAWASHDEH,O.; Ocurrence of congenital anomalies in Shami breed goats: 211 cases investigated in 19 herds. **Small Ruminant Research**, v. 28, p.225-232, 1998.
- ALMEIDA, A.C.O.; Torres, A. A. A.; Borges, I.L.; Souza, F. S.; Luvizotto, M. C. R.; Rozza, D. B. Bócio hiperplásico difuso em caprino recém-nascido. In: Encontro Nacional de Patologia Veterinária (Enapave), 16., 2013, Curitiba, PR. Anais do Encontro Nacional de Patologia Veterinária. Curitiba: Universidade Federal do Paraná (UFPR) e Associação Brasileira de Patologia Veterinária (ABPV), v.18, p.32-33, 2013, 753p.
- AMORIM, S.L.; OLIVEIRA, A.C.P.; RIET- CORREA F.; SIMÕES S.V.D.; MEDEIROS R.M.T.; CLEMENTINO, I.J. Distrofia muscular nutricional em ovinos na Paraíba. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 25, n. 2, p. 120-124, 2005.
- ANDRIGUETTO, J.M.; PERLY, L.; MINARDI, I.; GEMAEL, A.; FLEMMING, J.S.; SOUZA, G.A. de; BONA FILHO, A. **Nutrição animal**. As bases e os fundamentos da nutrição animal: Os alimentos. São Paulo: Nobel, 4 ed., 1990. 395p.
- ANDREWS. A.H.; INGRAM. P.L.; LONGSTAFFE, J.A. Osteodystrophia fibrosa in young goats. **Veterinary Research**, v. 112, p. 404-406, 1983.
- ANDRIGUETTO, J. **Nutrição animal**. v.1. 1ed. São Paulo: Manole, p. 289-315, 2008a.
- ANDRIGUETTO, J. **Nutrição animal**. v.2. 1ed. São Paulo: Manole, p. 234-236, 2008b.
- ANTONELLI, A.C. 2007. **Avaliação do uso de um sal mineral rico em molibdênio na prevenção da intoxicação cúprica acumulativa em ovinos**. Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. 122p.
- ARINOLA, O.G. Essential trace elements and metal binding proteins in Nigerian consumers of alcoholic beverages. **Pakistan Journal of Nutrition**, v. 7, n. 6, p. 763-765, 2008.
- ARINOLA, O.G.; NWOZO, S.O.; AJIBOYE, J.A.; ONIYE, A.H. Evaluation of trace elements and total antioxidant status in Nigerian cassava processors **Pakistan Journal of Nutrition**, v. 7, n. 6, p. 770-772, 2008c.

ASLANI, M.R.; MOVASSAGHI, A.R.; MOHRI, M.; SEIFI, H.A. Outbreak of osteodystrophia fibrosa in young goats. **Journal of Veterinary Medical Association**, v. 48, p. 385-389, 2001.

AVIVA, W.A. **Statistic for eterinary and animal science**. CAN. p.25-27, 1999.

BANTON, M.I.; LOZANO-ALARCON, F.; NICHOLSON, S.S.; JOWETT, P.L.H.; FLETCHER, J.; OLCOTT, B.M. Enzootic ataxia in Louisiana goat kids. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v.2, p.70-73, 1990.

BARBOSA, N.G.S. Bubalinocultura no Estado do Pará. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v.29, n.1, p. 34-38, 2005.

BARBOSA, F.P. **Deficiência de fósforo em caprinos no semiárido do Brasil**. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal Rural de Pernambuco,. Recife, Pernambuco. 2014.

BARCELLOS, J. et al., **Nutrição mineral em ruminantes**. Porto Alegre: Gráfica da UFRGS, 1998. p. 146.

BARIONI, L.G.; MARTHA JÚNIOR, G.B.; RAMOS, A.K.B. Planejamento e gestão do uso de recursos forrageiros na produção de bovinos em pastejo. In: SIMPÓSIO SOBRE MANEJO DA PASTAGEM, 20, FEALQ, **Anais...**, Piracicaba: FEALQ, p. 105-153, 2003.

BARROS, C.S.L. Deficiência de selênio e vitamina E, p.312-320. In: RIET-CORREA, F.; SCHILD, A.L.; MENDEZ, M.C.; LEMOS R.R.A. **Doenças de Ruminantes e Equídeos**. Vol. 2. 2_ ed. São Paulo: Varela Editora e Livraria, 2001, 694p.

BELAKBIR, A.; RUIZ, J.M.; ROMERO, L. Yield and fruit quality of pepper (*Capsicum annum* L.) in response to bioregulators. **Horticultural Science**, v. 33, p. 85- 87, 1998.

BENNETTS, H. W.; BECK, A. B.; HARLEY, R. The pathogenesis of “falling disease”. **Australian Veterinary Journal**, v. 24, p. 237-244, 1948.

BOOM; R.. **Solo saudável, pasto saudável – A abordagem equilibrada**. 2002. Disponível em: <<http://www.cpap.embrapa.br/agencia/congressovirtual/02sumario.htm>> Acesso em: 12 de junho de 2009.

BRASIL - GOVERNO DO BRASIL. Ministério do Planejamento, orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Produção da Pecuária Municipal**, v. 38, p.1-65, 2010.

BRAUN, U.; OHLERTH, S.; LIESEGANG, A.; FORSTER, E.; GORBER, U.; TSCHUOR, A.; BEARTH, G.; MUNTWYLER, J.; WIEDERKEHR, D.; OSSENT, P. Osteoporosis in goats associated with phosphorus and calcium deficiency. **Veterinary Research**, v. 164, p. 211-213, 2009.

BREVES, G.; ROSS, R.; HOELLER, H. Dietary phosphorus depletion in sheep: effects on plasma inorganic phosphorus, calcium, 1,25-(OH)₂-vit.D₃ and alkaline phosphatase and on gastrointestinal P and Ca balances. **Journal of Agricultural Science**, v. 105, n. 3, p. 623-629, 1985.

BREWER, B.D. Neurologic disease of sheeo and goats. **Veterinary Clinics of North America: Large Animal Practice**, v. 5, n. 3, p. 677-700, 1983.

CALL, J.W.; BUTCHER, J.E.; SHUPE, J.L.; BLAKE, J.T.; OLSON, A.E. Dietary phosphorus for beefcows. **American Journal of Veterinary Research**, v. 47, p. 475- 481, 1986.

CAPEN, C.C. Endocrine glands. In: JUBB, K.V.F. et al. **Pathology of domestic animals**. 5.ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007. 3v. p.325-428.

CARDOSO, E.C.; TEIXEIRA NETO, J.F.; DA VEIGA, J.B. **Deficiência de cálcio e fósforo em bubalinos no Município de Portel, Estado do Pará**. N° 135, Belém: EMBRAPA, 1997.

CHALLA, J.; BRAITHWAITE, G.D.; DHANOA, M.S. Phosphorus homoeostasis in growing calves. **Journal of Agricultural Science**, v. 112, p. 217-226, 1989.

CHANDRA, R.K. Micro-nutrients and immune functions: An overview. **Annual New York Academy of Science**, V. 587, p. 9-16., 1990.

CHEEMA, A.H.; SHAKOOR, A.; SHAHZAD, A. H. Congenital goiter in goats. **Pakistan Veterinary Journal**, v.30, p.58-60, 2010.

CSIRO PUBLISHING - COMMONWEALTH SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH ORGANIZATION -, Standing Committee on Agriculture, Ruminants Subcommittee, **Feeding Standards for Australian livestock**. East Molbourne: CSIRO Publications, 1990.

CORRÊA, R. Carência de cobalto em bovinos no Estado de São Paulo. **Revista Brasileira Biologia**, v. 15, p. 309-313, 1955.

CORRÊA, M. N.; GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. **Transtornos metabólicos nos animais domésticos**. Pelotas: Universitária PREC/UFPEL, 2010.

CUNINGHAM, L. J. Diseases caused by deficiencies of trace elements. **Advanced Veterinary Science**, 2. Academic Press, New York, p. 138-181, 1955.

CORREIA, T. A. CAMPOS, M. L.; ALMEIDA, J. A.; MIQUELUCCI, D. J.; SOUZA, M. C. **Caracterização de zeólitas do Município de Urupema, SC, e sua capacidade de remoção de Cu+2 de soluções aquosas**. Revista de Ciências Agroveterinárias, Lages, v. 9, n. 1, p. 29-38, 2010.

- DALLEY, D.E. Within herd variability in the mineral status of grazing dairy cows in early lactation. **Proceedings in New Zealand Society of Animal Production**, 1994, v. 54, p. 27-30.
- DE AZEVEDO, E. B. **Deficiência de cobre, zinco, selênio e cobalto em animais**. 1998. Disponível em <<http://www6.ufrgs.br/bioquímica/posgrad/BTA/microminerais.pdf>> Acesso em: 29 de junho de 2009.
- DE LAHUNTA, A.; GLASS E. Vestibular system: special proprioception, p.319-347. In: *Ibid.* (Ed.), **Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology**. 3rd ed. Saunders Elsevier, St. Louis, 2009.
- DING, M.; CHENG, L.; BOLLEN, P.; SCHWARZ, P.; OVERGAARD, S. 2010. Glucocorticoid induced osteopenia in cancellous bone of sheep. **Spine**, v. 35, n. 4, p.363-370.
- DOMINGUES, F.N., SILVA, J.F.C., VASQUEZ, H.M.; VIEIRA, R.A.M.; FEROLLA, F.S.; LISTA, F.N. Desempenho ponderal de novilhas mestiças Holandês x Zebu submetidas a duas estratégias de suplementação mineral. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.37, n.2, p.343-349, 2008.
- DRIEMEIER, D. **Comunicação pessoal**. (Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre). 2003.
- DUARTE, A. L. L.; PIRES, M. L. S.; BARBOSA, R. R.; DIAS, R. V. C.; SOTO-BLANCO, B. Avaliação da deficiência de Fósforo em Ruminantes por meio de Bioquímica Sérica. **Acta Veterinaria Brasilica** v.5, n.4, p.380-384, 2011.
- DUFTY, LI.; BINGLEY, J.B.; COVE, L.Y. The plasma ame concentration of nonpregnant, pxegnant and parturient llereford cattle. **Australian Veterinary Research**, V. 53, 11, p. 519-22, 1977.
- DYCE, K.M.; SACK, W.O.; WENSING, C.J.G. **Tratado de Anatomia Veterinária**. Elsevier Brasil, 2004. 813 p.
- ECCO, R.; LANGOHR, I.M. Patologia do sistema endócrino. In: SANTOS, R.L.; ALESSI,A.C. **Patologia veterinária**. São Paulo: Roca, p.747-796, 2010.
- EGERMANN, M.; GOLDHAHN, J.; SCHNEIDER E. Animal models for fracture treatment in osteoporosis. **Osteoporosis International**, v. 16, n.2, p.129-138, 2005.
- EVANS, H. E.; DE LAHUNTA, A. In: **Miller's Anatomy of the dog**. 4th ed., St. Louis: Elsvier, p. 345-349, 2013.

- FUCK, E.J.; MORAES, G.V; SANTOS, G.T. Fatores nutricionais na reprodução de vacas leiteiras. II – Vitaminas e minerais. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 24, n. 4, p. 201-211, 2000.
- GAVA, A. **Comunicação pessoal**. (UDESC, Lages, SC). 2007.
- GENGELBACH, G.P.; WARD, J.D.; SPEARS, J.W. Effect of dietary copper, iron, and molybdenum on growth and copper status of beef cows and calves. **Journal of Animal Science**, v. 72, p. 2722-2727, 1994.
- GEORGIEVISKII, V. I.; ANNENKOV, B. N.; SAMOKHIN, V. T. **Mineral nutrition of animals**. London, UK, 1982.
- GETTY, R. **Sisson/Grossman: anatomia dos animais domésticos**. Guanabara Koogan, 2008. 2000 p.
- GIÓVANI, N. Estudo clínico da deficiência de fósforo inorgânico nos bovinos em Minas Gerais. **Arquivo da Escola de Veterinária**, v.1, p. 17-25, 1943.
- GONÇALVES, D.N.A. **Concentração hepática de cobalto em caprinos e ovinos criados no sertão pernambucano**. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal Rural de Pernambuco. 2013, 48 p.
- GONZÁLEZ, F.H.; SILVA, S.C. **Introdução à Bioquímica Veterinária**. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2003, 198p.
- GOONERATNE, S.R.; BUCKLEY, W.T.; CHRISTENSEN, D.A. Review of copper deficiency and metabolism in ruminants. **Canadian Journal of Animal Science**, v. 69, p. 819-845, 1989.
- GRACE, N. Managing trace element deficiencies. **New Zealand: Agricultural Research**, New Zealand Pastoral Agriculture Research Institute Ltd., 1994.
- GRAHAM, T.W. Trace elements and metabolism in ruminants. **Veterinary Clinics of North America: Food and Animal Practice**, v. 7, p.153-212, 1991.
- GUEDES, K.M.R.; RIET-CORREA, F.; DANTAS, A.F.M.; SIMÕES, S.V.D.; MIRANDA NETO, E.G.; NOBRE, V.M.T.; MEDEIROS, R.M.T. 2007. Doenças do sistema nervoso central em caprinos e ovinos no semi-árido. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 27, n. 1, p. 29-30.
- HARE, W. C. D. Sistema respiratório geral. In: **R. Getty, Sisson/grossman anatomia dos animais domésticos**. 5th ed., Vol. 1, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, pag. 114-121, 1986.

HARRIS, J.R. B.; MORSE, D.; HEAD, H. H.; VAN HORN, H. H. **Phosphorus Nutrition and Excretion by Dairy Animals**. CRI 249, Animal Science Department, University of Florida. 2003.

HAYS, V.W.; SWENSON, M.J. Minerals and Bones. In: **Dukes' Physiology of Domestic Animal**. 10th ed. p. 449-466, 1985.

HERRERA, C. **Bioquímica**. 2^a ed. Vol II. México (DF): McGraw Hill-Interamericana, 1991.

HERRERO, M.; THORNTON, P.K.; NOTENBAERT, A.; MSANGI, S.; WOOD, S.; KRUSKA, R.; DIXON, J.; BOSSIO, D.; STEEG, J. VAN DE; FREEMAN, H.A.; LI, X.; PARTHASARATHY RAO, P. Drivers of change in crop-livestock systems and their potential impacts on agro-ecosystems services and human well-being to 2030. **CGIAR System wide Livestock Programme**, Nairobi, Kenya: ILRI, 2009.

HERRERO, M.; THORNTON, P.K.; NOTENBAERT, A.M.; WOOD, S.; MSANGI, S.; FREEMAN, H.A.; BOSSIO, D.; DIXON, J.; PETERS, M.; VAN DE STEEG, J.; LYNAM, J.; RAO, P. P.; MACMILLAN, S.; GERARD, B.; MCDERMOTT, J.; SERÉ, C.; ROSEGRANT, M. Smart Investments in Sustainable Food Production: Revisiting Mixed Crop-Livestock Systems. **Science**, v. 327, p.822-827, 2010.

HERRICK, J.B. Minerals in animal health. In: **The Roles of Amino Acid Chelates in Animal Nutrition**. Ashmead, H.D. New Jersey: Noyes Publications, p. 3-20. 1993.

HOMSE, A.C. 1981. Hipocupremia experimental em bovinos: su efecto sobre parámetros reproductivos y bioquímicos. **Revista de Medicina Veterinária**, v. 62, n. 5, p. 369-384.

HOWELL, J.; GAWTHORNE, J.M.; WHITE, C.L. **Australian Academy of Sciences**, p. 85-88. 1987.

HULLAND, T.J. Muscle and tendon, p. 230-234. In: Jubb K.V.F., Kennedy P.C. & Palmer N. (ed.) **Pathology of Domestic Animals**. Vol.1. 4th ed. Academic Press, Diego, 1993.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Agropecuária, **Pesquisa da Pecuária Municipal 2008**. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br>> Acesso em: 18 de agosto de 2010.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Rebanho efetivo 2012**. Disponível em <<http://www.ibge.gov.br>>. Acesso em: 09 de fevereiro de 2014.

INNES, J.R.M.; SAUNDERS, L.Z. Diseases of the central nervous system of domestical animals and comparisons with human neuropathology. **Advances in Veterinary Sciences**. New York: Academic Press, p. 33-196, 1957.

INRA - Institut National de la Recherche Agronomique. Recommended allowances and feed tables. Ruminant nutrition. Paris: R. Jarrige, 1989.

JOHNSON, E.H.; AL-HABSI, K.; KAPLAN, E.; SRIKANDAKUMAR, A.; KADIM, I.T.; ANNAMALAI, K.; AL-BUSAIDY, R.; MAHGOUB, O. Caprine hepatic lipidosis induced through the intake of low levels of dietary cobalt. **Veterinary Journal**, v. 168, p. 174-179, 2004.

JONES, T.C.; HUNT, R.D.; KING, N.W. **Patologia veterinária**. 6ª ed. São Paulo: Manole, 2000. 1414 p.

JÚNIOR, S.S.S. **Diagnóstico e determinação de cobre e seus antagonistas em caprinos e ovinos criados no território do sertão do São Francisco em Pernambuco**. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina, PE. 2013, 93p.

KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 6th ed. San Diego (CA): Academic Press, 2008, 928p.

KEEN, C.L.; GRAHAM, T.W. Trace elements. In: Kaneko, J.J., editor. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 4th ed. San Diego (CA): Academic Press, 1989.

KISIDAYOVA, S.; SVIATKO, P.; SIROKA, P.; JALC, D. Effect of elevated cobalt intake on fermentative parameters and protozoan population in RUSITEC. **Animal Feed and Science and Technology**, v. 91, p. 223-232, 2001.

LA PERLE, K.M.D. Sistema endócrino. In: ZACHARY, J.F.; MCGAVIN, M.D. **Bases da patologia em veterinária**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p.663-700, 2013.

LEVANDER, O. A.; ALFTHAN, G.; ARVILOMMI, H.; GREFF C.G.; HUTTUNEN, J.K.; MATAJA, M.; KOIVISTOINEN, P.; PIKKARAINEN, J. Bioavailability of selenium to finnish men as assessed by platelets glutathione peroxidase activity and other blood parameters. **American Society of Clinical Nutrition**, v. 37, p. 887-897, 1983.

LI, Z.; PENG, S.; PAN, H.; TANG, B.; LAM, R.W.M.; LU, W.W. Microarchitecture and nanomechanical properties of trabecular bone after strontium administration in osteoporotic goats. **Biological Trace Elements Research**, v. 145, p.39-46, 2012.

LORETTI A.P.; DRIEMEIER D.; TRAVERSO S.D.; SEITZ A.L. 2001. Miopatia nutricional em caprinos no Rio Grande do Sul. **Anais do X Encontro Nacional de Patologia Veterinária**, Pirassununga, SP, p.36. (Resumo)

MALAFAIA, P.; PIMENTEL, V.A.; FRITAS, C.D. et al. Desempenho ponderal, aspectos econômicos, nutricionais e clínicos de caprinos submetidos a dois esquemas de suplementação mineral. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 24, n. 1, p. 15-22, 2004.

- MALHOTRA, V.K. **Biochemistry for Students**. 10th ed. New Dehli: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, 1998.
- MARQUES, A. V. S.; SOARES, P. C.; RIET-CORREA, F.; MOTA, I. O.; SILVA, T. L. A.; BORBA NETO, A. V.; SOARES, F. A. P.; ALENCAR, S. P. Teores séricos e hepáticos de cobre, ferro, molibdênio e zinco em ovinos e caprinos no estado de Pernambuco. **Pesquisa Veterinária Brasileira, Rio de Janeiro**, v. 31, n. 5, p. 398-406, 2011.
- MARQUES, A.P.; RIET-CORREA, F.; SOARES, M.P.; ORTOLANI, E.L.; GIULIODORI, M.J. Mortes súbitas em bovinos associadas à deficiência de cobre. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 23, p. 21-32, 2003.
- MARQUES, A.S. **Teores de cobre e seus principais antagonistas em fígado e sangue de ovinos e caprinos criados no estado de Pernambuco**. Dissertação de mestrado. Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, PE, 2010.
- McDONALD, P.; EDWARDS, R.A.; GRENHALGH, J.F.D. et al.: **Animal Nutrition**. 6th ed. Edinburgh: Pearson, 2002, p. 693.
- McDOWELL, L. R.; CONRAD, J. H. Trace mineral nutrition in Latin America. **World Animal Review**, v. 24, p. 24-33, 1977.
- McDOWELL, L.R., CONRAD, J.H., ELLIS, G.L., *et al.* Nutrición mineral para ruminantes bajo pastoreo en los trópicos. **ALPA**, v.23, p.25-39, 1988.
- McDOWELL, L.R. **Minerals in animal and human nutrition**. San Diego: Academic Press, 1992. 524p.
- McDOWELL, L. R. Feeding minerals to cattle on pasture. **Animal Feed Science Technology**, v.60, p.247-27, 1996.
- McDOWELL, L. R. Minerals For **Ruminants Under Pasture in Tropical Regions, Empathizing Brazil**, UNESP, São Paulo, Brazil, 1999.
- McDOWELL, L. R.; VALLE, G. Major minerals in forages. In: **Forage Evaluation in Ruminant Nutrition**. Givens, D. I., Owen, E., Oxford, R. F. E., Omed H. M.. Wallingford: CAB International, 2000, p. 373.
- McDOWELL, L.; CONRAD, J.H.; ELLIS, G.L. Mineral Deficiencies and Imbalances and Their Diagnosis. In: Gilchrist, F.M.C. and Mackie, R.I., Eds., **Herbivore Nutrition in Subtropics and Tropics**, Johannesburg: The Science Press, p. 67-88. 1984.
- McMANUS, C.; SOARES FILHO, G.; LOUVANDINI, H.; DIAS, L.T.; TEIXEIRA, R.A.; MURATA, L.S. Growth of Saanen, Alpine and Toggenburg goats in the Federal District,

Brazil: genetic and environmental factors. **Ciência Animal Brasileira**, Goiânia, v. 9, n. 1, p. 68-75, 2008.

McSPORRAN, I.C.D.; LORENTZ, P.P.; PRYOR, W.J. Plasma zinc levels in sheep in the peri-parturient period. **Researches in Veterinary Sciences**, v. 22, n.3, p. 393-4, 1977.

MENICUCCI SOBRINHO, L. Deficiência de fósforo e cálcio nos bovinos. **Arquivo da Escola de Veterinária**, v. 1, p. 9-15, 1943.

MESCHY, F. Recent progress in the assessment of mineral requirements of goats. **Livestock Production Science**, v.64, p.9-14, 2000.

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

MORAES, S.S. Avaliação das concentrações de zinco, manganês e ferro no fígado de bovinos e ovinos de várias regiões do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 18, p. 107-110, 1998.

MORAES, S.S.; TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J. Deficiências de microelementos em bovinos e ovinos em algumas regiões do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 19, p. 19-33, 1999.

MURRAY, R.K.; GRANNER, D.K.; MAYES, P.A.; RODWELL, V.W. **Harper's Biochemistry**. 25th ed., McGraw-Hill: Health Profession Division, 2000.

NIEDERMAN, C.N.; BLODGETT, D.; EVERSOLE, D.; SCHURIG, G.G.; THATCHER, C.D. 1994. Effect of copper and iron on neutrophil function and humoral immunity of gestating beef cattle. *Journal of American Veterinary Medical Association*, v. 204, n. 11, p. 1796-800.

NRC – NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Nutrient requirements of dairy cattle**. 7th ed., Washington D.C.: National Academy Press, 2001, 381p.

ORGA, Y.; KOMADA, Y.; SUZUKI, K.T. Comparative mechanism and toxicity of tetra- and dithiomolybdates in the removal of copper. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v.75, p.199– 204, 1999.

ORTOLANI, E.L. Macro e microelementos. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária**, 2002. p. 641-651.

ORTOLANI, E.L. Aspectos básicos das deficiências de macro e microelementos em Ruminantes. **Anais do ZOOTEC**. Campo Grande-MS, 2005.

- OZMEN, O.; SAHINDURAN, S.; SEZER, K. Clinical and pathological observations and treatment of congenital goiter in kids. **Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy**, v.49, p.237-241, 2005.
- PASQUINICH, S.T. **Anatomy domestic animals**. Systemic and regional approach. 7th ed. Sudz.Publishing, p.306-310, 1999.
- PANZIERA, W.; BIANCHI, E. M.; GALIZA, G. J. N.; PEREIRA, P. R.; MAZARO, R. D.; BARROS, C. S. L.; KOMMERS, G. D.; IRIGOYEN, L .F.; FIGHEIRA, R. A. Aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos do linfo em bovinos: 128 casos (195-2013). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.34. n. 9, p. 856-864, 2014.
- PEDREIRA, M. S.; BERCHIELLI, T. T. Minerais. In: BERCHIELLI, T. T.; et al. **Nutrição de Ruminantes**. Jaboticabal: FUNEP, 2006, 583p.
- PEIXOTO, P.V.; MORAES, S.S.; LEMOS, R.A. Ocorrência da paraqueratose hereditária (linhagem letal A-46) no Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.14, p.79-84, 1994.
- PEIXOTO, P.V.; MALAFAIA, P.; MIRANDA, L.V.; CANELLA, C.F.C.; CANELLA, FILHO, C.F.C.; VILAS BOAS, F.V. Eficiência reprodutiva de matrizes bovinas de corte submetidas a três diferentes tipos de suplementação mineral. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 23, n.3, p. 125-130, 2005.
- PEREIRA, W.L.A.; CARDOSO, E.C. Osteoporose em bubalinos em relação à idade, à condição clínica animal e ao estado físico-químico ósseo e do cobre hepático. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 47, n.2, p. 159-167, 2010.
- PESCADOR, C.; BANDARRA, P. **Comunicação pessoal**. Departamento de Patologia da UFRGS, Porto Alegre, RS, 2008.
- PINHEIRO, C.P.; BOMJARDIM, H.A.; ANDRADE, S.J.T.; FAIAL K.C.F.; OLIVEIRA, C.M.C.; BARBOSA J.D. Níveis de fósforo, cobre, cobalto e zinco em bubalinos (*Bubalus bubalis*) na Ilha de Marajó, Estado do Pará. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 31, p. 193-198, 2011.
- PRYOR, W.J. Plasma zinc status of dairy cattle ia the peri-parturient pexiod. **New Zealand Veterinary**, v. 24, n.4, 57-8, 1976.
- PUGH, D.G. **Sheep and Goat Medicine**. 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, p.223-255, 2002.
- PUGH, D.G. **Clínica de Ovinos e Caprinos**. 1^a Ed. Editora Roca Ltda, 2005. 513p.

- RADOSTITS, O.M.; GAY, C.C.; HINCHCLIFF, K.W.; CONSTABLE, P.D. **Veterinary medicine: a textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats**. 10.ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007. 2156p.
- RIET-CORREA, F.; SCHILD, A. L.; MÉNDEZ, M. C.; LEMOS, R. A. A. **Doenças de ruminantes e eqüinos**. Vol. 2, 2ª ed. São Paulo: Varela, 2001, 573 p.
- RIET-CORREA, F.; TABOSA, I.M.; AZEVEDO, E.O.; MEDEIROS, R.M.T.; SIMÕES S.V.D., DANTAS, A.F.M.; ALVES, C.J.; NOBRE, V.M.T. ATHAYDE A.C.R., GOMES A.A. & LIMA E.F. Doenças dos ruminantes e eqüinos no semi-árido da Paraíba. **Semi-árido em Foco**, v. 1, n. 1, p. 58-60, 2003.
- RIET-CORREA, F. Suplementação mineral em pequenos ruminantes no Semi-Árido. **Ciência Veterinária Tropical**, Recife, v. 7, n. 2/3, p. 112-130, 2004.
- RIET-CORREA, F. Deficiência mineralis. In: RIET-CORREA, et al. **Doenças de ruminantes e eqüídeos**. Vol. 2, 3ª ed. Santa Maria: Pallotti, p.223-263, 2007.
- ROSA F. B.; GALIZA G. J. N.; LUCENA R. B.; SILVA T. M.; CAPRIOLI R. A.; BARROS C. S. L.; FIGUERA R. A.; KOMMERS G. D. Osteoporose em caprinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.33, n.4, p.483-489, 2013.
- ROSA, F.B. et al. Doenças de caprinos diagnosticadas na região central do Rio Grande do Sul: 114 casos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.33, p.199-204, 2013.
- ROSENBERGER, G. **Mallatie Del Bovino**. Piacenza: Essegivi, 1975. 1385 p.
- ALSADI, S.E.J. The anatomical – morphometrical and histological study of larynx in sheep and goats. **Galley Journal of Science Medicine**. v. 5, n. 2, p. 53-64, 2006.
- SAMUELSON, P. **Tratado de Histologia Veterinária**. Elsevier Brasil. 544 p. 2011.
- 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.
- SANZ LORENZO, M.C.; CASASNOVAS, A.F.; VERDE ARRIBAS, M.T. La deficiencia de zinc, p.25-36. In: Fernandez M.A.G. (Ed.), **Carências Vitamínico-Minerales en el Ganado Ovino**. Luzans Ediciones, Madrid. 1996.
- SCHRAUZER, G.N. Selenomethionine: A review of its nutritional significance, metabolism and toxicity. **Journal of Nutrition**, v. 130, p. 21653-1656, 2000.

SCHSSLZ, I.C.C.A.; VAN DER MERWE, P.IC; VAN RENSBURG, P .L.L.; SWART, J. S. Studies in demyelinating disease on sheep associated with copper deficiency. Ouderstepoort. **Journal of Veterinary Research**, v. 25, n. 2, p. 35-76, 1951.

SCOTT, D.; LOVERIDGE, N.; NICODEMO, L.; BUCHAN. W.; MILNE, J.; DUNCAN, A.; NICOL, P.; ROBINS, S.P. Effect of diets varying in nitrogen or phosphorus content on indicators of bone growth in lambs. **Experimental Physics**, v. 82, n. 1, p. 193-202, 1997.

SEBRAE – SERVIÇO BRASILEIRO DE APOIO ÀS MICRO E PEQUENAS EMPRESAS. **Manejo básico de caprinos e ovinos**. Brasília: SEBRAE Nacional, 2009, 146 p.

SILVA, T.; AGUIAR, G.; CARVALHO, F.; SIMÕES, S.; MIRANDA NETO, E.; DANTAS, A.; SOARES, P.; RIET-CORREA, F. Outbreaks of copper deficiency in ruminants in the semiarid region of Paraíba, Brasil. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 35, n. 4, 1955-1960, 2014.

SILVA, T.R.; SIMÕES, S.V.D.; MIRANDA NETO, E.G.; PEREIRA FILHO, J.M.; ASSIS A.C.O.; AGUIAR, G.M.N.; LIMA, F.A.; RIET-CORREA, F. Efeitos da suplementação com fósforo em caprinos no semiárido do Nordeste Brasileiro. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 63, p. 1268-1271, 2011.

SMITH, M.C.; SHERMAN, D.M. **Goat Medicine**. Philadelphia: Lea & Febiger, p.535-540, 1994.

SMITH, B. P. **Tratado de Medicina Interna de Grandes Animais**. Vol. 1 e 2, 3ªed., Manole, 2006. 1784p.

SMITH, B. **Large Animal Internal Medicine**, 4th ed., Elsevier Health Sciences, 2008.

SMITH, P. B. **Medicina interna de grandes animais**. Manole, 3ª ed., p. 786- 788, 2006,

SOUSA, I. K. F.; MINERVINO, A. H. H.; BARROS, I. O.; SOUSA, R. S.; CHAVES, D. F.; ARAUJO, C. A. S. C.; BARRÊTO JÚNIOR, R. A.; ORTOLANI, E. L. Surto de ataxia enzoótica em ovinos em Mossoró – RN. **Ciência Animal Brasileira**, Suplemento 1, v. 10, p. 134-139, 2009.

SOUSA, I.K.F.; MINERVINO, A.H.H.; BARTROS, I.O.; SOUSA, R.S.; CHAVES, D.F.; ARAUJO, C.A.S.C.; JÚNIOR, R.A.B.; ORTOLANI, E.L. Surto de ataxia enzoótica em ovinos em Mossoró – RN. Suplemento 1, **Anais do VIII Congresso Brasileiro de Buiatria**. Ciência Animal Brasileira, 2009.

STANGL, G.I.; SCHWARZ, F.J.; MÜLLER, H.; KIRCHGESSNER, M. Evaluation of the cobalt requirement of beef cattle on vitamin B12, folate, homocysteine and methylmalonic acid. **Brazilian Journal of Nutrition**, v. 84, p. 645-653, 2000.

STANLEY, B. J.; HAUPTMAN, J. G.; FRITZ, M. C.; ROSENSTEIN, D. S.; KINNS, J. Esophageal dysfunction in dogs with idiopathic laryngeal paralysis: a controlled cohort study. **Veterinary Surgery**, v. 39, n. 2, p. 139-149, 2010.

STOVER S.M. Enfermidades dos ossos, das articulações e dos tecidos conjuntivos. In: Smith B.P. **Medicina Interna de Grandes Animais**. 3ª ed. São Paulo: Manole, p. 1085-1148, 2006.

SUTTLE, N.F. Problems in the diagnosis and anticipation of trace element deficiencies in grazing livestock. **Veterinary Research**, v. 119, p. 148-152, 1986a.

SUTTLE N.F. Copper deficiency in ruminants: recent developments. **Veterinary Research**, v. 119, p. 519-522, 1986b.

SUTTLE, N.F. **Mineral Nutrition of Livestock**. 4th ed. CABI, 2010.

SZABO, G.; CHAVAN, S.; MANDREKAR, P.; CATALANO, D. Acute alcoholic consumption attenuates IL-8 and MCP-1 induction in response to *ex vivo* stimulation. **Journal of Clinical Immunology**. v. 19, p. 67-76, 1999.

TEBALDI, F. L. H.; COELHO da SILVA, J. F.; MALDONADO, V. H.; THIEBAUT; J. T. L. Composição mineral das pastagens das regiões norte e nordeste do Estado do Rio de Janeiro: Manganês, ferro, zinco, cobre, cobalto, molibidênio e chumbo. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 29, n. 2. P. 616- 629, 2000.

TERNOUTH, J.H., SEVILLA, C.C. 1990. The effects of low levels of dietary phosphorus upon the dry matter intake and metabolism of lambs. **Australian Journal of Agricultural Research**, v. 41, n. 1, p. 175-184, 1990.

THOMPSON, K. Bones and Joints, p.1-104. In: MAXIE, M.G. (Ed), Jubb, Kennedy, and Palmer's **Pathology of domestic animals**. Vol.1. 5ª Ed. Philadelphia: Elsevier, 2007.

TOKARNIA, C.H.; CANELLA, F.C.; DÖBEREINER, J. Deficiência de cobre em bovinos no delta do Rio Parnaíba, nos Estados do Piauí e Maranhão. **Arquivos do Instituto Biológico Journal of Animal**, v. 3, p. 25-37, 1960.

TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J.; CANELLA, C.F.C.; GUIMARÃES J.A. Ataxia enzoótica em cordeiros no Piauí. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 1, p. 375-382, 1966.

TOKARNIA, C.H.; CANELLA, C.F.C.; GUIMARÃES, J.A.; DÖBEREINER J. Deficiências de cobre e cobalto em bovinos e ovinos no Nordeste e Norte do Brasil. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 3, p. 351-360, 1968.

TOKARNIA, C.H.; CANELLA, C.F.C.; GUIMARÃES, J.A.; DÖBEREINER, J.; LANGENEGGER, J. Deficiência de fósforo em bovinos no Piauí. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 5, p. 483-494, 1970.

- TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J.; MORAES, S.S. et al. Deficiências e desequilíbrios minerais em bovinos e ovinos - revisão de estudos realizados no Brasil de 1987 a 1998. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.19, p.47-62. 1999.
- TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P. V.; BARBOSA, J. D.; BRITO, M. F.; DÖBEREINER, J.; SCHILD, A.L. Deficiência de cobre. In: **Deficiências Minerais em Animais de Produção**. Rio de Janeiro: Helianthus, p. 88-102, 2010.
- UNANIAN, M.M.; SILVA, A.E.D.F. Valores bioquímicos no soro de cabras relacionadas ao estado fisiológico e raça, no Nordeste Semiárido. III. zinco e cobre. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 21, n. 5, p. 541-546, 1986.
- UNDERWOOD, E.J. **Trace Elements in Human and Animals Nutrition**. 4th ed. Academic Press, New York. 1977, 547 p.
- UNDERWOOD E.J. **The Mineral Nutrition of Livestock**. 2nd ed. Commonwealth Agricultural Bureaux, Farnham Royal, England, p. 102-103. 1981.
- UNDERWOOD, E.J. **Trace elements in human and animal nutrition**. 4th ed. New York: Academic Press, 1983.
- UNDERWOOD, E.J.; SUTTLE, N.F. **The mineral nutrition of livestock**. 3th ed. Wallingford: Cabi Publishing, 1999, 614 p.
- UNDERWOOD, E. J.; SUTTLE, N. F. **The mineral nutrition of livestock**. 4th ed. New York: CAB International, 2010, 587 p.
- VÉRAS, A. S. C.; VALADARES FILHO, S. C.; SILVA, J. F. C.; PAULINO, M. F.; CECON, P. R.; VALADARES, R. F. D.; FERREIRA, M. A.; PAULINO, P. V. R.; ROCHA, C. V. Composição corporal e requisitos líquidos e dietéticos de macroelementos minerais de bovinos nelore não-castrado. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 30, n. 3, p. 1103-1111, 2001.
- WYCHERLY, B.J.; MOAK, M.A.; CHRISTENSEN, M.J. High dietary intake of sodium selenite induces oxidative DNA damage in rat liver. **Nutrition and Cancer**, v. 48, p. 78-83, 2004.
- ZACHARY, J.F.; McGAVIN, M.D. **Bases da Patologia em Veterinária**. 4. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009, 1475p.
- ZARRINKALAM, M.R.; BEARD, H.; SCHULTZ, C.G.; MOORE, R.J. Validation of the sheep as a large animal model for the study of vertebral osteoporosis. **European Spine Journal**, v. 18, p. 244-253, 2009.

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

6. ARTIGO CIENTÍFICO

6.1 Paralisia laríngea (Doença do Ronco) secundária a deficiência de cobre em caprinos

Raquel F. A. Sousa², Valdir M. de Almeida², Clístenes W.A. Nascimento³, Gildenor X. Medeiros⁴, Franklin Riet-Correa⁵, Joaquim Evêncio Neto⁶ e Fábio S. Mendonça^{6*}

²Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE). Rua Dom Manoel de Medeiros, s/n, Dois Irmãos, Recife, PE 52171-900, Brasil).

³Departamento de Agronomia, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, PE 52171-900, Brasil.

⁴Hospital Veterinário, CSTR, Universidade Federal de Campina Grande, Campus de Patos, 58700-000 Patos, Paraíba, Brasil.

⁵Estación Experimental La Estanzuela, INIA, Ruta 50, Km 11, Colonia, Uruguay

⁶Laboratório de Diagnóstico Animal, Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, PE 52171-900, Brasil.

*Autor para correspondência: fabio.mendonca@pq.cnpq.br

RESUMO

O objetivo deste estudo foi elucidar a etiologia de uma síndrome neurológica caracterizada principalmente por ruído respiratório em caprinos com sinais clínicos de deficiência de cobre. Os principais sinais clínicos consistiram em apatia, anorexia, emaciação, palidez das membranas mucosas, descarga nasal mucosa, dispneia, acromotriquia severa, alopecia difusa, ataxia, anemia e respiração ruidosa. Quando os caprinos eram forçados a se movimentar o ruído respiratório aumentava. Em um rebanho com 194 caprinos Toggenburg, 10 adultos com sinais clínicos de deficiência de cobre foram removidos do rebanho e distribuídos em dois grupos: Grupo 1 – formado por quatro fêmeas e um macho com respiração ruidosa; Grupo 2 – formado por quatro fêmeas e um macho sem respiração ruidosa. Um Grupo 3, utilizado como controle, era formado por cinco caprinos adultos de outro rebanho sem sinais clínicos da doença. A média das concentrações séricas de cobre foram $1,36 \pm 0,39 \mu\text{mol/L}$ no Grupo 1; $8,15 \pm 1,17 \mu\text{mol/L}$ no Grupo 2; e $11,3 \pm 2,21 \mu\text{mol/L}$ no Grupo 3. As médias da concentrações

séricas de ferro foram $42,3 \pm 14,2 \mu\text{mol/L}$ no Grupo 1; $39,1 \mu\text{mol/L}$ no Grupo 2; e $20,6 \mu\text{mol/L}$ no Grupo 3. As principais lesões histopatológicas nos caprinos do Grupo 1 foram degeneração axonal nos nervos laríngeos recorrentes e atrofia dos músculos das pregas vocais, músculos cricoaritenóideos dorsais e músculos cricotireóideos direito e esquerdo. Conclui-se que o “ronco” é decorrente da degeneração axonal dos nervos laríngeos recorrentes, a qual é associada à deficiência crônica de cobre.

Palavras-chave: sistema nervoso, deficiência mineral, laringe, atrofia, degeneração axonal, ruminantes.

ABSTRACT

The aim of this study was to elucidate the etiology of a neurological syndrome characterized mainly by noise breathing in adult goats with clinical signs of copper deficiency. Main clinical signs consisted in apathy, anorexia, emaciation, paleness of mucous membranes, mucus nasal discharge, dyspnea, severe achromotrichia, diffuse alopecia, ataxia, anemia, and noisy breathing. When goats were forced to move the noise increased. In a herd of 194 Toggenburg goats, ten adult goats with clinical signs of copper deficiency were removed from the herd and distributed in two groups: Group 1 - formed by four nannies and one buck with noisy breathing; and Group 2 - formed by four nannies and one buck without noisy breathing. Group 3, used as control, was formed by five adult goats from another flock without any clinical signs of disease. Mean serum concentrations of copper were $1.36 \pm 0.39 \mu\text{mol/L}$ in group 1, $8.15 \pm 1.17 \mu\text{mol/L}$ in group 2, and $11.3 \pm 2.21 \mu\text{mol/L}$ in group 3. Mean Fe serum concentrations were $42.3 \pm 14.2 \mu\text{mol/L}$ in group 1, $39.1 \mu\text{mol/L}$ in group 2, and $20.6 \mu\text{mol/L}$ in group 3. The main histopathological lesions in goats from group 1 were axonal degeneration of the recurrent laryngeal nerves and atrophy of the muscles of the vocal cords, dorsal crycoarytenoid muscle and right and left cricothyroid muscles. It is concluded that snoring is due to axonal degeneration of the recurrent laryngeal nerves, which is associated with severe copper deficiency.

Keywords: nervous system, mineral deficiency, larynx, atrophy, axonal degeneration ruminants.

INTRODUÇÃO

O cobre tem papel crítico na participação de um número variável de funções metabólicas no organismo animal, sendo essencial para a atividade de numerosas enzimas e proteínas reativas. Atua primariamente na oxidação de tecidos e reações de fosforilação como parte do sistema citocromo-C-oxidase (COX) e é diretamente relacionado a vários processos enzimáticos como cobre-superoxido dismutase (CuSO), dopamina-B-monoxigenase, ceruloplasmina, tiroxinase, citocromo c oxidase, monoamida oxidase, lisil oxidase e tirosinase^{2,5,8,25}.

Uma ampla variedade de desordens cobre-responsivas (cobre-RD) tem sido associadas em baixos níveis de cobre em ruminantes²⁵. Em geral, dependendo do sistema de enzimas cobre-dependentes afetado, as consequências de reduções marcantes na atividade do cobre são principalmente caracterizadas por anemia, degeneração neuronal, perda de força e despigmentação de lã e pelos^{3,16}.

Em ovinos e caprinos Cu-deficientes, a caracterização neurológica da ataxia enzootica é marcadamente evidente por paresia progressiva, a qual normalmente ocorre em neonatos a partir de 180 dias de idade^{19,20,21,27,31}, mas em ruminantes adultos, Cu-RD neurológicas são pouco entendidas.

Na Suíça, uma doença misteriosa com degeneração neuronal com opacidade corneal uni ou bilateral, emaciação e acromotriquia foi descrita em alces adultos (*Alces alces*), como sendo causada por deficiência de cobre secundária devido a molibdenose⁶. Na China Ocidental, uma doença neurológica similar associada a molibdenose, denominada “shakeback disease”, foi descrita em iaques fêmeas adultas (*Bos grunniens*). No Brasil, é suspeito que a deficiência de cobre tenha influência no desenvolvimento de uma doença obscura, denominada “ronco” ou “rugido”, em bovinos adultos, tendo como a principal característica respiração ruidosa quando são forçados a se movimentar²⁷.

Doenças neurodegenerativas associadas a deficiência crônica de cobre em caprinos adultos não tem sido relatadas na literatura. O objetivo deste estudo foi elucidar a etiologia de uma síndrome neurológica caracterizada principalmente por respiração ruidosa em caprinos adultos na região semiárida do Nordeste do Brasil e descrever a epidemiologia, aspectos clínicos e patológicos da doença.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado num rebanho de 194 caprinos Toggenburg com sinais severos

de deficiência de cobre na região semiárida de Pernambuco, Nordeste do Brasil (07° 52' 29" S 35° 27' 01" W). Dez caprinos adultos foram removidos do rebanho e distribuídos em dois grupos: Grupo 1 – formado por quatro fêmeas e um macho com respiração ruidosa, além de outros sinais clínicos de Cu-RD. Grupo 2 – formado por quatro fêmeas e um macho sem respiração ruidosa além de sinais clínicos de Cu-RD. Um terceiro grupo (Grupo 3), utilizado como controle, foi formado com cinco caprinos adultos de outro rebanho sem sinais clínicos da doença.

Os caprinos dos três grupos foram examinados detalhadamente com relação a sua condição geral, comportamento, atitude, status mental, coordenação, postura da cabeça, movimentos, apetite, cor das membranas mucosas, temperatura retal, frequências cardíaca e respiratória, forma do abdômen, motilidade retículo-ruminal, exame físico das fezes, urina e aspecto da pele¹⁹. Exames neurológicos foram realizados de acordo com descrição prévia¹⁹.

Análise do sangue

Amostras de sangue foram coletadas utilizando sistema de coleta de tubos de vidro siliconados. Dois tubos foram utilizados para cada caprino, ambos com capacidade para 9 mL de sangue, um sem e outro com anticoagulante etilenodiaminoacetato (EDTA) a 10% em solução aquosa. Nas amostras sem anticoagulante, o soro foi separado por centrifugação a 2.500 rpm por 10 minutos, acondicionados em tubos com capacidade para 1,5 mL e mantidos sobre refrigeração a -20° C até o momento de análise. Uma contagem completa do sangue foi realizada para determinar o volume globular pela técnica de microhematócrito; hemoglobina, pelo método de cianomethemoglobina; e contagem de células vermelhas (RBC), utilizando Câmara de Neubauer. Para a determinação da proteína plasmática total, amostras foram coletadas com EDTA a 10%, aquecidas a 57°C por 3 minutos, centrifugadas e analisadas em refratômetro¹².

Determinação dos minerais séricos

Para a determinação dos minerais, amostras de soro foram analisadas por espectrometria de absorção atômica acoplada a massa. Para isto, as amostras foram diluídas de 6,0 a 20,0 x com água ultrapura (Molli-Q®)²¹. As amostras foram então pesadas em balança analítica, acondicionadas em tudos de borosilicato contendo ácido nitroperclórico (4:1 v/v) e mantidas

em descanso por 12 horas. Posteriormente, os conteúdos dos tubos foram submetidos a digestão (microondas X-Plus Mars, CEM ®) a temperatura de 150°C. Após a digestão foi adicionado 10 mL de ácido hidrocloreídrico a 0,1 N e enviados para análise²⁶. Ao final, os elementos Cu, Mo, Fe e Zn foram determinados por espectrometria de absorção atômica acoplado a massa (ICP-OES) utilizando o equipamento modelo SpectrAA L200¹⁵.

Patologia

Três caprinos de cada grupo, duas fêmeas e um macho, e quatro cabritos foram eutanasiados utilizando overdose de xilazina a 2% e pentobarbital sódico a 5%. Amostras de todo o sistema nervoso central (SNC), principais órgãos das cavidades abdominal e torácica, pregas vocais, e músculos da laringe (cricotireóideo, cricoaritenóideo, hioepiglótico e tiroaritenóideo) foram coletadas e fixadas em formalina tamponada a 10%. Após fixação, amostras do SNC foram obtidas do cérebro, tronco encefálico, cerebelo, diencéfalo e medula espinhal. Amostras do sistema nervoso periférico (SNP) foram coletadas incluindo nervo glossofaríngeo, vago, acessório, hipoglosso, laríngeos craniais, laríngeos caudais, laríngeos recorrentes e os gânglios cervicais direito e esquerdo e fixadas em formalina tamponada a 20%. Todas as amostras foram processadas rotineiramente com hematoxilina-eosina (HE) para estudo histopatológico. Adicionalmente, amostras do SNC e SNP foram coradas com azul rápido de luxol.

Terapêutica

Após visita inicial, os caprinos do rebanho foram tratados com solução de cobre injetável comercial (5.000mg de lactobionato de Cu + 3.100 mg de gluconato de Cu + 980 mg de octadecanoato de Cu), na dose de 2,0 mL/20kg de peso corporal, via subcutânea. O tratamento foi repetido 30, 60, 90 e 120 dias após a primeira dose.

Determinação de minerais na forragem

Vinte amostras de capim Buffel (*Cenchrum ciliaris*) foram coletadas e processadas de acordo com metodologia proposta pela AOAC¹ para determinação dos níveis de Cu, Fe, Mo e

Zn.

RESULTADOS

Epidemiologia e Sinais Clínicos

A doença ocorreu em uma pequena propriedade com aproximadamente 10 hectares na região semiárida de Pernambuco, Brasil. Esta região é parte da região semiárida e apresenta pluviosidade que não ultrapassa 295 mm na estação chuvosa e 25 mm na estação seca. Os caprinos eram criados em sistema semi-intensivo. Durante o período da manhã eram submetidos a pastejo em piquete com capim Buffel (*Cenchrum ciliaris*). No período da tarde eram alojados em currais e alimentados com ração comercial, sal mineral para ovinos (350 mg/kg de Cu) e capim cortado em cochos. A água oferecida era disponibilizada *ad libitum*. Durante inspeção da pastagem foi notado que a propriedade vizinha era utilizada para produção de tijolos de cerâmica vermelha e não era realizado controle de efluentes.

O produtor relatou que haviam caprinos com dificuldade de respirar, ruído respiratório, e que houve alta mortalidade neonatal durante o último ano, independentemente da estação. O rebanho consistia de 194 caprinos Toggenburg, incluindo oito machos, 150 fêmeas e 36 caprinos de diferentes idades. Doze (7,59%) caprinos adultos apresentaram apatia, anorexia, emaciação, palidez das membranas mucosas, descarga nasal mucosa, dispnéia, severa acromotriquia, alopecia difusa, mais marcada ao redor dos olhos, ataxia (marcha lenta e instável), relutância para se movimentar, recumbência prolongada e ruído inspiratório. (“ronco”) (Fig. 1A, B e C). O ruído foi audível quando em repouso, mas piorava quando os animais eram forçados a andar ou correr. Cento e onze animais (69,6%) apresentaram sinais clínicos menos severos de deficiência de cobre, sem ruído respiratório ou ataxia. Diarréia sanguinolenta foi notada em ambos grupos mas apenas após início da doença.

No rebanho, dezessete cabritos nasceram com ataxia tardia e cinco com ataxia neonatal (Fig. 1D e E). Sinais clínicos de ataxia neonatal consistiram em paralisia dos membros posteriores imediatamente ao nascimento, tornando-se recumbentes com paralisia flácida dos quatro membros e morriam até o 10º dia de vida. Sinais clínicos de ataxia tardia foram irregulares. Todos os cabritos desenvolveram paralisia dos membros posteriores seguida de paralisia dos quatro membros, causando recumbência e morte entre 30 e 70 dias de vida. Nove cabritos desenvolveram discreta acromotriquia.



Fig. 1. Aspectos clínicos de deficiência de cobre em caprinos. (A) e (B) Caprino do Grupo 1 com acromotriquia e paralisia laríngea, evidenciada por manter a boca decorrente da dispnéia inspiratória. (C) Caprinos adultos do Grupo 2 apresentando acromotriquia. (D) e (E) Ataxia neonatal em cabritos.

Análise do sangue e determinação sérica dos minerais

A média e desvio padrão das variáveis hematológicas e da proteína plasmática total dos caprinos do Grupo 1, 2 e 3 estão apresentados na Tabela 1. A média de eritrócitos (E), hematócrito (Ht) e hemoglobina (Hb) foram marcadamente reduzidas nos caprinos do Grupo 1 e ficaram próximas dos valores mínimos nos caprinos do Grupo 2. Ambos grupos apresentaram anemia microcítica hipocrômica. Não ocorreram mudanças nas médias da proteína plasmática total. Os resultados dos caprinos do Grupo 3 foram normais¹².

Tabela 1. Média e desvio padrão das variáveis hematológicas e da proteína plasmática total de caprinos com deficiência de cobre. Grupo 1, caprinos com paralisia laríngea; Grupo 2, caprinos sem paralisia laríngea; Grupo 3, grupo controle.

Variáveis	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
He (x 10 ⁶ /μL)	9,97 ± 1,83	12,3 ± 2,21	13,2 ± 2,84
Ht (%)	16,4 ± 3,04	18,0 ± 4,01	26,4 ± 3,79
Hb (g/dL)	3,60 ± 1,04	6,00 ± 2,04	9,10 ± 2,37
CHCM (%)	33,1 ± 0,21	33,3 ± 0,22	34,9 ± 0,49
VCM (fL)	15,1 ± 3,25	23,8 ± 2,52	21,3 ± 1,73
HCM (pg)	5,59 ± 1,62	7,93 ± 1,84	7,30 ± 0,52
PPT (g/dl)	6,48 ± 0,33	6,80 ± 0,12	7,20 ± 1,00

A média da concentração sérica dos elementos Cu, Zn, Mo e Fe estão apresentadas na Tabela 2. Os valor médio de Cu nos caprinos do Grupo 1 foi marcadamente reduzidos, enquanto que o valor de Fe foi significativamente aumentado. No Grupo 2 a média de Cu foi próxima dos valores mínimos, enquanto que a média de Fe foi aumentada. A média das concentrações séricas de Mo e Zn nos Grupos 1 e 2 ficaram dentro dos valores de referencia. As médias das concentrações séricas de Cu, Zn, Mo e Fe nos caprinos do Grupo 3 foram normais¹³.

Tabela 2. Média e desvio padrão da concentração sérica de Cu, Fe, Mo e Zn em caprinos com sinais clínicos de deficiência de cobre. Grupo 1 com paralisia laríngea e Grupo 2 sem paralisia laríngea. Grupo 3, grupo controle com animais de outro rebanho.

Mineral (μmol/L)	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Cu	136 ± 0,39	8,15 ± 1,17	11,3 ± 2,21
Fe	42,3 ± 14,2	39,1 ± 8,23	20,6 ± 6,10
Mo	0,10 ± 0,09	0,20 ± 0,15	0,28 ± 0,11
Zn	10,6 ± 2,78	10,06 ± 3,57	11,7 ± 6,42

Terapêutica

Os caprinos do Grupo 1 não se recuperaram da doença após o tratamento e morreram entre 6 e 8 meses após o surgimento dos primeiros sinais clínicos. O caprinos do Grupo 2 e os caprinos remanescentes do rebanho apresentaram uma melhora na condição clínica após 60 dias de tratamento e se recuperaram totalmente entre 90 e 105 dias.

Patologia

Nos caprinos do Grupo 1 as principais lesões macroscópicas consistiram em atrofia paralisia das cartilagens aritenóideas e pregas vocais e palidez dos músculos cricoaritenóideos dorsais e cricotireóideos (Fig. 2). Em dois caprinos, a atrofia foi menos intensa e afetou mais o lado esquerdo. Nos pulmões de quatro caprinos, foram encontradas áreas vermelho escuras no lobo cranial e na porção ventral do lobo caudal. Linfonodos mediastínicos e mesentéricos apresentavam-se tumefeitos e aumentados. Não foram observadas mudanças significativas nos outros órgãos examinados. No Grupo 2, não foram observadas lesões no SNC, SNP ou laringe. Os pulmões e linfonodos apresentaram alterações semelhantes aos descritos no Grupo 1. Não foram observadas lesões macroscópicas nos caprinos do Grupo 3. Não foram observadas lesões macroscópicas nos cabritos.

Nos caprinos adultos com “doença do ronco”, foi observado um aumento de fibras eosinofílicas e atrofia dos músculos das pregas vocais e dos músculos cricoaritenóideos dorsais e músculos cricotireóideos direito e esquerdo. Nestes músculos, havia intenso infiltrado inflamatório de células mononucleares e substituição de fibras musculares por tecido conectivo (Fig. 3A). Nos linfonodos não houve aumento no número e no tamanho dos folículos com pouco ou nenhum centro germinativo, depleção dos linfócitos paracorticais e células estromais proeminentes (Fig. 3B). Nos pulmões as lesões consistiam em hiperemia, edema intersticial e infiltrado de células mono e polimorfonucleares. No sistema nervoso dos caprinos com ataxia havia degeneração de células de Purkinje com pericários, axônios e dendritos tumefeitos, como também pericários fragmentados ou picnóticos. Degeneração neuronal também foi observada nos gânglios cervicais craniais que apresentavam substância de Nissl com coloração irregular, enquanto que outros possuíam pericário vermelho, e núcleos picnóticos e marginais (Fig. 3C). Nos nervos laríngeos recorrentes, havia degeneração axonal e expansão das camadas de mielina e presença de vacúolos, usualmente em correntes e contendo debris axonais ou macrófagos (Fig. 3D). Não foram encontradas lesões em outras amostras de SNC e SNP.

Os caprinos sem “doença do ronco” não apresentaram lesões neurológicas ou laríngeas. As lesões consistiram principalmente em depleção em linfonodos e broncopneumonia semelhante aos descritos nos caprinos com “doença do ronco”.

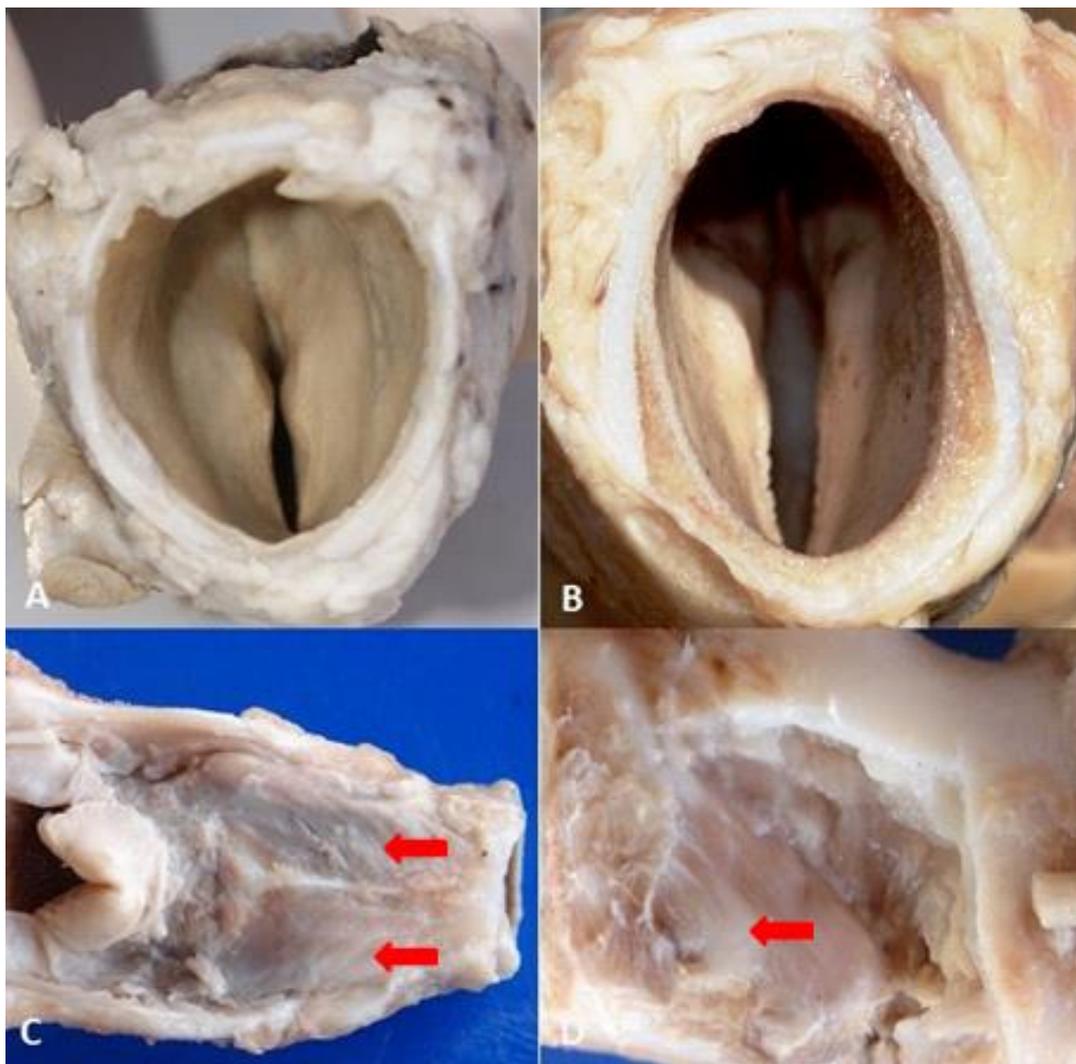


Fig. 2. Laringe de caprino hígado e lesões macroscópicas de doença do “ronco” secundária a deficiência de cobre em caprinos (fixado em formalina). (A) Aspecto macroscópico da vista caudal das pregas vocais de um caprino normal (B) Aspecto macroscópico da vista caudal das pregas vocais de um caprino com paralisia laríngea apresentando severa atrofia. (C) Palidez dos músculos cricoaritenóideos dorsais (setas vermelhas) e (D) cricotireóideo esquerdo (seta vermelha).

Achados histopatológicos nos cabritos com ataxia foram semelhantes. No cerebelo, havia degeneração e perda de células de Purkinje e proliferação discreta de células de Bergmann. Células de Purkinje e alguns neurônios do Vermis cerebelar e alguns neurônios da medula oblonga mostraram cromatólise e hialinização citoplasmática. Neurônios da substância branca das porções cervical, torácica e lombar da medula espinhal mostraram citoplasma eosinofílico e cromatólise difusa com núcleos marginalizados. Esta lesão foi observada principalmente no funículo ventral. Adicionalmente a substância branca apresentou

degeneração axonal que foi caracterizada pela presença de vacúolos, algumas vezes organizados em cadeia, e ocasionalmente contendo macrófagos ou debris axonais.

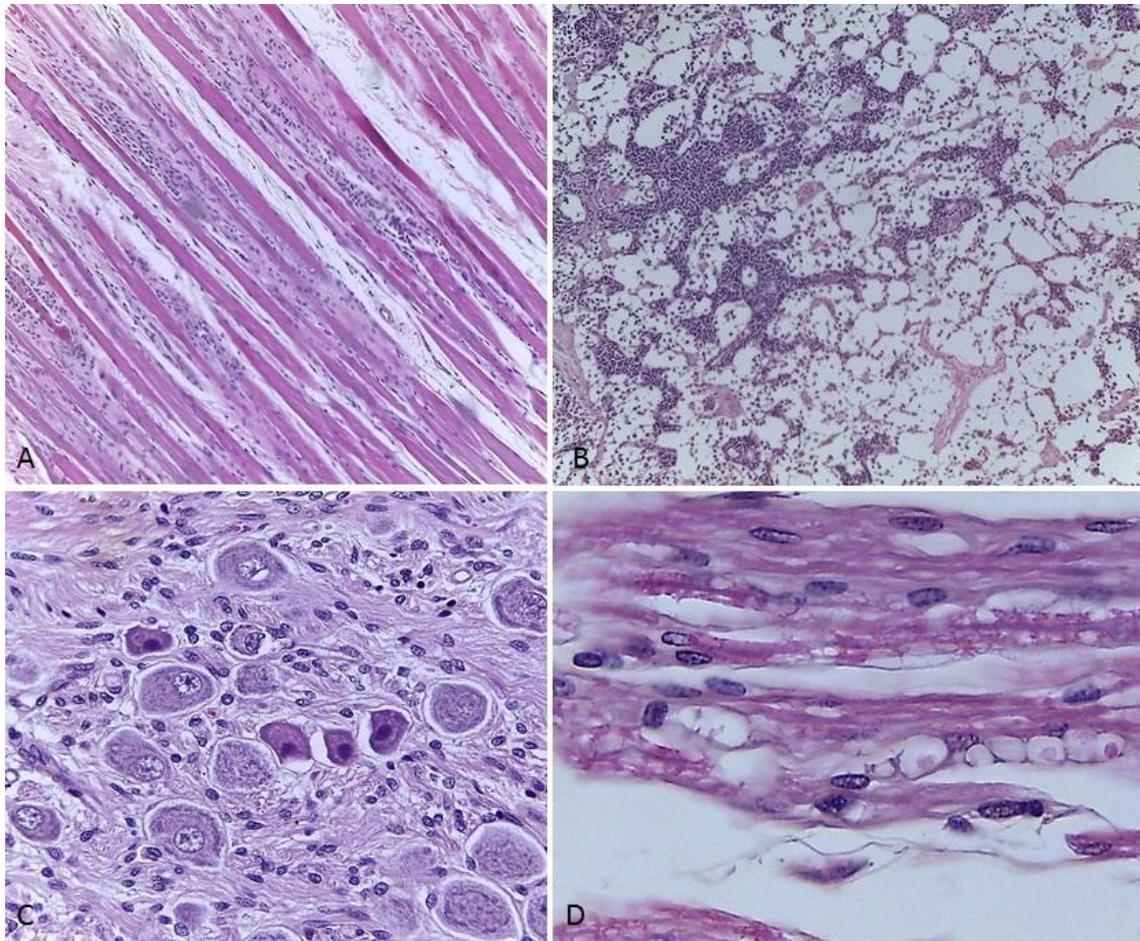


Fig. 3. Doença do “ronco” secundária a deficiência de cobre em caprinos. (A) Fotomicrografia dos músculos cricoaritenóideos dorsais com miofibrilas com eosinofilia aumentada, infiltrado inflamatório mononuclear significativo e intensa substituição de fibras musculares por tecido conectivo. Hematoxilina-Eosina. (B) Fotomicrografia de linfonodos mesentéricos com severa depleção linfóide, caracterizada por diminuição no número e tamanho de folículos com pouco ou nenhum centro germinativo. Hematoxilina-Eosina. (C) Fotomicrografia de neurônios do gânglio cervical cranial apresentando coloração irregular da substância de Nissl e neurônios vermelhos, com núcleos marginais e picnóticos. Hematoxilina-Eosina. (D) Fotomicrografia do nervo laríngeo recorrente com degeneração axonal, caracterizada por tumefação das camadas de mielina e presença de vacúolos em corrente contendo debris axonais. Hematoxilina-Eosina.

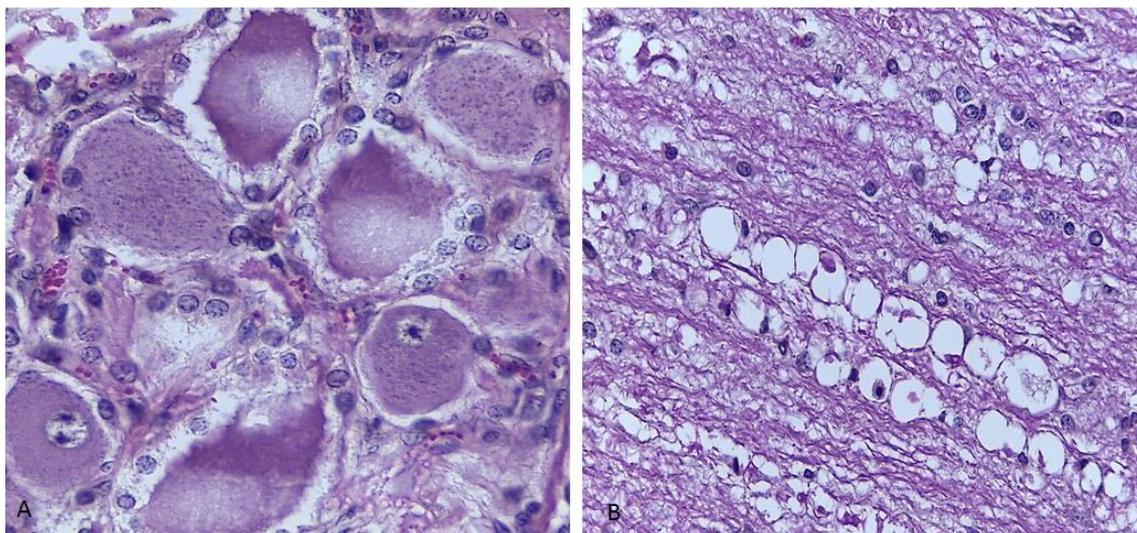


Fig. 4. Ataxia Enzoótica tardia secundária a deficiência de cobre em cabrito. (A) Gânglio cervical com gliose e neurônios apresentando cromatólise central. (C) Substância branca da medula espinhal apresentando axônios com degeneração Walleriana, caracterizada por vacúolos em corrente, contendo debris axonais e macrófagos. Hematoxilina-Eosina.

Determinação de minerais na forragem

Em amostras de forragens, a média do valor de Cu foi dentro dos valores de referencia, enquanto que a média de Fe foi muito alta. A média dos valores de Zn e Mo foram dentro dos parâmetros de referencia³⁰ (Tabela 3).

Tabela 3. Média e desvio padrão das concentrações séricas de Cu, Zn, Mo e Fe na forragem ingerida pelos caprinos com sinais clínicos de deficiência de cobre.

Mineral (mg/kg)	Média/DP	Referencia
Cu	8,09 ± 3,07	7,0 -11,0
Zn	25,22 ± 9,54	25,0-50,0
Mo	2,98 ± 1,13	0,5-3,0
Fe	81,73 ± 22,3	34,6- 37,45

DISCUSSÃO

Caprinos com “doença do ronco” apresentaram concentrações séricas de Cu menores do que os relatados previamente em caprinos com deficiência de cobre, com valor variando de 3,0 a 9,0 μ mol/L^{2,30}. Valores normais variam de 12,6 a 18,9 μ mol/L^{9,22}. Estes resultados sugerem que o “ronco” é associado a uma deficiência de cobre severa. As concentrações de Fe foram mais altas do que os limites de referencia para a especie (34,6 a 37,45 μ mol/L)²⁵.

Valores acima de 39,0µmol/L podem ser considerados excessivos. As concentrações de Zn e Mo permaneceram dentro dos valores de referência para caprinos (12,3 a 18,5µmol/L)⁹. Este dado e as altas concentrações de Fe na forragem sugerem plenamente que o Fe é o principal responsável pela deficiência de cobre severa observada neste rebanho. Uma contaminação pela indústrias de cerâmica pode ter sido responsável pela alta concentração de Fe na forragem. Os principais compostos de rejeitos destes tipos de indústrias são óxidos e hidróxidos de Fe¹⁸.

A maioria das sinais clínicos observados nos caprinos afetados são coerentes com os observados em casos de deficiência de cobre devido a sobrecarga de ferro^{4,11,29,30}, mas a deficiência de cobre associada a baixa ingestão Cu ou excesso de Mo ou S na dieta podem produzir sinais clínicos semelhantes^{6,31}. Em relação a deficiência de cobre secundária a sobrecarga de Fe, é bem descrito que alta ingestão de Fe pode causar um antagonismo na absorção do Cu pela produção de sulfureto de ferro (FeS) no intestino, o qual se liga com o Cu, formando compostos insolúveis de Fe, e pela utilização de transportadores não específicos de múltiplos metais solúveis pelo Fe^{7,24}.

Neste surto, uma ampla variedade de sinais clínicos em animais adultos foram observados, incluindo anemia, perda de peso, acromotriquia, alopecia, diarreia no início dos sinais clínicos, e ataxia e “ronco” nos animais mais severamente afetados. Esta variação nos sinais clínicos deve ser levada em consideração para o diagnóstico de deficiência de cobre em caprinos adultos. No Brasil, surtos de deficiência de cobre são caracterizadas por ataxia enzootica em caprinos cabritos jovens, sem referência de sinais clínicos em caprinos adultos^{19,20,23,28,30}. A causa da respiração ruidosa em caprinos do Grupo 1 foi a paralisia de uma ou de ambas cartilagens aritenóideas devido a degeneração axonal no nervo laríngeo recorrente e atrofia neurogênica das fibras dos músculos cricoaritenóideos e cricotireóideos. Animais cobre-deficientes tem atividade reduzida da enzima COX, a qual em quantidades insuficientes interfere na síntese de fosfolípidios e resulta em mudanças da formação da mielina, e conseqüentemente necrose neuronal e degeneração axonal¹⁰. A deficiência de cobre severa e sugerida pelas baixas concentrações séricas de Cu podem estar associadas ao desenvolvimento de degeneração axonal no nervo laríngeo recorrente no Grupo 1. Em contraste, tal lesão não foi observada nos caprinos do Grupo 2 com deficiência de cobre menos severa.

No Centro Oeste e Nordeste do Brasil a doença é de etiologia desconhecida em bovinos, caracterizada por respiração ruidosa²⁷ e tem muitas similaridades com a “doença do

ronco” relatada nos caprinos deste estudo. Nos casos de “doença do ronco” em bovinos, seria necessário avaliar as concentrações de Cu e Fe no plasma e no fígado e identificar as lesões macroscópicas e histopatológicas como as descritas em caprinos para confirmar a etiologia e se ambas doenças são a mesma doença.

CONCLUSÃO

Em caprinos adultos, a deficiência de cobre severa associada a alta ingestão de ferro causa sinais clínicos severos incluindo anemia, perda, acromotriquia, alopecia, diarreia no início dos sinais clínicos, e ataxia e “ronco” em animais mais severamente afetados. O “ronco” é causado pela paralisia das cartilagens aritenóideas associadas a atrofia das pregas vocais e atrofia neurogênica dos músculos cricoaritenóideos dorsais e cricotireóideos direito e esquerdo devido a degeneração axonal dos nervos laríngeos recorrentes.

Agradecimentos.- Ao Conselho Nacional para Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico - CNPq (Processo 309725/2015-1).

REFERENCIAS

1. AOAC. Association official agricultural chemists. *Official Methods of Analysis the Association of Official Analytical Chemists*. 14. ed. Washington, DC; 1984. 1141p.
2. Baker DH, Ammerman CB. Copper bioavailability. In: Ammerman, C.B., Baker, D.H. and Lewis, A.J. (eds) *Bioavailability of Nutrients for Animals*. Academic Press, New York. 1995, 127–156.
3. Bonham M, O'Connor JM, Hannigan BM, et al. The immune system as a physiological indicator of marginal copper status. *Brit. J. Nutr.* 2002; 87(5):393–403.
4. Bremner I, Humphries WR, Phillippoa M, et al. Iron-induced copper deficiency in calves: dose-response relationships and interactions with molybdenum and sulphur. *Anim. Prod.* 1987; 45(03):403-414.
5. Cousins RJ. Absorption, transport and hepatic metabolism of copper and zinc with special reference to metallothionein and caeruloplasmin. *Physiol. Rev.* 1985; 65(2) 238–309.
6. Frank A. A review of the "mysterious" wasting disease in Swedish moose (*Alces alces* L.) related to molybdenosis and disturbances in copper metabolism. *Biol Trace Elem Res.* 2004; 102(3):143-59.
7. Garrick MD, Dolan KG, Horbinski C. "DMT1: a mammalian transporter for multiple metals. *BioMetals.* 2003; 16(1):41–54.
8. Grace N. *Managing trace elements deficiencies*. New Zealand: Ag Research, New Zealand Pastoral Agriculture Research Institute Ltd., 1994.
9. Grace ND. *The mineral requirement of grazing ruminants*. Glaxo New Zealand Ltd, Palmerston North. 1983, 150p
10. Howell JM, Gawthorne JM. Copper in animal and man. Florida: Crc, 1987. v.2, 140p.
11. Humphries WR, Phillippo M, Young BW, et al. The influence of dietary iron and molybdenum on copper metabolism in calves. *Br. J. Nut.* 1983; 49(1):77–86.
12. Lopes STA, Biondo AW, Santos AP. *Manual of veterinary clinical pathology*. 3rd Ed. Santa Maria, UFSM, 2007, 107p.
13. Marques, AVS, Soares PC, Riet-Correa F et al. Serum and liver concentrations of copper, iron, zinc and molybdenum in sheep and goats in the State of Pernambuco. *Br. J. Vet. Res.* 2011; 31(5), 398-406.
14. Miles PH, Wilkinson NS, McDowell L.R. *Analysis of Minerals for Animal Nutrition Research*. 3rd ed. USDA/T-STAR Grant, Florida. 2001, 117p.
15. Prohaska JR. Copper. In: Filer, L.J. and Ziegler, E.E. (eds) *Present Knowledge in Nutrition*, 7th edn. International Life Science Institute–Nutrition Foundation, Washington, DC; 2006.
16. Riet-Correa F, Riet-Correa G, Schild AL. The importance of clinical exam for the diagnosis of ruminant and equine neurological diseases. *Br. J. Vet. Res.* 2002; 22(4):161-168.
17. Ripoli FF. The Use of Industrial Ceramic Waste to Improve Product Quality in ceramic elements manufacture: an experimental study. *Ceramica.* 1997; 43:132-138.

18. Santos NVM, Souza JE, Guerra SJL, et al. Epidemiological, clinical, etiological and histopatological evaluation of delayed enzootic ataxia outbreaks in kids and lambs. *Cienc. Rural.* 2006; 36(4):1207-1213.
19. Silva T, Aguiar G, Carvalho F, et al. Outbreaks of copper deficiency in ruminants in the semiarid region of Paraíba, Brazil. *Semina.* 2014; 35(4): 1955-1960.
20. Smith MC, Sherman DM. *Goat Medicine.* Lea & Febiger, Philadelphia, 1994. p.535-540.
21. Solaiman SG, Maloney MA, Qureshi MA, et al. Effects of high copper supplements on performance, health, plasma copper and enzymes in goats. *Small Rum. Res.* 2001; 41:127-139.
22. Sousa IKF, Minervino AHH, Barros IO, et al. An outbreak of enzootic ataxia in lamb at Mossoró, RN. *Br. Anim. Sci.* 2009; 10(1):134-139.
23. Suttle NF. *Mineral Nutrition of Livestock.* Cabi Publishing, Wallingford, UK, 2010, 4th edition.
24. Suttle NF. *Relationships between the trace element status of soils, pasture and animals in relation to the growth rate of lambs.* In: Thornton, I. (ed.) *Geochemistry and Health.* Science Reviews Limited, Northwood, UK, 1988a. 69–79.
25. Suttle NF, Peter DW. *Rumen sulfide metabolism as a major determinan to the availability of copper to ruminants,* in *Proceedings of the 5th International Symposium on Trace Elements in Man and Animals,* C.F. Mills, I. Bremner and J.K. Chesters, Eds., 1985, 367–370, Royal Slough Common wealth Agricultural Bureau, Farnham, UK.
26. Tebaldi FLH, Silva JFC, Vasquez HM, et al. Mineral copounds in pasture of north region of rio de Janiero. *Br. J. Zootec.* 2000; 29(2):616-629
27. Tokarnia CH, Döbereiner J. “Ronca” a disease of unknown etiology in cattle, characterized by a snoring respiration. *Br. J. Vet. Res.* 1998; 18:3-4.
28. Tokarnia CH, Dobereiner J, Canella CFC, et al. Enzootic ataxia in lambs at Piauí. *Pesq. Agr. Br.* 1966; 1:375-382.
29. Underwood EJ, Suttle NF. *The Mineral Nutrition of Livestock* 3rd Ed. CABI Publishing, CAB International, Wallingford, Oxon, UK; 1999.
30. Wouda W, Borst GHA, Gruys E. Delayed swayback in goat kids, a study of 23 cases. *Vet. Q.* 1986; 8(1)45–56.
31. Xiao-Yun S, Guo-zhen D, Ya-Ming C, et al. Copper deficiency in yaks on pasture in western China. *Can Vet J.* 2006; 47(9): 902–906.

7. ANEXO - Normas da Revista

VETERINARY PATHOLOGY – INSTRUCTIONS TO AUTHORS

General Information for All Types of Manuscripts

Margins and Fonts

Electronic text files should be submitted as Word files. Manuscripts should be prepared using Arial 12 point font. Margins on all sides should be at least 25 mm (1 inch), with no right justification. All sections of the manuscript should be doublespaced. Every page should be numbered. Line numbers are not used; these are added automatically when the manuscript is converted to PDF format.

Arrangement of Sections

There are more specific guidelines for full-length manuscripts and for brief communications and case reports; however, the general arrangement of the sections of the manuscript is as follows:

- Title page
- Abstract
- Keywords
- Introduction
- Materials and Methods
- Results
- Discussion
- Conclusions
- Acknowledgements
- References
- Figure legends
- Tables (submit as separate files)

Use of Case Numbers

Number cases starting with case No. 1 regardless of your particular numbering system.

Laboratory case numbers should not be used.

Include case numbers in all sections of the manuscript where the cases are described or discussed (eg, case Nos. 1–10, case Nos. 2, 3, and 5).

Citation of Figures and Tables, and Use of Footnotes and Parenthetical Remarks

Figures and tables are numbered by the order they are cited in the text. For example, the first figure cited in the text is Figure 1, the second cited is Figure 2, etc. Notes in the text (eg. the name and location of a manufacturer, or personal communications) are put in parentheses at the appropriate location within the text. Footnotes are used only for tables and are not used in the body of the text.

Abbreviations and Nomenclature

Abbreviations should be kept to a minimum, only for words used ≥ 5 times in the manuscript, and defined at their first mention within the body of the article; for example, “neuron-specific enolase (NSE).” Avoid abbreviations in the abstract. Abbreviations used in tables should be spelled out in full in a footnote. Abbreviations used in figure legends should be defined once in each plate of figures. For anatomic terminology, use the English equivalents of terms used in *Nomina Anatomica Veterinaria*. Names of infectious agents should follow published standards for viruses (ICTV, International Committee on Taxonomy of Viruses), bacteria (List of prokaryotic names with standing in nomenclature, or Bacterial nomenclature up-to-date) and fungi (Species Fungorum or Mycobank). Bacterial names (genus and species) are italicized (*Mannheimia haemolytica*). Virus names are written in lower case (except for those which are a proper name) and are not italicized (bovine herpesvirus-1, West Nile virus) except when referring generally to the concept of the taxonomic grouping. For listing the genetic strains of mice, use the correct strain/stock/line designation available from the company providing the mice (for example, Mouse Genome Informatics, Jackson Laboratory). Disease names should be those in generally accepted use.

Title Page

The first page should include:

- the full title of the paper (punctuation is discouraged, but colons are acceptable)
- the names and locations of the institutions where the work was conducted, with the authors' initials in parentheses after the appropriate institution; for example: Tokyo University (SH, TK).
- the address, telephone number, fax number, and e-mail address of the corresponding author.

Authors should create informative and descriptive titles that clearly inform readers of the content of the manuscript. Titles should, where relevant, include the key aspects describing the nature of the work such as the species of animal, name of the disease, specific molecules or cells, disease mechanism, pathogenesis or the clinical-pathologic correlation that is the focus of the work. Titles that focus on the outcome of the work are generally more effective than those based on the methods. Linnean nomenclature (eg. Sugar glider, *Petaurus breviceps*) should be included in the title for all but common domestic species. Only those persons who actually contributed to the manuscript should be listed as authors. Individuals who have provided technical contributions, moral or financial support, or equipment should be recognized in the Acknowledgements.

Abstract

The abstract should be informative rather than descriptive, and 250 words or less (≤ 150 words for Brief Communications and Case Reports). The abstract should briefly summarize the rationale and methods for the study, but most of the abstract should be a detailed summary of the findings and their significance. Absolute numbers of subjects (either animals or tissue samples) should be given with the percentage in parentheses, for example, “75 of 250 tissues (30%) stained positively.” The species of animal, the number of animals studied, the organ system or tissue evaluated, the technology or methods used, and the disease process should be mentioned in the abstract, as well as alternative names for the disease or causative agent when relevant.

Keywords

Identify 4-8 key words and place them after the abstract in alphabetic order. Use terms from the medical subject headings (MeSH) list of the U.S. National Library of Medicine. If suitable MeSH terms are not yet available, current terms may be used. The species of animal, the organ system or tissue studied, the technology or methods used, and the disease process should be listed, as well as alternative names for the disease or causative agent when relevant, and other appropriate terms likely to be used by those conducting an internet search. Where possible, these keywords should be repeated in the abstract.

Tables

Tables are used to present key comparisons, summarized data, and selected information of major importance to the outcome of the study. In contrast, tables of individual-animal data, raw data, or data of lesser importance to the study's conclusions should be included as Supplemental Materials. Authors are encouraged to present data in figures (graphs) rather than tables, where possible.

Tables should be submitted as separate Word or Excel files, not as part of the main document (manuscript text file). Tables must be editable and cannot be embedded images in a Word document. Each table is identified in the order that the tables are cited in the text (Table 1, Table 2, etc.).

Table must fit on one printed page and must not contain more than 130 characters (including spaces) per row. Larger tables may be included as Supplemental Materials. The title of the table should be complete so that the reader is able to understand the content without reference to the text; the title may be more than one sentence. All parts of a table must be double-spaced and set in full-size type. Omit all vertical lines from the table format.

The contents of cells within a column should be balanced to avoid disparity in the amount of text. Empty cells are not permitted; use n/d or n/a if the analysis was not done or not applicable. Rows or columns with identical values should be omitted and mentioned as a footnote or in the text. Footnotes are designated by superscript letters in order of presentation within the table (aThis is the note for the first notation in the table. bThis is the second note.). A note that applies to the table as a whole should be located at the end of the table title with a superscript letter *a* (Table Title^a).

Figures

Figure numbering. Figures are numbered (Fig. 1, Fig. 2, etc.) in the order cited in the text. Do not use Fig. 1a, 1b, 1c, etc., except for different staining techniques on the same sample.

**Figure numbers must be placed in the lower left corner of images and should be set in white or black 14-point Arial font with no border. Image file format. Images should be TIF files with a minimum of 300 pixels per inch and at 90 or 180 mm wide (i.e., one column width or two column widths).

Grouping of images. Figures are usually grouped as a plate with edges directly apposed.

Plates must consist of sequentially numbered figures, arranged horizontally in the appropriate order, and they must form a perfect square or rectangle with no white space between or around images (white borders are added later by the publisher). See recent issues of the journal for examples of appropriate figure arrangement in plates. Plates are either 90 or 180 mm wide (1 or 2 columns) and no more than 210 mm high. Each figure file should contain a single figure or plate. The editor reserves the right to regroup figures as required to meet typesetting requirements. Effective methods of presentation include plates that are 2 photos wide (180 mm) by 2 or 3 photos tall (≤ 210 mm), or 1 photo wide (90 mm) by 2 or 3 photos tall (≤ 210 mm). Other arrangements are acceptable, depending

on the total number of photos to be submitted and how large the images need to be for optimal viewing.

Photographic quality and modifications. Gross and light microscopic images must be in color. In gross photographs and photomicrographs, correct anatomic orientation should be maintained; for instance, the surface of the skin should be at the top of the figure, and where possible gross photos should be taken with the head to the right (but the orientation of existing photos must not be flipped).

Photos of microscopic lesions must not contain photographic or tissue artefacts. The images must be evenly lit, and backgrounds of photomicrographs must be white. Gross images should be presented against a clean, uniform, evenly colored background. Before the images are submitted, unacceptable backgrounds (grass, surgery drapes and other textured cloth, rulers, necropsy numbers, etc.) must be removed or the figure prepared with a uniform background of a suitable color.

Image modification or enhancement is acceptable if applied to the entire image, such as changing the brightness, contrast or color balance. It is acceptable to modify the background of specimen photos. Changing a localized area of the tissue or lesion is not normally considered acceptable; it is essential that modifications do not affect the veracity of what is shown.

Do not use scale bars, except in rare cases where their use is critical to the understanding of the image; justification for their use must be included in the cover letter. If required, the bar or scale should be about 1 cm long, placed in the lower right of the image, and its equivalent value (10, 25, 100 μm , etc.) given in the legend, never on the image itself.

Graphs should not have embedded titles. Text labels should be in Arial font, at sufficient size to be easily read in the published size of the figure. Cost of color figures. Authors are allowed two free color plates (that is, two color pages up to 180 x 210 mm), and the cost of remaining plates will be the responsibility of the authors. The cost for each additional color plate will be US \$250.

The author will be billed directly by SAGE Publications, 2455 Teller Road, Thousand Oaks, CA 91320. Color proofs will be sent for the author's approval before publication.

Obtaining permission to publish reprinted material, including reprinting figures from published papers, is the responsibility of the corresponding author.

Figure Legends

Each figure must have a legend. Figure legends should be placed in a separate section at the end of the manuscript, and this section must not contain embedded figures. When uploading figure files to Manuscript Central, please DONOT upload the individual figure legends directly (leave this option blank). Figure legends should be concisely written. Information described in the legend must be clearly visible in the photo; an inset such as a higher magnification should be added if needed. For gross and microscopic images, figure legends should be based on the following style as appropriate:

Figure 1. Diagnosis, organ or tissue, species, case number (if individual animal case numbers are included elsewhere in the manuscript). Brief description of the change that is visible in the photo. Name of the stain or labeling method (eg. hematoxylin and eosin, Masson's trichrome, immunohistochemistry for vimentin; details such as counterstains or IHC technique should be given in the Methods but not in the figure legend).

For figure panels that include multiple images with the same diagnosis, figure legends may be grouped to avoid repetition. For example,

Figures 1-4. *Leishmania infantum* chagasi infection, dog, right atrial myocardium. **Figure 1.** Amastigotes in the cytoplasm of a macrophage. Immunohistochemistry for *Leishmania*.

Figure 2. Lymphocytes infiltrate the subepicardial region. Hematoxylin and eosin (HE).

Figure 3. There is coagulative necrosis of cardiac myocytes. HE.

Figure 4. The interstitium is expanded by collagen. Masson's trichrome. For illustrations of other laboratory data such as graphs and photos of gels, figure legends should briefly mention the methodology and indicate the important findings where necessary, at a level of detail that allows the reader to understand the data being presented. However, the text of the materials and methods or the results should not be repeated. Abbreviations used in figure legends should be defined once in each plate of figures. If Supplemental Figures are included, their legends should be submitted as a separate Word file.

Acknowledgements

All contributors who do not meet the criteria for authorship should be listed in an 'Acknowledgements' section. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help, writing assistance, or a department chair who provided only general support. Authors should disclose whether they had any writing assistance and identify the entity that paid for this assistance.

References

Only published materials or material that has been accepted for publication should be listed in the References section. In the case of accepted articles that are not yet available online, a copy of the letter of acceptance and the manuscript itself should be provided; these are uploaded as supplementary files, for viewing by the editorial staff and reviewers. Personal communications and personal observations should be used sparingly and cited in parentheses in the text (eg. JB Williams, personal communication). In the text, citations should be in superscript, have no parentheses, and follow all punctuation marks (eg. Previous studies have shown that mice are good models of this disease.^{1,7,9–11}). The reference list should be arranged alphabetically and references numbered consecutively. Journal abbreviations should be those used in Index Medicus.

Article in a journal, ≤6 authors: Holman RT, Wiese HF, Smith AN. Essential fatty acid deficiency. *Am J Pathol.* 1976;95(3):255–257.

Article in a journal, >6 authors (list the first 3, then et al.): Ortega J, Uzal FA, Walker R, et al. Zygomycotic lymphadenitis in slaughtered feedlot cattle. *Am J Pathol.* 2009;47(1):108–114.

Supplement in a journal: Nardley HJ. Sterols and keratinization. *Br J Dermatol.* 1969;81(Suppl2):29–42.

Chapter in a book (for which each chapter has a different author): Sligh EG. Neutral lipid storage disease. In: Dyer WJ, ed. *Biochemistry of Lipids.* 5th ed. London, UK: Academic Press;1956:471–476.

Book (for which the entire book has the same authors): Modlin J, Jenkins P. *Decision Analysis in Planning for a Polio Outbreak in the United States.* San Francisco, CA: Pediatric Academic Societies; 2004.

Supplemental Materials

Supplemental material is published electronically on the journal website and does not appear in the print version of the journal, but is readily accessed from the journal's table of contents as well as by a hyperlink within the pdf file of the manuscript. In general, supplemental materials may include information that is of value but is not critical for readers to understand the main outcomes of the study, and may also include results that enhance or extend the findings. Information that should be included in Supplemental materials and not in the main text of the paper includes:

- Tables describing semi-quantitative scoring systems
- Tables describing details of immunohistochemistry methods and antibodies used, or of PCR primers and reaction conditions
- Other details of the methods that would be needed to replicate the findings or fully describe the methods, but are not needed for readers to understand the work that was done
- Tables of individual-animal data
- Detailed tables of data that are adequately summarized in the text, or are included for completeness but not needed to understand the main outcome of the study Veterinary P
- Other tables that are too large to be printed in portrait orientation or on one page. Tables must not have more than 130 characters (including spaces) per row.
- Additional photographs of lesions, or videos. In principle, information that is necessary to generally understand and provide validity to the study (i.e. information used by most readers) is included in the main part of the manuscript, whereas information that is needed only for detailed analysis and critique (i.e. information used by those with a detailed interest who are carefully analyzing the paper) should be moved to supplemental materials. By so doing, this can remove distractions, thereby making the paper easier to read and focusing readers' attention on the key outcomes of the study.

Reference to supplemental material should be made in the main text of the paper (eg. Supplemental methods, Supplemental Figure 1, Supplemental Table 2, etc.), and their legends/titles should be labeled in the same way.

Supplemental Materials should be submitted in the format for publication because Supplemental Materials are not type-set or edited by the publisher and are not provided with the page proofs.

For Supplemental figures, the figure name (Supplemental figure 1) is included in the legend, and the abbreviated figure name (S1, S2, etc.) is added to the lower left corner of each photo. Figure size and formatting are as described above; submit as TIF files.

Supplemental figures legends are grouped and submitted as a separate Word document.

Supplemental tables must each fit on one page; larger tables should be divided. Supplemental tables should be single-spaced and may include borders as needed for clarity, and the layout or publication.