

Intoxicação natural por *Tephrosia cinerea* em ovinos na região Oeste do Rio Grande do Norte

Natural Poisoning by *Tephrosia cinerea* in Sheep from Western Region of Rio Grande do Norte State, Northeastern Brazil

Antônio Carlos Lopes Câmara¹, João Marcelo Azevedo de Paula Antunes²,
Camila Marinho de Miranda Oliveira Meireles², Pedro Augusto Cordeiro Borges² & Benito Soto-Blanco³

ABSTRACT

Background: *Tephrosia cinerea* is a toxic plant responsible for liver fibrosis, which results in ascites and weight loss in sheep and probably goats. Although *T. cinerea* is widespread in Brazil, reports of poisoning are described in the Eastern “Seridó” region of Rio Grande do Norte state, Central “Sertão” region of Ceará state, and “Sertão” of Paraíba state. Thus, this paper aimed to report clinical-epidemiological, laboratorial, pathological and ultrasonographic findings of sheep spontaneously poisoned by *T. cinerea* in the Western region of Rio Grande do Norte state, Northeastern Brazil.

Cases: The evaluated cases occurred in sheep raised on properties located in the municipalities of Areia Branca and Tibau, Western region of Rio Grande do Norte state, Northeastern Brazil. In all visited farms, the pasture had a marked predominance of the *T. cinerea*. Clinical signs included progressive weight loss, dehydration, bilateral abdominal distension, and respiratory dyspnea. Other less frequent clinical signs were hyporexia, pale mucosae, rough hair coat and polyuria. Hematology revealed leukocytosis by neutrophilia, while serum biochemical analysis revealed increased activities of GGT and ALT and reduced levels of total proteins, albumin and globulins. Abdominal ultrasonography was performed in one sheep, revealing a large amount of anechoic peritoneal effusion without floating echogenic debris or spots, and distention of hepatic vessels and portal veins. Gross pathological findings included severe ascites, moderate hydrothorax and hydropericardium, and liver showing irregular nodular surface, whitish areas and hardened consistency. Microscopic evaluation of liver revealed hepatocyte necrosis, diffuse deposition of collagen fibers, and ductular proliferation.

Discussion: Definitive diagnosis of poisoning by *T. cinerea* was made by the association of epidemiological, clinical, laboratory and pathological findings. Affected sheep showed a typical ascitic condition due to diffuse liver fibrosis. Main ultrasonographic findings corresponded to hyperechoic diffuse diseases patterns, such as lipidoses and toxic liver diseases. The alterations observed in the biochemical panel are consistent with hepatic damage caused by the plant. The hematological findings are suggestive of immune system interference of poisoned sheep, but it is not possible to infer if it were the direct action of some component(s) of the plant or if it would be secondary to the severe nutritional deficiency induced by the poisoning. The toxic principle of *T. cinerea* remains undetermined, but it is already known that it is not pyrrolizidine alkaloids. The probable pathophysiological mechanism of ascites is the increased blood pressure on the portal vein walls due to the greater resistance of the liver parenchyma, but there should also be some contribution of hypoalbuminemia, which reduces plasmatic colloid osmotic pressure.

Keywords: poisonous plants, hepatotoxic plants, hepatotoxicity, liver fibrosis.

Descritores: plantas tóxicas, plantas hepatotóxicas, hepatotoxicidade, fibrose hepática.

DOI: 10.22456/1679-9216.92569

Received: 6 February 2019

Accepted: 8 May 2019

Published: 6 June 2019

¹Hospital Escola de Grandes Animais, Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília (UNB), Brasília, DF, Brazil. ²Hospital Veterinário, Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), Mossoró, RN, Brazil. ³Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinárias, Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil. CORRESPONDENCE: B. Soto-Blanco [benito@ufmg.br - Tel.: +55 (31) 3409-2255]. Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinárias, Escola de Veterinária - UFMG. Av. Pres. Antônio Carlos n. 6627. Bairro Pampulha. CEP 31270-901 Belo Horizonte, MG, Brazil.

INTRODUÇÃO

No Brasil, ocorrem pelo menos 35 espécies de plantas hepatotóxicas distribuídas em 16 gêneros. Estas espécies podem ser separadas em três categorias: plantas que causam necrose hepática aguda; plantas que causam fotossensibilização e plantas que causam fibrose hepática [15]. Nesta última categoria, incluem-se *Crotalaria retusa* e *C. juncea* [10], diversas espécies do gênero *Senecio* [5], *Echium plantagineum* [8] e *Tephrosia cinerea* [13,14,16]. A maioria destas plantas contém alcaloides pirrolizidínicos, princípio ativo responsável pelo quadro clínico-patológico, enquanto o princípio tóxico de *T. cinerea* permanece desconhecido [15].

Tephrosia cinerea é um arbusto com altura de até 1,4 m, conhecido como falso anil ou anil bravo, encontrado no continente americano [11], responsável por intoxicação hepatotóxica crônica que resulta em ascite e perda de peso em ovinos [4,14,16] e provavelmente caprinos [4]. Apesar de *T. cinerea* ser considerada invasora muito difundida no semiárido nordestino [12], relatos da intoxicação, denominada pelos produtores como “barriga d’água”, são descritos na região do Seridó Oriental do Rio Grande do Norte [4,14,16], Sertão Central do Ceará [14] e Sertão Paraibano [16].

Diante do exposto, objetiva-se relatar os achados clínico-epidemiológicos, laboratoriais, patológicos e ultrassonográficos de ovinos com intoxicação natural por *Tephrosia cinerea* na região litorânea do Oeste Potiguar.

CASOS

O primeiro surto de intoxicação ocorreu no município de Areia Branca, RN. O rebanho era composto por 28 ovinos mestiços da Santa Inês, que eram criados extensivamente na propriedade há anos. Cinco ovinos da raça Dorper foram adquiridos para melhoramento genético do rebanho, e, após quatro meses na propriedade, duas destas ovelhas apresentaram progressivo aumento de volume abdominal; sendo encaminhadas para avaliação clínica. O segundo surto ocorreu no município de Tibau, RN. Nos últimos cinco anos, a criação de bovinos Nelore e seus mestiços era a principal atividade da propriedade. Entretanto, há dois anos teve início a criação de ovinos mestiços Santa Inês, com aproximadamente 40 animais. No primeiro ano, ocorreram três casos compatíveis com “barriga d’água”, e estes ovinos morreram sem nenhum atendimento

veterinário. No segundo ano da criação, o primeiro caso com sintomas semelhantes, um carneiro adulto (Ovino 3), foi encaminhado para exame clínico. Em ambas as fazendas, os proprietários relataram a ocorrência de casos clínicos semelhantes em ovinos de criatórios da região. Assim, foram realizadas visitas a oito fazendas circunvizinhas, onde todos os proprietários afirmaram que morrem anualmente aproximadamente três a cinco ovinos com características semelhantes às das duas propriedades iniciais. É notório que, em todas as propriedades visitadas, a pastagem apresentava marcante predominância da planta *Tephrosia cinerea* (Figura 1).

Os sinais clínicos comuns aos três ovinos examinados clinicamente (Ovinos 1-3) incluíam escore corporal magro, desidratação, abaulamento abdominal bilateral (Figura 2) e dispneia respiratória, provavelmente devido à compressão diafragmática. Outros sinais clínicos menos frequentes foram hiporexia, mucosas pálidas, pelos ásperos e poliúria.

Foram coletadas amostras sanguíneas de dois ovinos do Surto 1 (Ovinos 1 e 2) e um ovino do Surto

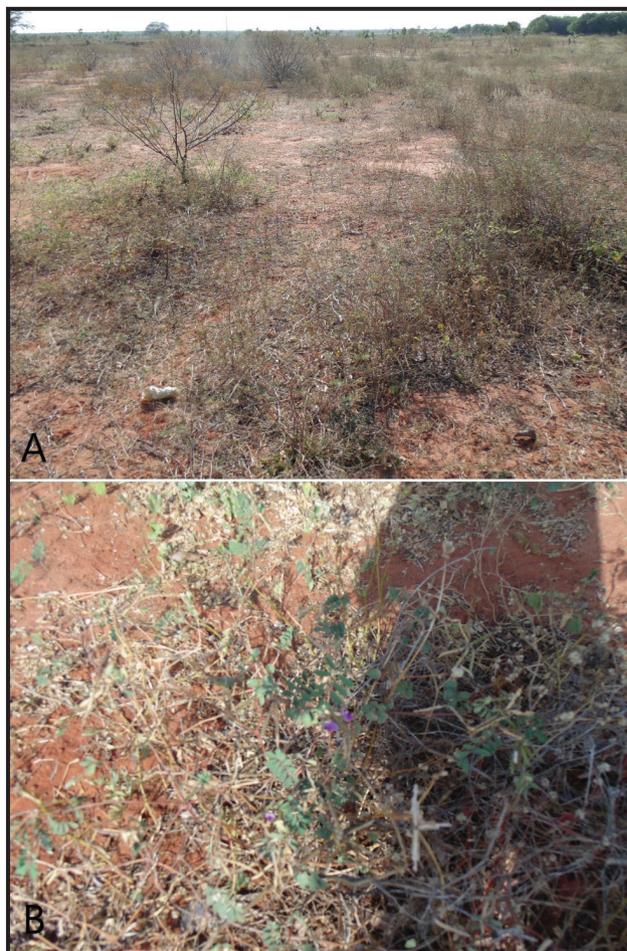


Figura 1. A- Campo com predominância da planta *Tephrosia cinerea*. B- Detalhe da planta.



Figura 2. Ovino intoxicado espontaneamente por *Tephrosia cinerea* com abaulamento abdominal bilateral.

2 (Ovino 3) com sinais clínicos da intoxicação. Ainda na propriedade do Surto 1, coletou-se amostras dos demais três ovinos Dorper (Ovinos 4-6), uma ovelha adquirida há dois anos (Ovino 7) e duas ovelhas adultas que nasceram no rebanho (Ovinos 8 e 9).

Enquanto no Surto 2, uma ovelha (Ovino 10) com o mesmo tempo de permanência na pastagem que o Ovino 3 foi submetida a coleta de amostra laboratorial. Realizou-se hemograma dos três animais sintomáticos (Ovinos 1-3), enquanto em todos os demais realizou-se a determinação das proteínas totais, albumina, globulina, ureia, creatinina e dosagem de enzimas hepáticas (aspartato aminotransferase [AST], alanina aminotransferase [ALT] e gama-glutamiltransferase [GGT]). O exame hematológico (Tabela 1) revelou, nos três ovinos, leucocitose com neutrofilia, sendo que dois animais também apresentavam monocitose, e o Ovino 1 também apresentou anemia normocítica normocrômica. As determinações bioquímicas séricas (Tabelas 2 e 3) mostraram elevação das atividades das enzimas GGT e ALT, com suas médias alcançando 96,3 U/L (referência: 20-52 U/L) e 55,0 U/L (referência: 22-38 U/L), respectivamente. Por outro lado, os níveis séricos de proteínas totais, albumina e globulinas estavam inferiores aos parâmetros de referência em dois ovinos com manifestações clínicas.

Em um dos ovinos (Ovino 1), realizou-se ultrassonografia abdominal com aparelho de ultrassonografia Logiq 100 Pro¹ equipado com transdutor linear de 5 MHz [9]. Após isso, o animal foi submetido a colocação de sonda de Foley (duas vias, nº 18) no abdômen ventro-lateral direito para drenagem de líquido ascítico (aproximadamente 13,5 litros); e, novamente submetido ao exame ultrassonográfico. Não foram visualizadas alterações em vesícula biliar, no tamanho hepático e em rim direito. Entretanto, estava presente grande quantidade de efusão peritoneal

Tabela 1. Valores hematológicos em três ovinos com sinais clínicos de intoxicação por *Tephrosia cinerea*.

Parâmetro	Ovino 1	Ovino 2	Ovino 3	Referência ^c
Hematócrito (%)	17	30	27	24-50
Hemácias (x 10 ⁶ /μL)	5,16	10,58	8,67	8-16
Hemoglobina (g/dL)	5,4	10,3	8,7	8-16
VCM ^a (fL)	33	32	31	23-48
CHCM ^b (g/dL)	31,8	34,3	32,2	31-38
Leucócitos totais (/μL)	19.800	13.200	12.400	4.000-12.000
Neutrófilos (/μL)	11.484	7.260	9.424	400-6.000
Linfócitos (/μL)	7.128	5.016	2.232	1.600-9.000
Monócitos (/μL)	990	792	496	40-720
Eosinófilos (/μL)	198	132	248	40-1.200

^aVolume corpuscular médio; ^bConcentração de hemoglobina corpuscular média; ^cValores de referência [7].

Tabela 2. Atividades séricas de gama-glutamyltransferase (GGT), aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) e níveis séricos de ureia e creatinina em ovinos com sinais clínicos de intoxicação por *Tephrosia cinerea* (Ovinos 1 a 3) e assintomáticos (Ovinos 4 a 10) submetidos ao mesmo manejo nutricional.

Parâmetro Ovino	GGT (U/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)	Ureia (mg/ dL)	Creatinina (mg/dL)
1	67	95	76	16	0,8
2	76	88	55	33	1,0
3	146	126	34	33	1,1
Média-intoxicados	96,3	103,0	55,0	27,3	0,97
4	63	48	34	25	0,6
5	78	116	48	12	1,6
6	82	141	52	15	1,4
7	68	125	38	14	1,0
8	59	120	38	11	0,9
9	69	24	41	19	1,2
10	57	167	48	35	1,4
Média-assintomáticos	68,0	105,9	42,7	18,7	1,16
Referência [6]	20-52	60-280	22-38	8-20	1,2-1,9

Tabela 3. Níveis séricos de proteínas totais, albumina, globulinas e relação de albumina/globulinas (A/G) em ovinos com sinais clínicos de intoxicação por *Tephrosia cinerea* (Ovinos 1 a 3) e assintomáticos (Ovinos 4 a 10) submetidos ao mesmo manejo nutricional.

Parâmetro Ovino	Proteínas totais (g/dL)	Albumina (g/dL)	Globulina (g/dL)	Relação A/G
1	4,70	1,9	2,80	0,68
2	4,17	1,8	2,30	0,78
3	6,93	2,4	4,53	0,53
Média-intoxicados	5,27	2,03	3,21	0,66
4	7,73	4,4	3,33	1,32
5	6,56	4,4	2,16	2,04
6	7,30	4,8	2,50	1,92
7	7,49	3,6	3,89	0,93
8	7,15	4,5	2,65	1,70
9	7,02	4,7	2,32	2,03
10	7,23	3,6	3,63	0,99
Média-assintomáticos	7,21	4,29	2,93	1,56
Referência [6]	6-7,9	2,4-3,0	3,5-7	0,42-0,76

(líquido livre cavitário) anecóica sem visualização de debris ou pontos ecogênicos flutuantes, além de dilatação de vasos hepáticos e veias portais. Na primeira varredura, a veia cava caudal foi identificada no 10º espaço intercostal com 13 mm de espessura, e, após a drenagem do líquido ascítico, com 9 mm de espessura.

Um ovino de cada surto (Ovinos 1 e 3) com avançados sinais clínicos foram eutanasiados e necropsiados. As alterações macroscópicas consistiram de ascite grave, com volumes variando de 8 (Ovino 3) a 13,5 (Ovino 1) L de fluido abdominal claro; moderado hidrotórax e hidropericárdio também foram

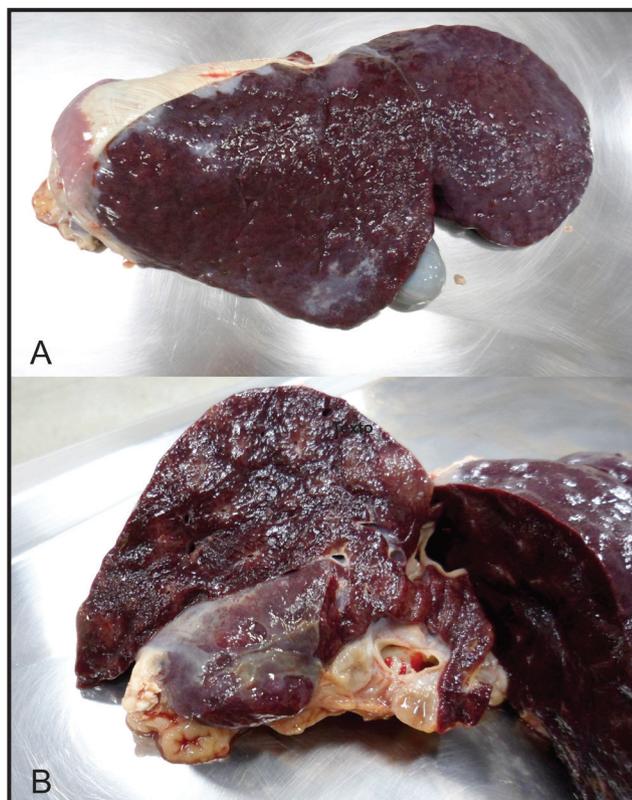


Figura 3. Fígado de um ovino intoxicado espontaneamente por *Tephrosia cinerea*. A- Superfície nodular irregular, com áreas esbranquiçadas. B- Presença de diversas áreas esbranquiçadas no parênquima evidenciadas após o corte.

observados. Nos dois ovinos, o fígado apresentava superfície nodular irregular, com áreas esbranquiçadas (Figura 3); que ao corte, apresentava consistência firme e presença de diversas porções esbranquiçadas no parênquima. A avaliação microscópica dos fragmentos de fígado revelou necrose de hepatócitos, moderada a severa deposição difusa de fibras colágenas e proliferação ductular.

DISCUSSÃO

O diagnóstico definitivo de intoxicação por *Tephrosia cinerea* foi realizado por meio da associação entre os dados epidemiológicos, achados clínicos, laboratoriais e patológicos; confirmando a ocorrência desta enfermidade no Oeste Potiguar. Sabe-se que a planta é parte da composição botânica da dieta de ovinos em pastejo de caatinga durante todo o ano [2], mas a intoxicação torna-se importante principalmente na época de estiagem. Durante esse período, possivelmente, não há outras forrageiras disponíveis e a planta, apesar de pouco palatável, permanece verde [12].

Os achados clínicos e patológicos são semelhantes aos descritos anteriormente nesta intoxicação

[12-14,16]. Os ovinos afetados apresentavam um quadro típico de ascite devido a fibrose hepática difusa. O exame ultrassonográfico hepático em ovinos proporciona avaliação mais detalhada da arquitetura interna hepática, incluindo a vascularização e o sistema biliar [9]. Os principais achados ultrassonográficos consistiram de paredes dos vasos hepáticos pouco distintas (supressão das margens), veia cava caudal com diâmetro aumentado, parênquima levemente heterogêneo e com ecogenicidade maior que a cortical renal direita. Tais achados correspondem a padrões de enfermidades difusas hiperecogênicas, como lipídoses e hepatopatias tóxicas [1,3]. Neste caso, o fígado estava aparentemente com tamanho normal e sem atenuação hepática, como pode ser observado em casos iniciais de hepatopatias tóxicas e/ou cirroses. Entretanto, mesmo em casos iniciais, pode haver sinais clínicos de ascite e dilatação de vasos hepáticos [17].

As avaliações de bioquímica clínica nos ovinos sintomáticos revelaram elevação das atividades séricas de GGT e ALT, associado a redução nos níveis séricos de proteínas totais, albumina e globulinas. A redução nos níveis de albumina também foi observada após administração experimental da planta a ovinos [13,14], mas valores não alterados também foram relatados [16]. Por ser sintetizada pelos hepatócitos, a lesão hepática difusa reduz a capacidade de síntese da albumina, o que resulta em redução nos seus níveis séricos [6]. As atividades das enzimas GGT e ALT são determinadas nas provas de função hepática. A GGT é sintetizada em maior quantidade nos casos de proliferação de células dos canalículos biliares. A ALT está presente em grande quantidade no interior dos hepatócitos, aumentando sua atividade sérica em decorrência de alterações na permeabilidade da membrana dos hepatócitos [6]. Experimentalmente, foi verificado aumento da atividade sérica de GGT aos 14 dias após o início da administração de *T. cinerea*, permanecendo alto durante o todo o período de ingestão, enquanto há aumento gradual da AST, atingindo níveis máximos de atividade aos 35 dias; sugerindo que ambas as enzimas podem ser usadas para identificação precoce dos animais afetados [13]. Entretanto, nossos resultados mostraram a possível hereditariedade de resistência à intoxicação; uma vez que ovinos nascidos nos pastos ou há mais de dois anos apresentaram apenas aumentos discretos de tais enzimas. E os ovinos recentemente introduzidos nas mesmas áreas apresentaram aumentos

significativos destas enzimas e/ou sinais clínicos de “barriga d’água”.

A avaliação hematológica dos animais com manifestações clínicas revelou a ocorrência de leucocitose por neutrofilia. Dois desses animais apresentavam hipoglobulinemia, enquanto no outro os níveis de globulina estavam dentro dos valores de referência da espécie. Estes achados são sugestivos de interferência no sistema imune dos ovinos intoxicados, mas não é possível inferir se seria resultado de uma ação direta de algum(ns) componente(s) da planta, ou se secundário à severa deficiência nutricional induzida pela intoxicação.

O princípio tóxico da planta *Tephrosia cinerea* permanece indeterminado, mas já se sabe que não são alcaloides pirrolizidínicos [14]. O provável mecanismo fisiopatológico da ascite é o aumento na pressão sanguínea nas paredes da veia porta devido à maior resistência do parênquima hepático [13,14]. Também deve haver alguma contribuição da hipoalbuminemia, que reduz a pressão coloidosmótica plasmática [6].

MANUFACTURER

¹GE Medical Systems Inc. Milwaukee, WI, USA.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 Acorda J.A., Yamada H. & Ghamsari S.M. 1994. Ultrasonographic features of diffuse hepatocellular disorders in dairy cattle. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 35(3): 196-200.
- 2 Arruda-Santos G.R., Batista A.M.V., Guim A., Santos M.V.F., Silva M.J.A. & Pereira V.L.A. 2008. Determinação da composição botânica da dieta de ovinos em pastejo na caatinga. *Revista Brasileira de Zootecnia*. 37(10): 1876-1883.
- 3 Braun U., Pusterla N. & Wild K. 1996. Ultrasonographic examination of the liver and gall bladder in cows: abnormal findings. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*. 18(11): 1255-1269.
- 4 Geraldo Neto S.A., Sakamoto S.M. & Soto-Blanco B. 2013. Inquérito epidemiológico sobre plantas tóxicas das mesoregiões Central e Oeste do Rio Grande do Norte. *Ciência Rural*. 43(7): 1281-1287.
- 5 Grecco F.B., Schild A.L., Soares M.P., Marcolongo-Pereira C., Estima-Silva P. & Sallis E.S.V. 2010. Aspectos epidemiológicos e padrões de lesões hepáticas em 35 surtos de intoxicação por *Senecio* spp. em bovinos no sul do Rio Grande do Sul. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 30(5): 389-397.
- 6 Kaneko J.J., Harvey J.H. & Bruss M.L. 2008. *Clinical biochemistry of domestic animals*. 6th edn. San Diego: Academic Press, 928p.
- 7 Kramer J.W. 2000. Normal hematology of cattle, sheep and goats. In: Feldman B.F., Zinkl J.G. & Jain N.C. (Eds). *Schalm's Veterinary Hematology*. 5th edn. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, pp.1075-1084.
- 8 Méndez M.C., Riet-Correa F., Schild A.L. & Garcia J.T.C. 1985. Intoxicação por *Echium plantagineum* (Boraginaceae) em bovinos no Rio Grande do Sul. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 5: 57-64.
- 9 Néspoli P.B., Valentim A.G., Mahecha G.A.B., Araújo G.D.K., Macedo Júnior G.L. & Bordin A.I. 2009. Aspectos morfológicos da ultra-sonografia hepática de ovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 29(4): 333-338.
- 10 Nobre V.M.T., Dantas A.F.M., Riet-Correa F., Barbosa Filho J.M., Tabosa I.M. & Vasconcelos J.S. 2005. Acute intoxication by *Crotalaria retusa* in sheep. *Toxicon*. 45(3): 347-352.
- 11 Queiroz R.T. 2012. Revisão taxonômica das espécies do gênero *Tephrosia* Pers. (Leguminosae, Papilionoideae, Millettieae) ocorrentes na América do Sul. 321f. Tese (Doutorado em Biologia Vegetal) - Programa de Pós-graduação em Biologia Vegetal, Universidade Estadual de Campinas.
- 12 Riet-Correa F., Bezerra C.W.C. & Medeiros R.M.T. 2011. *Plantas tóxicas do Nordeste*. Patos: Editora Sociedade Vicente Palotti, 82p.
- 13 Riet-Correa F., Carvalho K.S., Riet-Correa G., Barros S.S., Simões S.V.D., Soares M.P. & Medeiros R.M.T. 2013. Periportal liver fibrosis caused by *Tephrosia cinerea* in sheep. *Research in Veterinary Science*. 95(1): 200-203.
- 14 Santos J.C.A., Riet-Correa F., Dantas A.F., Barros S.S., Molyneux R.J., Medeiros R.M.T., Silva D.M. & Oliveira O.F. 2007. Toxic hepatopathy in sheep associated with the ingestion of the legume *Tephrosia cinerea*. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 19(1): 690-694.

- 15 Santos J.C.A., Riet-Correa F., Simões S.V.D. & Barros C.S.L. 2008.** Patogênese, sinais clínicos e patologia das doenças causadas por plantas hepatotóxicas em ruminantes e eqüinos no Brasil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 28(1): 1-14.
- 16 Silveira A.M., Moreira E.C., Vaz F., Lorenzo C., Driemeier D., Furlan F., Dantas A.F.M. & Riet-Correa F. 2018.** Encefalopatia hepática secundária à intoxicação por *Tephrosia cinerea* em ovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 38(4): 635-641.
- 17 Tchelepi H., Ralls P.W., Radin R. & Grant E. 2002.** Sonography of diffuse liver disease. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 21(9): 1023-1032.