

INTOXICAÇÃO COM NITRITO¹

Introdução

O princípio tóxico existente nas plantas em crescimento é sempre o nitrato, geralmente na forma de nitrato de potássio, podendo ser ingerido em quantidades suficientes para causar gastroenterite. Os microrganismos do rúmen convertem nitrato a nitrito. Doses tóxicas são difíceis de estabelecer devido à variação na suscetibilidade e na velocidade de produção do nitrito a partir do nitrato. O nitrato também é um componente comum de várias fontes de proteínas fornecidas aos ruminantes, e pode ser encontrado comercialmente na forma de fertilizantes à base de nitrato de potássio, nitrato de amônia e sais de nitrato.

Foi demonstrado que o nitrato pode ser utilizado como fonte de nitrogênio não proteico em dietas pobres em proteínas e que, com dose ajustada, os sinais tóxicos são inexistentes ou mínimos. Estudos comprovaram que, durante o metabolismo ruminal, o nitrato comporta-se como um aceptor de elétrons e assim possui potencial de redução de metano entérico, tanto em ovinos como em bovinos. Do ponto de vista energético a utilização de um aceptor alternativo de elétrons é favorável, já que irá promover uma rota alternativa de diminuição da produção de ácido no rúmen. O processo de metanogênese geralmente compete com outros microrganismos para a utilização de ácido, assim a utilização do nitrato levará a eficiência quanto à diminuição na produção de metano.

Fontes de nitrato

A fonte mais comum de intoxicações de bovinos por nitratos é por meio da ingestão de plantas com altos níveis desse composto. A tendência de acúmulo de nitrato nas plantas está relacionada com baixa incidência solar, períodos de chuva e temperaturas baixas, que provocam uma baixa atividade fotossintética. Essas condições fazem com que os nitratos representem mais de 30% do nitrogênio das plantas. É descrito que plantas que possuem mais de 3% de nitrogênio na matéria seca são capazes de produzir quadros de intoxicação.

Plantas que são conhecidas por conter elevados níveis de nitrato são sorgo (*Sorghum sp*), aveia (*Avena sativa*), azévem (*Lolium spp*), trigo (*Triticum vulgare*), milho (*Zea mays*), button grass (*Dactyloctenium radulans*), capim mandante (*Echinochloa polystachya*) e capim elefante (*Pennisetum purpureum*).

¹ LEITE FILHO, R.V. Intoxicação com Nitrito. Seminário apresentado na disciplina Transtornos Metabólicos dos Animais Domésticos, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2014. 7 p.

Fisiopatogenia da intoxicação

Quando há presença de nitrato, as enzimas nitrato redutase e nitrito redutase são produzidas e fazem a redução do nitrato a nitrito e, posteriormente, a amônia. A amônia que não é incorporada nos compostos nitrogenados microbianos é absorvida através do epitélio ruminal e entra na circulação portal, chegando ao fígado, onde é convertida em ureia. Essa ureia retorna em parte novamente ao trato gastrointestinal via saliva ou transepitelial, e o restante é eliminado.

A redução de nitrato em sistemas anaeróbios ocorre por vias distintas: via dissimilatória, que promove a redução de nitrato a gás nitrogênio (desnitrificação), e a via assimilatória, que gera a redução de nitrato a amônia. A fase assimilatória da redução de nitrato/ nitrito também é conhecida como amonificação. A necessidade de equivalentes de redução para converter nitrato a nitrito é bem menor que para transformar nitrito a amônia. Assim, a taxa de redução de nitrato é cerca de 2,5 vezes mais alta que a redução do nitrito, o que faz com que o nitrito seja cinco a seis vezes mais tóxico que o nitrato. Desta forma, quando a taxa de nitrato no rúmen é alta ocorre o acúmulo de nitrito.

O metabolismo excessivo de nitrito no rúmen ocorre quando há um consumo elevado e sem adaptação do nitrato na dieta, falta de adaptação dos organismos ruminais ao nitrato e dietas excessivamente ricas em proteínas degradáveis no rúmen.

É descrito que ao se administrar nitrato de potássio diretamente no rúmen de bovinos fistulados, observa-se uma redução acentuada nos níveis de nitrato e aumento nas concentrações de amônia e nitrito. Entretanto, fatores como a concentração inicial de nitrato, o ambiente ruminal e a dieta do animal podem levar a uma conversão inadequada de nitrito. Este composto em elevadas concentrações no rúmen é absorvido pelos capilares ruminais e na corrente sanguínea sua toxicidade afeta as hemácias, fazendo com que o transporte de oxigênio para o organismo seja prejudicado, convertendo a hemoglobina em metemoglobina (MetHb).

A afinidade da hemoglobina pelo oxigênio depende de fatores como temperatura, pH, pCO_2 e presença de disemoglobinas como a carboxi-hemoglobina (CoHb), sulfemoglobina (SHb) e a MetHb, que geralmente são minoritárias. A MetHb é a forma oxidada da hemoglobina, cujo Fe^{2+} da porção heme está oxidado ao estado férrico (Fe^{3+}) e, por isso, não consegue se ligar ao oxigênio (O_2). Além de não se ligar ao O_2 , há uma mudança alostérica na porção heme da hemoglobina parcialmente oxidada, que aumenta sua afinidade pelo O_2 . Dessa forma, também há liberação insuficiente do O_2 para os tecidos.

Sinais clínicos

Valores fisiológicos de MetHb variam de 1 a 5% para os bovinos, sendo que valores superiores são considerados característicos de metemoglobinemia (MetHb). Dentre outros sinais clínicos a hipóxia e anóxia teciduais provocadas pela MetHb são consequência não só da diminuição da Hb livre para transportar O₂ (anemia relativa), mas também da dificuldade de liberação de O₂ para os tecidos. Os animais podem não apresentar alterações e morrer subitamente. Entretanto quando há sinais clínicos, eles surgem em até 14 horas após a ingestão do nitrato e podem ser discretos e/ou surgir de forma súbita. Os principais sinais observados nos casos de intoxicação por nitrato e MetHb, são sialorreia, ranger dos dentes, cansaço, taquipneia ou dispneia progressiva, ataxia, tremores musculares, contração abdominal, andar cambaleante, mucosas cianóticas, manifestações de baixo débito cardíaco, sonolência, decúbito, relutância em se movimentar, crise convulsiva e abortos.

Os bovinos toleram valores de 15 a 40% de MetHb, sendo que valores acima de 40% são capazes de ocasionar alteração na coloração das mucosas tornando-as de cor de chocolate. O sinal clínico evidente de falta de oxigênio aparece principalmente com valores de 50-60% e o óbito pode ocorrer com níveis de 80% de MetHb. Ao exame clínico observam-se, de forma característica, mucosas cianóticas ou amarronzadas (“cor de chocolate”) e sangue de mesma coloração.

Diagnóstico

O diagnóstico das intoxicações por nitrato realiza-se pelo histórico do rebanho e da alimentação, sinais clínicos e exames complementares, como os valores de hemograma e bioquímicas sanguíneas, metemoglobina, a prova da difenilamina e o exame anatomopatológico. O diagnóstico terapêutico também é válido podendo ser confirmado pela rápida resposta do animal ao tratamento. A intoxicação pelo nitrito é difícil de diagnosticar, a menos que amostras de sangue sejam coletadas, enquanto o animal está vivo, e o conteúdo de nitrito ou, mais comumente, nitrato seja dosado pelo teste da difenilamina. Os níveis de nitrato no sangue e no líquido ocular permanecem estáveis por 24 horas a 23° C, por 1 semana a 4° C, e 1 mês a -20° C. Existem informações úteis quanto aos níveis de metemoglobina, mas repletos de imprecisões devido à rápida reversão da metemoglobina a hemoglobina. A metemoglobina pode ser detectada pelo exame do sangue em um espectrofotômetro de reversão, porém não serve como diagnóstico de intoxicação por nitrito, e os resultados não são confiáveis, a não ser que o sangue tenha sido coletado a menos de uma ou duas horas. Níveis de metemoglobina de 9 g/dL

de sangue são fatais para bovinos; níveis de 1,65-2,97 g/dL são registrados em associação com sinais clínicos evidentes, quando comparados com os níveis normais de 0,12-0,2 g/dL.

Um método alternativo é o teste do azul de difenilamina, bastante sensível à presença do nitrito, mas não totalmente específico. Um teste satisfatório pode ser conduzido em esfregaço espesso de sangue, secado ao ar. Testes de laboratório são disponíveis para avaliações grosseiras do teor de nitrato em alimentos, não sendo, porém, nem suficientemente simples para uso a campo nem com precisão necessária para um ensaio crítico. Reagente modificado de difenilamina propicia a realização de teste qualitativo exequível a campo. A solução-teste (0,5 g de difenilamina, 20 mL de água destilada e ácido sulfúrico concentrado, para completar 100 mL) é colocada nos tecidos no interior do caule (para evitar possível contaminação pelo ferro da superfície externa). Cor azul intensa dentro de 10 segundos indica concentração maior que 1% de nitrato. Tiras reagentes comerciais podem ser encontradas para a detecção de nitrato e nitrito a campo. O teste de difenilamina tem desvantagens e pode propiciar resultados imprecisos. Para evitar esses erros, é recomendado que o sangue seja diluído com tampão fosfato (uma parte em 20). Também vale a pena analisar uma amostra de urina, já que o nitrito é eliminado pela urina sem alterações.

Alterações macroscópicas e microscópicas

A necropsia de ruminantes intoxicados por nitrato deve ser realizada com intervalo inferior a 5 horas porque a metemoglobina volta a ser hemoglobina, fazendo com que desapareça a coloração escura do sangue, da carcaça e da musculatura, dificultando o diagnóstico. É descrito na literatura que o cadáver recém-aberto exala um cheiro forte de gases nitrosos. Os principais achados macroscópicos descritos são sangue com coloração escura, também denominada como “cor de chocolate”, e com baixa coagulação. Há coloração vermelho intensa dos músculos cardíacos e esqueléticos (cor de cereja). Hemorragias no epicárdio e a parede dos pré-estômagos e os pulmões podem estar congestos e apresentar hemorragias nas serosas e mucosas. Os pulmões e o encéfalo podem apresentar coloração amarronzada ao exame necroscópico de bovinos intoxicados experimentalmente com aveia e azevém com altas quantidades de nitrato.

Prognóstico

O prognóstico é reservado haja vista que o animal pode vir morrer sem apresentar sinais clínicos específicos.

Tratamento

No paciente com MetHb a decisão terapêutica deve ser inicialmente conduzida quanto a gravidade do quadro clínico, tendo o valor sanguíneo da MetHb importância secundária na conduta terapêutica. O tratamento terapêutico recomendado é a administração de azul de metileno caracterizado como uma tiazina com propriedades antissépticas e oxidante dose-dependente. Durante sua utilização, o sistema enzimático alternativo (NADPH metemoglobina redutase) torna-se fundamental na redução da MetHb. O azul de metileno ativa a NADPH metemoglobina redutase, que reduz o azul de metileno a leucoazul de metileno. O leucoazul de metileno é o subproduto metabólico que transforma a MetHb em hemoglobina reduzida.

A utilização de ácido ascórbico também é relatada como um possível antídoto das intoxicações por nitrato.

Controle e prevenção

1. Não deixar que os animais tenham acesso a pastagens vedadas logo após ocorrência das primeiras chuvas precedidas por um longo período de seca, uma vez que alguns relatos ocorreram logo após essas situações. O motivo é que quando chove após períodos de seca as plantas crescem rapidamente absorvendo níveis altamente tóxicos de nitratos.

2. Caso a fonte de nitrato seja fornecida aos animais, preconiza-se fazer uma adaptação antes de fornecer a quantidade total na dieta. Além disso, fornecer dietas ricas em carboidratos associadas a fontes de nitrato levam a diminuição dos riscos de intoxicação.

3. Fazer adubação com fertilizantes em quantidades adequadas e com esterco que tenha sido fermentado adequadamente evitando que haja excesso de nitrogênio disponível o que pode favorecer acúmulo excessivo de nitrato nas plantas. Além disso, excesso de nitrogênio aumenta a lixiviação de N-NO_3 que pode contaminar lençóis freáticos.

4. Forragens que são conhecidas por possuírem naturalmente altas concentrações de nitrato podem ser colhidas e armazenadas como silagem, já que esse processo pode reduzir o teor de nitrato destas plantas forrageiras, em até 50%. Além disso, no processo de corte das plantas pelas ensiladeiras a altura de corte pode ser importante, já que quanto menos caule for incorporado, menor quantidade de nitrato haverá.

Níveis tóxicos

O recomendado é a dieta conter no total menos de 0,6% de nitrato. As plantas, para serem seguras como alimento, devem apresentar menos de 1,5% de nitrato de potássio com base

na matéria seca. Para que haja segurança, é recomendado que as vacas recebam forragem com mais de 1% de nitrato, e um pouco menos, quando não estiverem a pasto. OS bovinos poderão ingerir materiais até com 8% de nitrato de potássio na matéria seca, se tiverem acesso gradual a esse material, permitindo que os microrganismos se adaptem.

Se for necessário fornecer alimento que apresente risco, a suplementação da dieta de ovinos e bovinos com clortetraciclina (30 mg/kg de alimento) ou tungstato de sódio será parcialmente eficaz na supressão da redução do nitrato a nitro por um período de cerca de duas semanas. Bovinos adaptados a alimentos potencialmente tóxicos não devem ser suplementados com monensina.

Os animais famintos não devem ser alimentados com feno ou pasto seco como suplemento, com finalidade de diminuir o apetite desses animais, antes de terem acesso ao alimento potencialmente tóxico. Os riscos de intoxicação por nitrato-nitrito em pastos de gramíneas serão minimizados se o pasto for um misto de leguminosas e gramíneas.

Considerações finais

Os sistemas de produção de bovinos visam atualmente não só o desempenho dos animais, mas a otimização e eficiência do sistema de produção. Devido à preocupação com o uso racional de insumos, a relação custo/benéfico é preconizada já que a dieta dos animais, principalmente as fontes de proteína, é o que mais onera a produção animal. Dessa forma, a utilização do nitrato é uma alternativa menos onerosa que podem ser utilizada.

O uso do nitrato na alimentação de ruminantes como fonte de nitrogênio não proteico tem sido cada vez mais frequente, haja vista a intensificação do uso de pastagens e a necessidade de reduzir os custos da produção animal. Porém, não é incomum ocorrer casos de intoxicação por esses compostos.

O diagnóstico das intoxicações deve ser feito por meio de dados epidemiológicos, da avaliação dos sinais clínicos e da realização de exames complementares. A precocidade do diagnóstico é importante para que o tratamento estipulado seja eficiente na recuperação dos animais. Além disso, a implementação de medidas preventivas fazem com que muitos casos de intoxicação sejam evitados.

As indústrias de nutrição animal vêm utilizando tecnologias para melhorar a relação custo-benefício da atividade agropecuária. Uma delas é a produção de polímeros de nitrato que, além de promoverem uma metabolização eficiente do composto diminuem os quadros de toxicose.

Referências

- CARRIGAN, M. J.; GARDNER, I. A. Nitrate poisoning in cattle fed sudax (*Sorghum* sp. hybrid) hay. Australian Veterinary Journal, v. 59, p 155-157, 1982.
- CHUAN WANG, L.; GARCIA-RIVERA, J.; BURRIS, R.H. Metabolism of nitrate by cattle. Biochemical Journal, v. 81, p. 237-242, 1961.
- JONCK, F. et al . Intoxicação espontânea e experimental por nitrato/nitrito em bovinos alimentados com Avena sativa (aveia) e/ou Lolium spp. (azevém). Pesq. Vet. Bras., v. 33, n. 9, 2013.
- KEMP, A.; GEURINK, J. H.; HAALSTRA, R. T.; MALESTEIN, A. Nitrate Poisoning in Cattle: Changes in Nitrate in Rumen Fluid and Methaemoglobin Formation in Blood After High Nitrate Intake. Netherlands Journal of Agricultural Science, v. 25, p. 51–62, 1977.
- MEDEIROS, R. M. T.; RIET-CORREA, F., TABOSA, I. M.; SILVA, Z. A.; BARBOSA, R. C.; MARQUES, A. V. M. S.; NOGUEIRA, F. R. B. Intoxicação por nitratos e nitritos em bovinos por ingestão de *Echinochloa polystachya* (capim-mandante) e *Pennisetum purpureum* (capim-elefante) no sertão da Paraíba. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 23, p. 17-20, 2003.
- RADOSTITS O. M., GAY C. C., BLOOD D.C. & HINCHCLIFF K. W. Veterinary Medicine: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs, and goats. 10.ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 2007. 2065 p.
- RIET-ALVARIZA, F. Intoxicação por nitratos e nitritos. In: RIET-CORREA, F.; MÉNDEZ, M. C.; SCHILD, A. L. Intoxicações por Plantas e Micotoxicoses em Animais Domésticos. Pelotas: Editora Hemisfério Sul, cap. 15. 1993. 291 - 297 p.