



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

GUSTAVO RODRIGUES QUEIROZ

**INTOXICAÇÃO ESPONTÂNEA EM BOVINOS POR *SENNA*  
*OBTUSIFOLIA* OU POR *CROTALARIA INCANA* NO ESTADO DO  
PARANÁ**

GUSTAVO RODRIGUES QUEIROZ

**INTOXICAÇÃO ESPONTÂNEA EM BOVINOS POR *SENNA*  
*OBTUSIFOLIA* OU POR *CROTALARIA INCANA* NO ESTADO  
DO PARANÁ**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Ciência Animal (área de concentração Sanidade Animal) da Universidade Estadual de Londrina – UEL para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

**Orientador:** Prof. Dr. Júlio Augusto Naylor Lisbôa

Londrina  
2012

**Catálogo elaborado pela Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central da Universidade Estadual de Londrina.**

**Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)**

Q3i Queiroz, Gustavo Rodrigues.  
Intoxicação espontânea em bovinos por *Senna obtusifolia* ou por *Crotalaria incana* no estado do Paraná / Gustavo Rodrigues Queiroz. – Londrina, 2012.  
81 f.: il.

Orientador: Júlio Augusto Naylor Lisbôa.  
Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, 2012.  
Inclui bibliografia.

1. Gado – Doenças – Teses. 2. Gado – Histopatologia veterinária – Teses. 3. Bioquímica veterinária – Teses. I. Lisbôa, Júlio Augusto Naylor. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal. III. Título.

CDU 636.2:615.9

GUSTAVO RODRIGUES QUEIROZ

**INTOXICAÇÃO ESPONTÂNEA EM BOVINOS POR *SENNA*  
*OBTUSIFOLIA* OU POR *CROTALARIA INCANA* NO ESTADO DO  
PARANÁ**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Ciência Animal (área de concentração Sanidade Animal) da Universidade Estadual de Londrina – UEL para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Júlio Augusto Naylor Lisbôa  
UEL – Londrina – PR

---

Profa Dra. Ana Paula Frederico Rodrigues Loureiro  
Bracarense  
UEL – Londrina – PR

---

Prof. Dr. Alexandre Secorun Borges  
UNESP – Botucatu – SP

Londrina, 29 de junho de 2012.

O presente trabalho foi realizado como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal pelo Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, área de concentração em Sanidade Animal, sob orientação do Prof. Dr. Júlio Augusto Naylor Lisboa.

Os recursos financeiros para o desenvolvimento do projeto foram obtidos junto à agência e órgão de fomento à pesquisa abaixo relacionado:

**1. CNPq/MAPA: processo n° 578645/2008-4**

## **DEDICO**

À minha esposa Aline, a minha querida filha  
Betina, e aos meus pais, Angela e Gustavo,  
por acreditarem em mim.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida, pelas bênçãos que Ele me proporciona e por nunca ter me deixado desanimar frente aos desafios.

À minha amada esposa Aline e a minha amada filha Betina, por todo o apoio e pela paciência e compreensão nos momentos de ausência.

Aos meus pais, por todo incentivo e amor, e por terem sempre acreditado no meu potencial.

Aos meus irmãos Roberto e Eduardo, minha cunhada Mariana e meu sobrinho Frederico que sempre me apoiaram e me deram força.

Ao Prof. Dr. Júlio Augusto Naylor Lisbôa pela grande oportunidade de ser seu orientado, pelos seus valiosos ensinamentos, pela paciência, pela confiança e pelo exemplo de profissionalismo.

Ao Prof. Dr. Selwyn Arlington Headley e à Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>a</sup> Karina Keller Marques da Costa Flaiban, membros da banca de qualificação, pelas sugestões.

À equipe do Laboratório de Patologia Clínica do HV-UEL, professores, técnicos e residentes.

À Profa Dra. Ana Paula Frederico Rodrigues Loureiro Bracarense, pelos ensinamentos transmitidos e pela colaboração na parte da Anatomia Patológica deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Antonio Carlos Farias dos Reis e à Profa Dra Giovana Wingeter di Santis.

À Profa Dra Ana Odete Santos Vieira, pela classificação botânica das plantas.

Aos residentes de Clínica Médica, Cirúrgica e Reprodução de Grandes Animais da UEL, pela colaboração.

Aos professores do Programa de Pós Graduação em Ciência Animal.

Aos amigos da Pós Graduação, em especial à Priscilla Fajardo, Mariana Cosenza, Rodrigo Azambuja e Mariana Coneglian.

Aos meus amigos, pelo apoio incondicional, pelas longas conversas e momentos de descontração: Roberta Gabelini, Julio Cesar Araujo e Fernanda Mobaid.

QUEIROZ, G. R. **Intoxicação espontânea em bovinos por *Senna obtusifolia* ou por *Crotalaria incana* no estado do Paraná.** 2012. 81f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2012.

## RESUMO

Intoxicações por plantas tóxicas causam perdas econômicas no Brasil, tanto direta quanto indiretamente. Algumas plantas determinam prejuízos por causarem lesões diretas no sistema nervoso central, outras, causam lesões hepáticas que afetam o sistema nervoso central secundariamente, ou seja, causam hepatopatia aguda ou crônica. A encefalopatia hepática nesses casos resulta do acúmulo de amônia na corrente sanguínea e no líquido cefalorraquidiano devido à doença hepática. Assim, este trabalho visa relatar os aspectos epidemiológicos, clínicos e patológicos da intoxicação espontânea por duas plantas com ação hepatotóxica, a *Senna obtusifolia* e a *Crotalaria incana*. O surto de intoxicação por *S. obtusifolia*, planta conhecida por causar miopatia degenerativa em bovinos, aconteceu na região noroeste do Paraná, em um lote de 200 vacas com idade entre 45 e 152 meses introduzido num confinamento invadido pela planta. Os primeiros sinais clínicos observados quatro dias após a entrada dos animais nesta área foram mioglobulinúria, incoordenação e decúbito esternal permanente. Das 20 vacas acometidas, 19 morreram. As atividades das enzimas creatina quinase, aspartato aminotransferase, gamaglutamiltransferase e fosfatase alcalina estavam elevadas. As principais alterações histológicas foram necrose segmentar multifocal da musculatura esquelética e necrose hepática paracentral multifocal. Estes resultados demonstraram o efeito miotóxico e hepatotóxico da planta. O outro surto relatado envolveu a ação de uma planta do gênero *Crotalaria*, descrita como tóxica para várias espécies domésticas, e ocorreu na região norte do estado do Paraná. Neste surto morreram 30 animais de um lote de 223 novilhas para engorda, entre três e cinco anos de idade e que estavam em um piquete invadido por *Crotalaria incana*. Os principais sinais clínicos, característicos de encefalopatia hepática, consistiam em cegueira, depressão e agressividade, evoluindo para a morte em 48 horas. As atividades séricas da gamaglutamiltransferase e fosfatase alcalina estavam elevadas. Os principais achados de necropsia foram congestão hepática e padrão lobular evidente. Na histopatologia observou-se no fígado necrose centrolobular hemorrágica multifocal de megalocitose e áreas com edema no sistema nervoso central. Evidências epidemiológicas, clínicas e patológicas dos dois surtos indicam o diagnóstico de intoxicação por *Senna obtusifolia* no primeiro surto e por *Crotalaria incana* no segundo.

**Palavras-chave:** Plantas tóxicas. Hepatopatia. Distúrbio nervoso. Bioquímica sérica.

QUEIROZ, G.R. **Bovine spontaneous poisoned by *Senna obtusifolia* or by *Crotalaria incana* at Paraná state.** 2012. 81p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2012.

### ABSTRACT

Plant poisonings are responsible for great economic losses in Brazil, both direct and indirect. Some plants determine these losses by causing direct lesions on central nervous system. Other plants determine acute or chronic liver disease that secondarily affects the central nervous system. Hepatic encephalopathy is a result of the accumulation of ammonia in blood and cerebrospinal fluid because of the liver injury. Thus, the aim of this work is to report the epidemiological, clinical and pathological features of spontaneous poisoning in cattle associated with the ingestion of two hepatotoxic plants, *Senna obtusifolia* and *Crotalaria incana*. *Senna obtusifolia* causes degenerative myopathy in cattle, and the poisoning outbreak associated with its ingestion occurred in the Northwestern region of Parana, affecting a herd of 200 cows, ageing 45 to 152 months. The herd had been introduced in a stockyard containing the plant. The first clinical signs were observed four days after the introduction of the animals in the pasture, and consisted of myoglobinuria, incoordination and permanent sternal recumbency. Twenty cows were ill and 19 of them died. Serum activities of creatine kinase, aspartate aminotransferase, gamma glutamyltransferase and alkaline phosphatase were increased. The main histological lesions were multifocal segmental necrosis of skeletal muscle and multifocal periportal necrosis. These results show the myotoxic and the hepatotoxic effect of the plant. Another poisoning outbreak reported in this work involved plants of the genus *Crotalaria*, which are toxic for many domestic species. It happened in the Northern region of Parana, where 30 animals in a herd of 223 Nelore heifers died. They were about 3 to 5 years of age and were grazing on pasture for weight gaining. The pasture was fully infested by *Crotalaria incana*. The main clinical signs were typical of hepatic encephalopathy and consisted of blindness, depression, aggressiveness, heading to death in a period of 48 hours. Serum activities of gamma glutamyltransferase and alkaline phosphatase levels increased. The main necropsy findings were liver congestion and evident lobular pattern. Histological exams showed hemorrhagic centrilobular necrosis, megalocytosis and oedema in the central nervous system. Epidemiological, clinical and pathologic findings suggest *Senna obtusifolia* poisoning on the first and *Crotalaria incana* poisoning on the second report.

**Keywords:** Toxics plants. Hepatopathy. Nervous signs. Serum biochemistry

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> – Variáveis do hemograma de 16 vacas espontaneamente intoxicadas por <i>Senna obtusifolia</i> .....	44
<b>Quadro 2</b> – Variáveis bioquímicas no soro sanguíneo das vacas espontaneamente intoxicadas por <i>Senna obtusifolia</i> que se apresentavam alertas (n=10) ou deprimidas (n=6) .....	45

## LISTA DE FIGURAS

### INTOXICAÇÃO ESPONTÂNEA DE BOVINOS POR *Senna obtusifolia* NO ESTADO DO PARANÁ

- Figura 1** – *Senna obtusifolia*: planta subarborescente, perene, que possui flores de coloração amarelada e vagem cilíndrica e recurvada (A). Vacas intoxicadas por *S. obtusifolia* em decúbito esternal permanente e alertas (B) ou em decúbito lateral permanente e deprimidas (C). A hemoglobinúria foi relatada como manifestação comum nas vacas acometidas (D)..... 43
- Figura 2** – Quadro agudo de miopatia degenerativa causada pela ingestão de *Senna obtusifolia* em bovino: músculo longuíssimo dorsal mostrando área de palidez adjacente à área de coloração normal (A); músculo esquelético com necrose segmentar multifocal marcante com áreas de hialinização, HE, obj. 10x (B). Fígado com áreas mais pálidas entremeadas com áreas de coloração normal (C) e corte histológico demonstrando necrose hepática multifocal paracentral, HE (D)..... 47

### INTOXICAÇÃO ESPONTÂNEA POR *Crotalaria incana* EM BOVINOS NA REGIÃO NORTE DO PARANÁ

- Figura 1** – Aspectos morfológicos da *Crotalaria incana* observada no município de Nova América da Colina, com destaque para as inflorescência (A) e vagens oblongas e folhas trifolioladas com folíolos obovados (B)..... 59
- Figura 2** – Lesões histológicas observadas em bovinos naturalmente intoxicados por *Crotalaria incana*: necrose hemorrágica centrolobular; HE, (A); megalocitose; HE (B); edema perineuronal e perivascular no tálamo; HE (C) obj. 40x (D) ..... 66

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

AST	Aspartato Aminotransferase
BD	Bilirrubina Direta
BI	Bilirrubina Indireta
BT	Bilirrubina Total
CK	Creatina Quinase
FA	Fosfatase Alcalina
GGT	Gamaglutamiltransferase
PPT	Proteína Plasmática Total
PT	Proteína Total

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	14
2.1 PRINCIPAIS PLANTAS TÓXICAS DO BRASIL COM AÇÃO PRIMÁRIA NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL.....	14
2.2 PRINCIPAIS PLANTAS HEPATOTÓXICAS DO BRASIL .....	16
2.3 ENCEFALOPATIA HEPÁTICA.....	18
2.4 INTOXICAÇÃO POR <i>SENNA</i> SPP .....	19
2.4.1 Intoxicação por <i>Senna Occidentalis</i> .....	20
2.4.2 Intoxicação por <i>Senna Obtusifolia</i> .....	26
2.4.3 Diagnóstico da Intoxicação por <i>Senna</i> spp.....	28
2.5 INTOXICAÇÃO POR <i>CROTALARIA</i> SPP .....	29
2.5.1 Intoxicação por <i>Crotalaria mucronata</i> no Brasil .....	31
2.5.2 Intoxicação por <i>Crotalaria retusa</i> no Brasil .....	33
2.5.3 Intoxicação por <i>Crotalaria anagyroides</i> no Brasil.....	34
2.5.4 Diagnóstico da Intoxicação por <i>Crotalaria</i> spp .....	35
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	36
<b>4 ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO</b> .....	37
4.1 INTRODUÇÃO .....	38
4.2 MATERIAL E MÉTODOS .....	39
4.3 RESULTADOS .....	41
4.4 DISCUSSÃO E CONCLUSÃO.....	46
4.5 REFERÊNCIAS .....	53
<b>5 ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO</b> .....	57
5.1 INTRODUÇÃO .....	57
5.2 RELATO DE CASO .....	60
5.3 REFERÊNCIAS .....	68
<b>6 DISCUSSÃO GERAL</b> .....	71
<b>CONCLUSÃO</b> .....	74
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	75

## 1 INTRODUÇÃO

Plantas tóxicas determinam prejuízos relevantes à agropecuária em todo o mundo. Na pecuária brasileira, mortes ou queda na produção determinadas por intoxicações por plantas são expressivas, e podem ser comparadas às aquelas causadas pela raiva ou botulismo. Estas perdas costumam ser classificadas como perdas diretas e indiretas. Mortes, baixo índice reprodutivo (abortos, malformações, e infertilidade), alterações devidas a doenças transitórias, queda na produção de leite, carne ou lã, depressão imunológica aumentando a susceptibilidade a outras doenças, são citadas como causas de perdas diretas. As perdas indiretas incluem os custos para erradicação ou controle das plantas nas pastagens, utilização de cercas e pastoreio alternativo como medidas de manejo profilático, redução no valor da forragem devido ao atraso na utilização, redução no valor da propriedade, compra de gado para reposição dos animais mortos e gastos referentes ao diagnóstico e tratamento das intoxicações. (RIET-CORREA, MEDEIROS, 2001; BARBOSA et al., 2007).

Estimativas determinam que cerca de 100.000 cabeças de gado são perdidas anualmente devido a estas intoxicações. Em um levantamento realizado entre os anos de 1978 a 1998 pelas Universidades de Pelotas e Santa Maria, no estado do Rio Grande do Sul, observou-se que 10 a 14% de todas as mortes de bovinos pesquisadas eram causadas por plantas tóxicas. Considerando o número de animais do rebanho bovino do estado (13 milhões de cabeças) e a taxa de mortalidade anual em torno de 5% (650.000 cabeças/ano), a estimativa do número de animais mortos por plantas tóxicas é em torno de 65.000 a 90.000 cabeças/ano. Em Santa Catarina, 13,9% das mortes em bovinos são causadas pela ingestão de plantas tóxicas. Projetando estes dados para o rebanho bovino brasileiro, estima-se que cerca de 800.000 a 1.120.000 de cabeças morrem anualmente. Considerando-se um preço médio de US\$ 200 por animal, estima-se um prejuízo de US\$ 12,8 a 18 milhões por ano (RIET-CORREA, MEDEIROS, 2001).

No Sul do Brasil, acredita-se que os quadros de intoxicação determinados pelas plantas tóxicas são baixos quando comparados com as do Norte do país, por exemplo. Sob esta perspectiva, então, se pode dizer que este número seja ainda maior (RIET-CORREA, MEDEIROS, 2001). Ainda existe uma carência de dados sobre a frequência das causas de mortalidade em outros estados brasileiros. Portanto, é difícil estimar as perdas por morte de animais que ocorrem no país como um todo (RIET-CORREA, MEDEIROS, 2001).

Animais de produção se expõem às plantas tóxicas devido à fome, a contaminação de pastagens, contaminação acidental do alimento e oferecimento da própria planta tóxica como alimento (BARBOSA et al., 2007).

Atualmente são conhecidas, no Brasil, 117 espécies de plantas tóxicas, pertencentes a 70 gêneros, número que vem crescendo consideravelmente (RIET-CORREA et al., 2007). Na Paraíba, um estudo sistemático das plantas da região, elevou o número de oito para 21 plantas tóxicas conhecidas (SILVA et al., 2006). O número de espécies tóxicas conhecidas tende a aumentar cada vez que se realizam estes estudos em regiões do país com pouca pesquisa sobre o tema (MELLO et al., 2010).

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 PRINCIPAIS PLANTAS TÓXICAS DO BRASIL COM AÇÃO PRIMÁRIA NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Vários gêneros de plantas tóxicas afetam, direta ou indiretamente, o sistema nervoso central. As plantas tóxicas que causam lesão primária no sistema nervoso central (SNC) são: *Ipomoea fistulosa* (canudo ou algodão-bravo) e a *Ipomoea asarifolia* (salsa ou batatarana) ambas pertencem à família Convolvulaceae. A *I. fistulosa* causa uma doença do armazenamento lisossomal. Acomete bovinos, ovinos e caprinos principalmente na região Nordeste do Brasil e, para que ocorra a intoxicação é necessário que a alimentação seja exclusiva por esta planta. A ingestão desta planta normalmente está relacionada à falta de pastagens. Os sinais clínicos apresentados por bovinos intoxicados são pouco evidentes e se limitam a emagrecimento progressivo, andar lento e pelos ásperos. Já nos caprinos são bem evidentes os sinais de intoxicação, como distúrbios motores, desequilíbrio, hipermetria, parar em posição de cavalete. A *I. asarifolia*, também intoxica bovinos, ovinos e caprinos sob condições naturais. Os quadros de intoxicação acontecem com maior frequência na região Nordeste e Norte do Brasil. É causadora de uma síndrome do tremor. Nos bovinos os sinais clínicos são de balançar de cabeça, tremores musculares, desequilíbrio e queda do animal. Estes sinais clínicos são exacerbados quando os animais são estimulados (TOKARNIA, DÖBEREINER, PEIXOTO, 2000; BARROS et al., 2006).

*Ricinus communis*, também conhecida por “mamona”, pode provocar a intoxicação natural que foi verificada somente em bovinos. A condição que faz com que os bovinos ingiram as folhas é provavelmente a falta de pastagens. A evolução da intoxicação é aguda, e os sinais clínicos são tremores musculares, desequilíbrio, animais deitam-se com dificuldade, sialorréia, movimentos de mastigação e às vezes é observada eructação excessiva (TOKARNIA, DÖBEREINER, PEIXOTO, 2000; SILVA et al., 2006).

*Solanum fastigiatum* vr. *fastigiatum* é conhecida como “jurubeba” ou “joá-preto”. No Brasil a intoxicação por *S. fastigiatum* é relatada no Rio Grande do Sul, em bovinos que normalmente ingerem a planta em épocas de falta de pastagens. A morbidade é de 1% a 20%, e a letalidade é baixa. A intoxicação é crônica e é necessário ingerir grande quantidade da planta e por longos períodos para que ocorra a intoxicação. Os sinais clínicos podem permanecer por muito tempo, mesmo depois da restrição ao acesso dos animais nas áreas invadidas pelas plantas. A doença provoca sinais cerebelares, como hipermetria,

desequilíbrio, quedas, tremores musculares, nistagmo, opistótono e crises convulsivas, que são iniciados quando os animais são agitados (BARROS et al., 2006). Animais gravemente afetados perdem peso até adotarem o decúbito permanente e morrerem, outros animais morrem em consequência de acidentes como traumatismo ou afogamento, sofrido durante as crises (TOKARNIA, DÖBEREINER, PEIXOTO, 2000). Outra planta da mesma família é a *Solanum paniculatum*. Foram descritos três surtos em bovinos no estado de Pernambuco. Os sinais clínicos são idênticos aos mencionados na intoxicação pela *S. fastigiatum* (GUARANÁ et al., 2011).

*Prosopis juliflora* é uma árvore da família Leguminosae, é conhecida pelo nome de “algarobeira” ou “algaroba”. É uma importante fonte de proteína para os animais na região semi-árida do Nordeste (TOKARNIA, DÖBEREINER, PEIXOTO, 2000; BARROS et al., 2006), e os relatos de intoxicação por esta planta vem desta região (GALIZA et al., 2010). As partes tóxicas da planta são as favas, e a doença que esta planta determina em bovinos é conhecida popularmente pelo nome de “cara torta”. As intoxicações ocorrem quando grandes quantidades das favas são introduzidas na alimentação dos bovinos, por um período maior que 45 dias. Os sinais clínicos são diminuição da sensibilidade da face, incoordenação dos movimentos mastigatórios, atrofia do músculo masseter, relaxamento da mandíbula, salivação excessiva, emagrecimento progressivo e desvio lateral da cabeça. O desvio de cabeça é possivelmente devido à necessidade do animal de manter o alimento dentro de sua boca (TOKARNIA, DÖBEREINER, PEIXOTO, 2000; BARROS et al., 2006; GALIZA et al., 2010).

*Sida carpinifolia* (Malvaceae) é conhecida como “guanxuma”. Em algumas regiões do Rio Grande do Sul ela é conhecida como “chá da índia” ou “chá do reino” (TOKARNIA, DÖBEREINER, PEIXOTO, 2000). É encontrada em locais úmidos e sombreados em todas as regiões do Brasil. É uma planta perene, ereta e subarborescente (MÉNDEZ, RIET-CORREA, 2008). A intoxicação provoca uma doença neurodegenerativa crônica, que afeta principalmente caprinos, mas pode intoxicar os bovinos. Os sinais clínicos são de ataxia e tremores que se acentuam quando os animais caminham. Estes sinais clínicos são reversíveis e podem diminuir de intensidade quando os animais afetados são retirados de áreas infestadas pela *S. carpinifolia*. O agente tóxico é a suainsonina, que é um alcalóide indolizidínico, que inibe a degradação de oligossacarídeos (BARROS et al., 2006; MÉNDEZ, RIET-CORREA, 2008).

*Phalaris angusta* família Gramineae, é conhecida com o nome popular de “aveia louca” ou “aveia de sangue”. Foi introduzida no Brasil como forrageira, contudo,

devido à sua ação tóxica, o seu cultivo foi abandonado. É encontrada em lavouras de soja, e associada às pastagens de azevém, de aveia e trigo. A intoxicação acomete bovinos e ovinos no estado de Santa Catarina (RIET-CORREA, MÉNDEZ, 2007). A intoxicação por *P. angusta* pode provocar três quadros clínicos: doença superaguda com morte súbita, doença aguda com sinais clínicos de envolvimento do SNC, que normalmente são transitórios e doença crônica, com sinais clínicos nervosos (BARROS et al., 2006). Os principais sinais clínicos são caracterizados por tremores generalizados, incoordenação motora, andar rígido, hipermetria, tremores de intenção. Estes sinais clínicos são exacerbados quando os animais se movimentam e podem ocorrer quedas. Os sinais aparecem entre 2 e 12 dias após o início da ingestão da planta que, aparentemente, apresenta maior toxicidade quando está em fase de crescimento. Não se conhece o princípio tóxico, mas a doença causa um acúmulo de lipofuscinas no pericário dos neurônios (RIET-CORREA, MÉNDEZ, 2007; MÉNDEZ, RIET-CORREA, 2008).

## 2.2 PRINCIPAIS PLANTAS HEPATOTÓXICAS DO BRASIL

No Brasil existem, aproximadamente, 35 espécies de plantas hepatotóxicas distribuídas em 16 gêneros podendo ser divididas em três grupos: as que causam necrose hepatocelular aguda, as causadoras de fibrose hepática, e por último, as plantas que causam fotossensibilização (SANTOS, et al., 2008). As plantas que serão descritas neste tópico são aquelas causadoras de lesões hepáticas que, secundariamente, podem afetar o sistema nervoso, ou seja, as causadoras de fibrose hepática e necrose hepatocelular aguda.

A principal planta desta categoria é o *Senecio* spp., conhecida com o nome popular de “Maria-mole” ou “flor das almas”. Causa principalmente fibrose hepática e sua toxicidade deve-se à presença de alcalóides pirrolizidínicos (AP) que podem produzir uma lesão hepática crônica de forma irreversível (TOKARNIA, DÖBEREINER, PEIXOTO, 2000; MÉNDEZ, RIET-CORREA, 2008). Esta planta foi responsável por 96,9% dos casos de encefalopatia hepática, em um levantamento de doenças do SNC em bovinos no Rio Grande do Sul (SANCHES et al., 2000). Segundo Rissi et al. (2007), 56,14% das intoxicações por plantas neste estado são causadas por *Senecio* spp..

A planta *Echium plantagineum*, é uma planta herbácea conhecida como “flor roxa” e “língua de vaca”. Determina um quadro de cirrose hepática em bovinos no Rio Grande do Sul e em Santa Catarina. É uma planta palatável para os bovinos, que concentra seu princípio tóxico, um alcalóide pirrolizidínico, em todas as suas partes, tanto verdes quanto

dessecadas. Os sinais clínicos em intoxicações naturais consistem em anorexia, tenesmo, prolapso retal, ataxia, sialorréia seguido de morte em um período de 1 a 7 dias. (TOKARNIA, DÖBEREINER, PEIXOTO, 2000; MÉNDEZ, RIET-CORREA, 2008).

*Cestrum laevigatum* é um arbusto da família Solanaceae, conhecida como “coerana”. Por ser pouco palatável, bovinos somente a ingerem quando há escassez de pastagem, como no período do inverno. A intoxicação é aguda e os primeiros sinais clínicos são observados até 24 horas após o consumo da planta. A morte ocorre em até 48 horas após o início dos sinais clínicos. No Rio Grande do Sul foram relatados casos de mortes em bovinos por outra planta da mesma família denominada *Cestrum parqui* (TOKARNIA, DÖBEREINER, PEIXOTO, 2000; RISSI et al., 2007). No oeste do planalto catarinense e no Vale do Itajaí foram observados casos de intoxicação em bovinos por *Cestrum corymbosum* var. *hirsutum* (GAVA et al, 1991). *Cestrum intermedium*, também conhecida como “coerana” e “mata-boi”, foi confirmada como causa de mortes em bovinos na região oeste de Santa Catarina (FURLAN et al., 2008).

A *Sessea brasiliensis* é uma árvore da família Solanaceae, comumente encontrada no Vale do Paraíba. A intoxicação em condições naturais foi relatada em bovinos. Intoxicações experimentais foram induzidas em bovinos utilizando, tanto frutos como folhas da planta. Causa uma hepatopatia aguda muito parecida com a causada pelo *Cestrum laevigatum* e a evolução, em intoxicações naturais e experimentais, pode variar entre 12 e 36 horas (TOKARNIA, DÖBEREINER, PEIXOTO, 2000).

*Vernonia molissima* é um subarbusto pertencente à família Compositae, que ocorre principalmente na região Centro-oeste. Sob condições naturais, bovinos e ovinos são susceptíveis. A intoxicação natural ocorre em forma de surtos, nos períodos de brotação dos pastos, após queimadas. Causa lesão hepatocelular aguda, porém, seu princípio tóxico ainda é desconhecido. *Vernonia rubricaulis* é uma planta da mesma família da *V. molissima*, porém somente é encontrada em regiões alagadiças, como o Pantanal. A espécie bovina é a única na qual foram observadas intoxicações por esta planta, além de ser sempre de curso agudo (TOKARNIA, DÖBEREINER, PEIXOTO, 2000).

A planta *Xanthium cavanillesii*, da família Asteraceae, é também conhecida como “carrapicho-de-carneiro”, “carrapichão”, “figo-bravo” e “fumo-bravo”. No Brasil sua intoxicação natural foi relatada em bovinos e suínos. Ocorre em períodos de carência de forragem, com a ingestão da planta na fase de brotação, cujos cotilédones são palatáveis aos animais. Mas pode, também, ocorrer pela ingestão dos frutos misturados acidentalmente aos alimentos. O princípio ativo do *X. cavanillesii* é um glicosídeo triterpenóide

carboxiatraquilosídeo (CAT) que inibe o transporte de ATP e ADP na membrana da mitocôndria, reduzindo a respiração celular, a glicólise, a síntese de aminoácidos e a concentração de glicose no sangue. Em casos experimentais, o início dos sinais ocorre até 22 horas após a administração da planta e a morte ocorreu até 5 horas após o início dos sinais clínicos (TOKARNIA, DÖBEREINER, PEIXOTO, 2000; MÉNDEZ, RIET-CORREA, 2008).

Plantas do gênero *Crotalaria* também são conhecidas por “xique-xique”, “guizo de cascavel” ou “chocalho de cascavel” (MÉNDEZ, RIET-CORREA, 2008). A *Crotalaria retusa* tem sido a causa de surtos por intoxicações agudas em ovinos e caprinos na região Nordeste do Brasil. Em um relato de intoxicação por esta planta, a doença teve uma evolução de 12 horas, resultando na morte dos animais (LUCENA et al., 2010). O princípio tóxico da *C. retusa* é a monocrotalina um alcalóide pirrolizidínico (NOBRE et al., 2005). A *C. mucronata* causou necrose centrolobular em intoxicação experimental (BOGHOSSIAN et al., 2007) e natural (LEMOS et al., 1997) em bovinos. Experimentalmente a *C. anagyroides* causou fibrose hepática em bovinos (TOKARNIA, DÖBEREINER, 1983).

A *Senna occidentalis* e a *S. obtusifolia*, apresentam a miotoxicidade como ação tóxica principal. Contudo, são descritas lesões hepáticas degenerativas nas intoxicações por *S. occidentalis* (HENSON, DOLLAHITE, 1966; ROGERS, GIBSON, REICHMANN, 1979; BARROS et al., 1990, TAKEUTI et al., 2011) e na intoxicação experimental por *S. obtusifolia* (FROEHLICH, 2010).

### 2.3 ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

A encefalopatia hepática é uma síndrome clínica que se caracteriza por alteração de comportamento, devido à perda da função hepática e que, secundariamente, afeta o SNC (PEARSON, 2006; ROTHUIZEN, 2009).

A encefalopatia hepática é consequência da insuficiência hepática aguda ou crônica, quando as lesões são difusas e há comprometimento de, aproximadamente, 75% do parênquima hepático (SANTOS et al., 2008; BARROS, 2011). De acordo com Márquez-Aguirre et al. (2010), a encefalopatia hepática pode ser classificada em três tipos segundo sua causa: devido a lesão hepática aguda, derivação portossistêmica, e decorrente de doença hepática crônica. Nos bovinos, as principais causas de encefalopatia hepática são a insuficiência hepática aguda e crônica (TENNANT, 1997).

Os sinais clínicos da encefalopatia hepática são discretos e inespecíficos. Alguns animais dóceis podem tornar-se agressivos, enquanto outros, que normalmente são agressivos podem ficar dóceis. Os sinais clínicos mais comuns da encefalopatia hepática são a depressão e a perda da coordenação. Alguns animais podem caminhar sem rumo, pressionar a cabeça contra obstáculos e apresentar vocalização anormal (BARROS et al., 2006; PEARSON, 2006). Ocasionalmente, os animais manifestam estupor que pode evoluir para o coma (PEARSON, 2006).

Estes sinais clínicos resultam do acúmulo de substâncias como amônia, ácidos graxos de cadeias curtas, mercaptanos, aminoácidos aromáticos e do aumento da concentração do neurotransmissor glutamina na corrente sanguínea, no líquido e no encéfalo (HOOPER, BEST, MURRAY, 1974; LOCKWOOD, YAP, WONG, 1991; SANTOS et al., 2008). No cérebro a amônia é normalmente desintoxicada dentro dos astrócitos e eliminada pela amidação do glutamato, que é um importante neurotransmissor excitatório. O glutamato chega aos receptores pós-sinápticos e é convertido nos astrócitos em glutamina pela enzima glutamina sintetase. O aumento da glutamina nos astrócitos favorece a formação de edema celular, portanto, a amônia tem um papel central na patogênese da encefalopatia hepática, e seus efeitos alteram a concentração de alguns neurotransmissores causando alteração de permeabilidade na barreira hematoencefálica, assim como alterações bioquímicas e edema nos astrócitos. (JALAN, SHAWCROSS, DAVIES, 2003; MÁRQUEZ-AGUIRRE et al., 2010).

Hooper, Best e Murray (1974) encontraram alta correlação entre a hiperamonemia nas últimas horas antes da morte e a presença de degeneração esponjosa no cérebro de ovinos intoxicados pelo alcalóide pirrolizidínico lasiocarpina. Os níveis de glutamina no líquido também estavam aumentados nos animais com lesões de degeneração esponjosa. A lesão histológica que caracteriza a degeneração esponjosa (*status spongiosus*) é um edema astrocitário e intramielínico que é mais pronunciado na junção cortical da substância branca com a cinzenta. Pode acontecer também na substância cinzenta do córtex telencefálico, no tálamo e nos pedúnculos cerebelares (GRAÇA et al., 2011).

#### 2.4 INTOXICAÇÃO POR *SENNA* SPP.

As plantas *Senna occidentalis* e a *S. obtusifolia* são importantes causas de intoxicação em animais de produção, caracterizada por miopatia e cardiomiopatia degenerativa, mioglobínúria e morte (HENSON et al., 1965).

#### 2.4.1 Intoxicação por *Senna Occidentalis*

A *S. occidentalis* é conhecida como “fedegoso”, “manjerioba”, “mata-pasto”. É frequentemente encontrada em solos férteis, no meio de pastagens e de lavouras de soja. É uma planta perene, subarborescente, lenhosa, ramificada, de 1 a 2 metros de altura, com reprodução por sementes. Possui folhas compostas, paripinadas, com 4 a 6 pares de folíolos glabros de 6 a 7 cm de comprimento, vagem achatada, com 10 a 14 cm de comprimento, inflorescências terminais e axilares em racemos, com poucas flores pediceladas e amareladas (LORENZI, 1991). A *S. occidentalis* é uma leguminosa anual, amplamente distribuída em regiões tropicais e subtropicais. Tem como habitat pastagens degradadas ou pastos baixos, em beira de estradas, solos férteis ou como invasora de lavouras. (TOKARNIA, DÖBEREINER, PEIXOTO, 2000).

A *S. occidentalis* é bem conhecida como causadora de intoxicações naturais, em várias espécies animais como, bovinos (BARROS et al., 1990; 1999; RAFFI et al., 2003; CARMO et al., 2011; TAKEUTI et al., 2011), suínos (MARTINS et al., 1986) e mais recentemente em javalis (SANT’ANA et al., 2011). Experimentalmente causa intoxicações em bovinos (DOLLAHITE, HENSON, 1965; HENSON, DOLLAHITE, 1966; MERCER et al., 1967; O’HARA, PIERCE, READ, 1969; ROGERS, GIBSON, REICHMANN, 1979; BARROS et al., 1990), equinos (IRIGOYEN, GRAÇA, BARROS, 1991), caprinos (DOLLAHITE, HENSON, 1965), ovinos (DOLLAHITE, HENSON, 1965), suínos (MARTINS et al., 1986; RODRIGUES, RIET-CORREA, MORES, 1993), coelhos (DOLLAHITE, HENSON, 1965; O’HARA, PIERCE, 1974a,b), ratos (BARBOSA-FERREIRA et al., 2005) e em aves (HARAGUCHI et al., 1998). Já foram relatados surtos de intoxicação por esta planta, em crianças na Índia, atribuídos à *S. occidentalis*, determinando uma doença multissistêmica que afeta o SNC, o fígado e os músculos (VASHISHTHA et al., 2007).

Relatos da intoxicação por *S. occidentalis* em bovinos são descritos nos Estados Unidos (PIERCE, O’HARA, 1967; SCHMITZ, DENTON, 1977), Austrália (ROGERS et al., 1979) e Cuba (MARRERO et al., 1998). No Brasil são relatadas intoxicações naturais em bovinos pela *S. occidentalis* (BARROS et al., 1990; BARROS et al., 1999; RAFFI et al., 2003; TAKEUTI et al., 2011), assim como as induzidas experimentalmente (BARROS et al., 1990).

Os princípios tóxicos da *S. occidentalis* ainda não foram totalmente elucidados, mas é possível que a planta contenha alcalóides, albumina tóxica e

oximetilanthaquinona (SCHMITZ, DENTON, 1977). Hebert et al. (1983), numa tentativa de isolar o princípio tóxico da *S. occidentalis*, descobriram que possivelmente se trata de um composto protéico.

As intoxicações normalmente acontecem no final do outono e início do inverno, logo após as primeiras geadas, pois, aparentemente, os bovinos tendem a ingerir a planta nesta situação (BARROS et al., 1999; CARMO et al., 2011; TAKEUTI et al., 2011). Outras maneiras dos bovinos se intoxicarem são pela ingestão de feno contaminados pela planta (MERCER et al., 1967) ou pelo arraçoamento de concentrado contaminado por sementes (BARROS et al., 1990), assim como no pastoreio em casos que estejam passando fome (BARROS et al., 1999; RAFFI et al., 2003; TAKEUTI et al., 2011).

Podem intoxicar bovinos de várias idades (RAFFI et al., 2003), porém é mais comum que acometa animais com idade acima de um ano (BARROS et al., 1999;

TAKEUTI et al., 2011). As intoxicações podem acontecer na forma de surtos que acometam até 50% do rebanho (CARMO et al., 2011) ou como casos isolados (SCHMITZ, DENTON, 1977). A morbidade encontrada por Barros et al. (1999) em três surtos de intoxicação pela *S. occidentalis* em bovinos em pastoreio, no Rio Grande do Sul, foi de 4,2%, 12% e 29,4%.

Doses de 1,9 a 12% do peso vivo da *S. occidentalis* verde ou seca causaram intoxicação e morte de bovinos intoxicados experimentalmente (DOLLAHITE, HENSON, 1965), assim como doses de 0,05 a 2,0% do peso vivo das sementes (O'HARA, PIERCE, READ, 1969). As doses de 5 a 13 g/kg de peso vivo das sementes da planta, administradas por Rogers, Gibson e Reichmann (1979) causaram a intoxicação e morte de todos os bovinos. Em experimento realizado no Brasil, as doses tóxicas das sementes moídas foram de 0,2 a 1% do peso vivo (BARROS et al., 1990).

O curso clínico da intoxicação natural por *S. occidentalis* varia de três (TAKEUTI et al., 2011) a 10 dias (RAFFI et al., 2003). Barros et al. (1999) relataram cursos clínicos de dois a seis dias em três surtos de intoxicação pela *S. occidentalis*. Em quatro surtos de intoxicação por sementes de *S. occidentalis*, o curso clínico variou de sete a quatorze dias. (BARROS et al., 1990).

Os sinais clínicos na intoxicação natural em bovinos pelo pastoreio da *S. occidentalis* foram fraqueza muscular, apatia, sialorréia, andar cambaleante, relutância para se mover, mioglobínúria, dispnéia e decúbito esternal. No entanto, os animais mantinham o apetite e bebiam água normalmente até evoluírem para a posição de decúbito lateral e morte (PIERCE, O'HARA, 1967; BARROS et al., 1999; RAFFI et al., 2003; TAKEUTI et al.,

2011). Barros et al. (1999) relataram, ainda, fezes secas e tremores musculares. Os sinais clínicos em quatro surtos pela intoxicação pela semente de *S. occidentalis* foram fraqueza muscular, incoordenação motora, paresia dos membros posteriores, decúbito esternal permanente, porém os animais permaneciam alertas e se alimentando até poucas horas antes da morte. Foi observada mioglobínúria em apenas dois animais (BARROS et al., 1990). Carmo et al. (2011) relataram que a mioglobínúria foi observada nas intoxicações pelo pastoreio e não pela ingestão de ração contaminada por sementes da *S. occidentalis*.

Os principais sinais clínicos observados nas induções da intoxicação em bovinos utilizando a *S. occidentalis* integra ou apenas as sementes consistiam de diarréia (O'HARA, PIERCE, READ, 1969; ROGERS, GIBSON, REICHMANN, 1979), tremores musculares (MERCER et al., 1967; O'HARA, PIERCE, READ, 1969) anorexia, perda de peso, relutância em se mover, incoordenação, mioglobínúria, decúbito esternal e morte (DOLLAHITE, HENSON, 1965; MERCER et al., 1967; HENSON, DOLLAHITE, 1966; O'HARA, PIERCE, READ, 1969; ROGERS, GIBSON, REICHMANN, 1979). Mercer et al. (1967) relataram que a mioglobínúria era constatada entre 24 a 36 horas antes da morte dos animais, porém nos animais que apresentavam a evolução clínica mais aguda, a mioglobínúria não foi notada. Henson e Dollahite (1966) observaram a presença de mioglobínúria apenas nos bovinos que receberam as sementes de *S. occidentalis*. A evolução clínica com evolução para a morte dos bovinos que receberam as sementes da planta ou a planta inteira variou de quatro a 15 dias (DOLLAHITE, HENSON, 1965; HENSON, DOLLAHITE, 1966; MERCER et al., 1967; O'HARA, PIERCE, READ, 1969; ROGERS, GIBSON, REICHMANN, 1979).

No Brasil, a intoxicação experimental por sementes de *S. occidentalis* em bovinos foi realizada por Barros et al. (1990). Neste ensaio, o primeiro sinal clínico foi diarréia que iniciou como um amolecimento das fezes e evoluiu para uma forte diarréia esverdeada. Teve início entre 24 e 48 horas após a administração das sementes, permanecendo até a morte em dois dos quatro animais. Outros sinais clínicos foram relutância em se mover, tremores musculares mais evidentes nos grandes grupos musculares, decúbito esternal evoluindo para lateral permanente, hipotonia ou atonia ruminal, taquicardia, taquipnéia e morte. O curso clínico da intoxicação variou de 4 a 12 dias.

Elevações significativas na atividade de creatina quinase (CK) são achados frequentes em intoxicações experimentais (DOLLAHITE, HENSON, 1965; MERCER et al., 1967; O'HARA, PIERCE, READ, 1969; ROGERS, GIBSON, REICHMANN, 1979; BARROS et al., 1990) e naturais (SCHMITZ, DENTON, 1977; CARMO et al., 2011; TAKEUTI et al., 2011) pela *S. occidentalis*. Henson et al. (1965) relataram um aumento da

atividade da CK, em surtos de intoxicação pelas duas espécies de *Senna*, que variou de acordo com o tempo de evolução da doença. Ou seja, nos animais com quatro dias de decúbito o valor da CK não era tão alto como nos animais recém afetados. Outros autores encontraram um aumento significativo da CK nas últimas 36 ou 24 horas antes da morte dos animais (MERCER et al., 1967; O'HARA, PIERCE, READ, 1969; BARROS et al., 1990). Em intoxicações experimentais, Rogers, Gibson e

Reichmann (1979) notaram que a atividade da enzima CK estava aumentada quatro dias antes da morte dos animais.

A atividade da enzima aspartato aminotransferase (AST) estava aumentada em casos de intoxicação natural pela *S. occidentalis* (SCHMITZ, DENTON, 1977). Entretanto, Takeuti et al. (2011) observaram o aumento da atividade da AST apenas em um dos dois animais necropsiados. Em oito animais que não morreram, os valores da AST permaneceram dentro dos valores de referência. Nas induções da intoxicação por *S. occidentalis* em bovinos foram observados elevação da atividade da AST momentos antes da morte (O'HARA, PIERCE, READ, 1969; BARROS et al., 1990) ou nos últimos quatro dias antes da morte dos bovinos (ROGERS, GIBSON, REICHMANN, 1979). Barros et al. (1990) observaram que a elevação da atividade da AST é menos acentuada do que a atividade da CK.

Foram relatados aumentos na atividade da desidrogenase isocítrica (ICD) de até 20 vezes o seu valor normal, na intoxicação experimental pela *S. occidentalis* em bovinos (DOLLAHITE, HENSON, 1965; MERCER et al., 1967). Aumentos de até 66 vezes da enzima aldolase foram observados em intoxicações experimentais, assim como em intoxicações naturais (DOLLAHITE, HENSON, 1965; HENSON et al., 1965). Valores da concentração de bilirrubina estavam aumentados em todos os bezerros nos quais foi realizada a intoxicação experimental. Porém, em dois animais a concentração de bilirrubina estava oito vezes maior que os valores de referência (DOLLAHITE, HENSON, 1965). Entretanto, Henson et al. (1965), não observaram alterações nas concentrações de bilirrubina direta e indireta em intoxicações naturais.

Na urinálise de casos naturais e experimentais de intoxicação por *S. occidentalis* foram observados proteinúria (SCHMITZ, DENTON, 1977; ROGERS, GIBSON, REICHMANN, 1979) com presença de hemoglobina e mioglobina (ROGERS, GIBSON, REICHMANN, 1979) Mercer et al. (1967), observaram além da proteinúria, que a concentração de hemoglobina na urina era maior do que a concentração de mioglobina.

Nas avaliações hematológicas, Mercer et al. (1967) observaram um aumento no volume globular e na concentração de hemoglobina um dia antes da morte de bezerros

intoxicados experimentalmente por *S. occidentalis*. Schmitz e Denton (1977) relataram apenas a inversão na relação segmentados/linfócitos no leucograma, além de hiperfibrinogenemia e a proteína plasmática total diminuída em dois dos quatro bovinos. Outros autores observaram leucograma inflamatório, que assim permaneceu até a morte de bezerros intoxicados experimentalmente pela planta. (ROGERS, GIBSON, REICHMANN, 1979).

As lesões macroscópicas encontradas nos músculos de animais intoxicados natural e experimentalmente pela *S. occidentalis* são idênticas, variando apenas na intensidade da lesão de animal para animal dentro de um mesmo surto, e correspondem a áreas pálidas assimétricas em forma de estrias brancas, branco-amareladas ou manchas que podem ser intercaladas de áreas normais. Pode ocorrer edema entre as fibras musculares. Estas lesões acontecem com maior frequência e intensidade nas grandes massas musculares dos membros posteriores (DOLLAHITE, HENSON, 1965; HENSON, DOLLAHITE, 1966; MERCER et al., 1967; PIERCE, O'HARA, 1967; O'HARA, PIERCE, READ, 1969; SCHMITZ, DENTON, 1977; ROGERS, GIBSON, REICHMANN, 1979; BARROS et al., 1990; 1999; RAFFI et al., 2003; CARMO et al., 2011; TAKEUTI et al., 2011). Mercer et al. (1967), induzindo a intoxicação, observaram que as lesões macroscópicas eram de menor intensidade quando a doença era mais aguda. Também encontraram lesões nos músculos da região lombar, principalmente no músculo ileopsoas.

No miocárdio podem ocorrer estrias branco-amareladas focais ou multifocais de várias intensidades (BARROS et al., 1999; RAFFI et al., 2003) e lesões localizadas no ventrículo esquerdo próximo à base do coração (BARROS et al., 1999). São descritas hemorragia subepicárdica e subendocárdica, na forma de petéquias e sufusões nas intoxicações naturais (CARMO et al., 2011) e experimentais (MERCER et al., 1967; O'HARA, PIERCE, READ, 1969; ROGERS, GIBSON, REICHMANN, 1979; BARROS et al., 1990). No entanto, as lesões cardíacas parecem ser pouco frequentes, pois em um relato de 16 surtos de intoxicação natural por *S. occidentalis*, esta lesão estava presente em apenas três necropsias de um total de 23 (CARMO et al., 2011). Observações semelhantes são relatadas por Barros et al. (1990) em induções das intoxicações em bovinos.

Outro achado frequente nas necropsias de bovinos intoxicados experimentalmente foram as lesões hepáticas que consistiam em hepatomegalia, aspecto moderado de noz-moscada e presença de manchas escuras ou pálidas na sua superfície e ao corte (ROGERS, GIBSON, REICHMANN, 1979; BARROS et al., 1990)

Nos demais órgãos inspecionados as lesões macroscópicas eram menos frequentes. Nos rins observou-se congestão (MERCER et al., 1967; PIERCE, O'HARA,

1967) e bexiga contendo urina de coloração marrom escura (PIERCE, O'HARA, 1967; O'HARA, PIERCE, READ, 1969; ROGERS, GIBSON, REICHMANN, 1979; TAKEUTI et al., 2011). Nos pulmões foram relatadas poucas áreas de enfisema intersticial no lobo apical e cardíaco (MERCER et al., 1967), edema (O'HARA, PIERCE, READ, 1969; ROGERS, GIBSON, REICHMANN, 1979) e congestão difusa (O'HARA, PIERCE, READ, 1969). Na vesícula biliar foi encontrado edema (ROGERS, GIBSON, REICHMANN, 1979).

No exame histopatológico da musculatura esquelética, tanto nos casos de intoxicações naturais quanto experimentais, as alterações caracterizavam-se como miopatia degenerativa, com necrose e degeneração hialina, degeneração flocular segmentar, afetando os músculos de maneira focal ou multifocal, separação e fragmentação dos feixes musculares e infiltrado inflamatório entre as fibras em intensidade variada, com ocasional invasão de macrófagos (DOLLAHITE, HENSON, 1965; HENSON, DOLLAHITE, 1966; MERCER et al., 1967; O'HARA, PIERCE, READ, 1969; SCHMITZ, DENTON, 1977; ROGERS, GIBSON, REICHMANN, 1979; BARROS et al., 1990; 1999; RAFFI et al., 2003; CARMO et al., 2011; TAKEUTI et al., 2011).

As lesões no miocárdio correspondem à degeneração e necrose moderada com discreto foco de infiltrado mononuclear (BARROS et al., 1999; RAFFI et al., 2003; CARMO et al., 2011). Em um caso foi observada fibrose multifocal do miocárdio (CARMO et al., 2011). Barros et al. (1990), em intoxicações experimentais em bovinos por *S. occidentalis*, encontraram lesões de intensidade leve a moderadas no miocárdio que caracterizava-se por minúsculos vacúolos entre as miofibrilas. Outros autores ainda encontraram infiltrado inflamatório entre as células degeneradas. (ROGERS, GIBSON, REICHMANN, 1979).

No fígado as lesões descritas nas intoxicações naturais são variáveis e se caracterizam por pequenos focos necróticos de distribuição aleatória e infiltrado polimorfonuclear (BARROS et al., 1999), discreta congestão, necrose centrolobular (TAKEUTI et al., 2011) e lesões difusas de vacuolização dos hepatócitos com necrose hepatocelular focal (CARMO et al., 2011). Nos casos de indução da intoxicação, as lesões hepáticas no exame histopatológico foram de necrose centrolobular focal ou multifocal, congestão centrolobular e esteatose em várias intensidades (DOLLAHITE, HENSON, 1965; HENSON, DOLLAHITE, 1966; MERCER et al., 1967; ROGERS, GIBSON, REICHMANN, 1979; BARROS et al., 1990). Além disso, Dollahite e Henson (1965) observaram que a necrose hepática grave estava associada aos animais que tiveram o maior aumento na concentração da bilirrubina sérica.

As lesões encontradas nos rins nas intoxicações naturais e experimentais são semelhantes e se caracterizam por necrose e degeneração das células epiteliais dos túbulos com material amorfo eosinofílico intratubular (HENSON, DOLLAHITE, 1966; MERCER et al., 1967; BARROS et al., 1999; RAFFI et al., 2003; CARMO et al., 2011; TAKEUTI et al., 2011). Carmo et al. (2011) encontraram lesões renais em apenas três bovinos de um total de 10 avaliados.

#### 2.4.2 Intoxicação por *Senna Obtusifolia*

A *Senna obtusifolia* é conhecida também como, “fedegoso”, “mata pastoso” e “fedegoso-branco”. Também é encontrada em solos férteis e em áreas de plantio e em pastagens. É uma planta perene, subarborescente, lenhosa, ereta, medindo 70 a 160 cm de altura, com reprodução por sementes. Sua inflorescência é terminal e axilar, em racemos com poucas flores de coloração amarela. A vagem é quase cilíndrica, recurvada, com 10 a 20 cm de comprimento (LORENZI, 1991). É encontrada no meio de lavouras de milho, milheto, sorgo ou soja (NICHOLSON, THORNTON, RIMES, 1977; McCORMACK, NEISLER, 1980), assim como invasora de pastagens (FROEHLICH, 2010).

Nos EUA a intoxicação em bovinos por *S. obtusifolia* foi relatada no final da década de setenta (NICHOLSON, THORNTON, RIMES, 1977; McCORMACK, NEISLER, 1980). No Brasil há apenas um relato de intoxicação espontânea e experimental esta planta, que ocorreu no estado de Santa Catarina (FROEHLICH, 2010), contudo, são poucas as informações existentes sobre esta intoxicação.

Os princípios tóxicos da *S. obtusifolia* são várias antraquinonas (LEWIS, SHIBAMOTO, 1989) e um princípio catártico (PUTNAM et al., 1988). O componente miotóxico parece ser uma mistura de nove antraquinonas e três antronas (LEWIS, SHIBAMOTO, 1989).

Bovinos ingerem a *S. obtusifolia* em situações de fome (McCORMACK, NEISLER, 1980; FROEHLICH, 2010), ou quando a planta é fornecida no cocho contaminadamente a forragem ou silagem (NICHOLSON, THORNTON, RIMES, 1977; McCORMACK, NEISLER, 1980). As folhas da *S. obtusifolia* parecem ser menos tóxicas do que as sementes, pois foram observados bovinos ingerindo as folhas dessa planta sem apresentarem sinais de intoxicação, embora não se saiba a quantidade de folhas ingerida pelos bovinos (NICHOLSON, THORNTON, RIMES, 1977).

As informações existentes sobre surtos de intoxicações em bovinos por *S. obtusifolia* indicam que são acometidos bovinos com idade acima de um ano (NICHOLSON, THORNTON, RIMES, 1977; McCORMACK, NEISLER, 1980).

Nos Estados Unidos, foram relatados índices de morbidade (7%), mortalidade (7%) e letalidade (100%) em um surto de intoxicação por *S. obtusifolia* em bovinos (McCORMACK, NEISLER, 1980). Semelhante ao encontrado no estado de Santa Catarina por Froehlich (2010) que encontrou índices de morbidade (4,5 e 38%), mortalidade (4,5 e 33%) e letalidade (87,5 e 100%) em dois surtos de intoxicação pela mesma planta.

A evolução clínica da intoxicação experimental pela *S. obtusifolia* em bovinos foi de três a seis dias, desde o início dos sinais clínicos até a morte dos bovinos (FROEHLICH, 2010). No surto de intoxicação, relatado por McCormack e Neisler (1980) os bovinos morriam entre um e dois dias após adotarem o decúbito permanente. Achado semelhante foi observado por Froehlich (2010), que afirmou que em intoxicações espontâneas, as mortes ocorrem a partir do segundo dia após o início dos sinais clínicos.

Os sinais clínicos nas intoxicações espontâneas por *S. obtusifolia* consistem em dificuldade de locomoção, decúbito esternal permanente, tremores musculares e mioglobinúria. Os bovinos permanecem alerta e mantém a ingestão de alimentos e água, até adotarem o decúbito lateral seguido de morte (NICHOLSON, THORNTON, RIMES, 1977; McCORMACK, NEISLER, 1980; FROEHLICH, 2010). Froehlich (2010) observou diarreia nos animais intoxicados espontaneamente.

No Brasil a intoxicação experimental com a *S. obtusifolia* foi induzida em quatro bezerros, utilizando as folhas e as vagens frescas da planta. Dois bezerros receberam 8 g/kg e 30 g/kg da planta cada um, sendo que o primeiro recebeu doses diárias e o segundo recebeu em dose única. Os animais apresentaram quadro clínico de diarreia moderada a leve e se recuperaram completamente. Contudo, o quadro foi diferente nos outros dois bezerros, que receberam as doses de 10 g/kg e 15 g/kg da planta fresca, por um período de seis dias e três dias, respectivamente. O primeiro apresentou diarreia e incoordenação leve a partir do quarto dia de administração da planta, e a partir do sexto dia adotou o decúbito permanente e morreu no início do sétimo dia. O segundo bezerro, a partir do último dia de administração da planta apresentava incoordenação leve. No quarto dia a incoordenação se agravou e apresentou diarreia. No quinto dia evoluiu para o decúbito esternal permanente, porém se alimentava normalmente. No sétimo dia exibiu taquicardia e dispnéia e foi sacrificado no outro dia (FROEHLICH, 2010).

Com relação aos exames laboratoriais, apenas foram relatadas elevações nas atividades das enzimas CK e AST, nos bovinos intoxicados espontaneamente por *S. obtusifolia* (NICHOLSON, THORNTON, RIMES, 1977).

Nas intoxicações naturais pela *S. obtusifolia* os achados macroscópicos foram grandes áreas pálidas nos músculos dos membros posteriores (NICHOLSON, THORNTON, RIMES, 1977; McCORMACK, NEISLER, 1980, FROEHLICH, 2010) e, em menor grau, nos músculos dos membros anteriores e nos músculos intercostais (FROEHLICH, 2010). Nicholson, Thornton e Rimes (1977) relataram áreas pálidas nos músculos da região lombar e presença de edema no tecido subcutâneo. Nos rins foram observadas áreas esbranquiçadas multifocais em formato de cunha na região córtico-medular. Ao exame histopatológico as alterações na musculatura esquelética consistiam de degeneração e necrose hialina segmentar multifocal das fibras musculares, associada a infiltrado mononuclear. No miocárdio, em um dos casos de intoxicação natural, foi observado infiltrado mononuclear multifocal (FROEHLICH, 2010).

Na intoxicação experimental em bovinos por *S. obtusifolia* realizada no Brasil foram realizadas duas necropsias. No primeiro, as principais lesões macroscópicas foram observadas no fígado, que apresentava coloração levemente amarelada e a superfície de corte demonstrava padrão lobular evidente, e a vesícula biliar estava distendida e repleta. Ao exame microscópico estas lesões consistiam em necrose centrolobular acompanhada por congestão e hemorragia. No outro bovino, observaram-se áreas de palidez na musculatura esquelética intercaladas com áreas normais, às lesões eram mais evidentes nos músculos dos membros posteriores e em menor grau nos membros anteriores. No exame histopatológico estas lesões correspondiam à degeneração e necrose das fibras musculares, com fragmentação das fibras associada a infiltrado mononuclear (FROEHLICH, 2010).

#### 2.4.3 Diagnóstico da Intoxicação por *Senna* spp.

O diagnóstico de intoxicação por *S. occidentalis* e por *S. obtusifolia* deve ser baseado em dados epidemiológicos, resultados do exame clínico, principalmente nos animais com incapacidade de se manter em estação, fraqueza muscular e mioglobínúria (NICHOLSON, THORNTON, RIMES, 1977; McCORMACK, NEISLER, 1980; BARROS et al., 1990; FROEHLICH, 2010; CARMO et al., 2011). Devem-se avaliar os resultados laboratoriais principalmente das enzimas específicas de lesão muscular (NICHOLSON, THORNTON, RIMES, 1977, BARROS et al., 1990; CARMO et al., 2011), assim como os

achados de necropsia e exame histopatológico são de grande importância para a conclusão do diagnóstico (NICHOLSON, THORNTON, RIMES, 1977; McCORMACK, NEISLER, 1980; BARROS et al., 1990; 1999; FROEHLICH, 2010; CARMO et al., 2011).

No diagnóstico diferencial da intoxicação por *S. obtusifolia*, assim como da intoxicação por *S. occidentalis* devem ser incluídas a doença do músculo branco (BARROS et al., 1988), as intoxicações por antibióticos ionóforos (BARROS, 2007) e o botulismo (LISBÔA et al., 1996). Não há tratamento eficaz para animais intoxicados pelas duas espécies de *Senna* (NICHOLSON, THORNTON, RIMES, 1977 TOKARNIA, DÖBEREINER, PEIXOTO, 2000)

## 2.5 INTOXICAÇÃO POR *CROTALARIA* SPP.

Plantas do gênero *Crotalaria* são conhecidas por “guizo-de-cascavel” e “xique-xique”, pois os frutos, quando secos, produzem som semelhante ao de chocalho quando são tocados. Também em função disso é que a planta recebeu o nome científico de *Crotalaria*, termo que, em latim, significa chocalho (TOKARNIA, DÖBEREINER, PEIXOTO, 2000).

As plantas do gênero *Crotalaria* spp. são conhecidas pela sua hepatotoxicidade devido à presença de alcalóides pirrolizidínicos (AP) (RIET-CORREA, MÉNDEZ, 2007). No Brasil existem 31 espécies nativas e 11 espécies exóticas de *Crotalaria*

(FLORES, TOZZI, TRIGO, 2009). Os principais princípios tóxicos das plantas deste gênero são os AP entre os quais se destacam senecionina, monocrotalina (FLORES, TOZZI, TRIGO, 2009) e anacrotina (ASRES, SPORER, WINK, 2004). Os AP são compostos químicos estáveis e são bioativados no fígado pelas enzimas monooxigenases de função mista para metabólitos tóxicos denominados ésteres pirrólicos e alcoóis pirrólicos. Os derivados pirrólicos são agentes alquilantes altamente reativos que inibem a mitose, causando megalocitose e morte celular (CHEEKE, 1994). Os AP são essencialmente hepatotóxicos (BARROS, 2011), mas têm também efeito sobre os pulmões (BUMMER et al., 1994) e sobre os rins (KUROZUMI et al., 1983), como é o caso da monocrotalina.

Existem mais de 600 espécies de *Crotalaria* em diversas regiões do mundo e muitas delas são tóxicas para os mamíferos e as aves (WILLIAMS, MOLYNEUX, 1987). As espécies de *Crotalaria* mais relatadas como sendo tóxicas para os animais são *C. spectabilis* (SANDERS, SHEALY, EMMEL, 1936; PIERCY, RUSOFF, 1946; EMMEL, 1948), *C. retusa* (NOBRE et al., 2004b; RIET-CORREA, 2011), *C. medicaginea*

(FLETCHER et al., 2011), *C. mucronata* (LAWS, 1968; TOKARNIA, DÖBEREINER, 1982; LEMOS et al., 1997; BOGHOSSIAN et al., 2007), *C. anagyroides* (TOKARNIA, DÖBEREINER, 1983), *C. saltiana* (BARRI, ADAM, 1981; 1984), *C. goreensis* (NORTON, O'ROURKE, 1979), *C. spartioides* (BOTHAS, PENRITH, 2008), *C. sagittalis* (STEGELMEIER, GARDNER, DAVIS, 2009) e *C. juncea* (NOBRE, DAGLI, HARAGUCHI, 1994).

Nos Estados Unidos são descritas intoxicações espontâneas (PIERCY, RUSOFF, 1946; EMMEL, 1948) e experimentais (SANDERS, SHEALY, EMMEL, 1936; PIERCY, RUSOFF, 1946) em bovinos por *C. spectabilis*, e intoxicações experimentais em suínos pela mesma espécie de *Crotalaria* (McGRATH, DUNCAN, 1975). Na Austrália são relatadas intoxicações espontâneas em equinos por *C. medicaginea* (FLETCHER et al., 2011). Também foram demonstradas intoxicações experimentais e naturais em ovinos por *C. mucronata* (LAWS, 1968) e em suínos por *C. retusa* (HOOPER, SCANLAN, 1977) e induções da intoxicação em aves por *C. retusa* (HOOPER, SCANLAN, 1977) e por *C. goreensis* (NORTON, O'ROURKE, 1979). No Sudão são relatadas intoxicações experimentais por *C. saltiana* em bovinos (BARRI, ADAN, 1981) e caprinos (BARRI, ADAN, 1984). No sul da África foram observadas intoxicações naturais e experimentais em bovinos por *C. spartioides* e intoxicações experimentais em bovinos e ovinos por *C. dura* (BOTHAS, PENRITH, 2008) e, em Cuba, atribuíram um surto de intoxicação em bovinos à *C. incana* (MARRERO et al., 2004).

No Brasil são descritas intoxicações naturais (NOBRE et al., 2005; SILVA et al., 2006; RIET-CORREA et al., 2011) e experimentais (NOBRE et al., 2005; ANJOS et al., 2010) por *C. retusa* em ovinos, assim como casos espontâneos em equinos determinados por *C. juncea* (NOBRE, DAGLI, HARAGUCHI, 1994) e por *C. retusa* (NOBRE et al., 2004a; SILVA et al., 2006) e experimentais em equinos (NOBRE et al., 2004a,b) e asininos (NOBRE et al., 2004b) por *C. retusa*. Também são relatadas intoxicações experimentais em suínos por *C. spectabilis* (TORRES et al., 1997), intoxicações espontâneas (LEMOS et al., 1997) e experimentais (TOKARNIA, DÖBEREINER, 1982; BOGHOSSIAN et al., 2007) em bovinos por *C. mucronata* e induções da intoxicação em bovinos por *C. anagyroides* (TOKARNIA, DÖBEREINER, 1983). Surtos de intoxicações em bovinos são atribuídos à *C. retusa* (SILVA et al., 2006).

Os casos de intoxicações naturais podem ocorrer pelo pastoreio, principalmente quando há falta de alimentos e a presença excessiva de *Crotalaria spp.* (LAWS, 1968; LEMOS et al., 1997; RIET-CORREA et al., 2011), ou pela contaminação da

forragem administrada no cocho com sementes de *Crotalaria spp.* (LEMOS et al., 1997). Entretanto observações anteriores (TOKARNIA, DÖBEREINER, 1982; 1983) sugerem que surtos de intoxicação em bovinos por *C. mucronata* ou *C. anagyroides* seja pouco provável de acontecer devido à má palatabilidade destas plantas.

As intoxicações em bovinos e ovinos normalmente ocorrem na forma de surtos (LEMOS et al., 1997; NOBRE et al., 2005; RIET-CORREA et al., 2011) e mais raramente, ocorrem casos isolados afetando um ou dois animais do rebanho (NOBRE et al., 2004b). Casos de intoxicação espontânea são descritos em bovinos adultos (PIERCY, RUSOFF, 1946; LEMOS et al., 1997; NOBRE et al., 2004b). Entretanto, em ovinos, as intoxicações espontâneas acometem várias categorias de animais, como adultos, ovinos em crescimento e cordeiros lactentes (RIET-CORREA et al., 2011).

Índices de morbidade, mortalidade e letalidade de 18,4%, 16,9% e 91,6%, respectivamente, são atribuídos a um surto de intoxicação natural em bovinos por *C. spectabilis* (SANDERS, SHEALY, EMMEL, 1936). No entanto, Lemos et al. (1997) encontraram índices menores de morbidade (1,07%), mortalidade (0,92%) e letalidade

(85,71%) em um surto em bovinos causado pela ingestão da *C. mucronata*. Em ovinos foi relatado índice de 20% de mortalidade em surtos de intoxicação por *C. retusa* (NOBRE et al., 2005). Letalidade absoluta foi observada por Riet-Correa et al. (2011) em surtos de intoxicação em ovinos por *C. retusa*.

São relatadas intoxicações aguda e crônicas em bovinos (NOBRE et al., 2004b) e surtos de intoxicações agudas em ovinos (NOBRE et al., 2005; RIET-CORREA et al., 2011) por *C. retusa*, assim como intoxicações naturais agudas em ovinos por *C. mucronata* (LAW, 1968). Segundo Emmel (1948), nas intoxicações agudas os sinais clínicos normalmente aparecem dentro de 24 horas após a ingestão da planta e a morte ocorre em, aproximadamente, 96 horas. Nas intoxicações crônicas, que são a grande maioria das intoxicações que ocorrem em bovinos, animais morrem até seis meses após terem pastoreado em áreas com grande presença da planta.

### 2.5.1 Intoxicação por *Crotalaria mucronata* no Brasil

Os sinais clínicos nas intoxicações naturais pela *C. mucronata* em bovinos consistem de emagrecimento progressivo e dispnéia, com evolução do quadro clínico entre 15 e 30 dias (LEMOS et al., 1997). Em induções da intoxicação em bovinos com sementes de *C. mucronata*, Boghossian et al. (2007) relataram que os principais sinais clínicos foram de

inapetência, taquicardia, taquipnéia, hipotonia ruminal e alguns bovinos apresentaram sinais nervosos antes da morte como nistagmo, opistótono e hiperexcitação. A evolução dos sinais clínicos foi de 3 horas até cinco dias até a morte dos bovinos. Anteriormente a este experimento, Tokarnia e Döbereiner (1982) utilizaram a mesma planta para indução da intoxicação em 21 bovinos e observaram apenas sinais clínicos nos bovinos que receberam doses únicas de 25 g/kg, 60 g/kg e 80 g/kg das folhas frescas. A doença foi caracterizada por um quadro agudo com evolução para a morte entre 16 e 68 horas após a ingestão da planta. Os sinais consistiam de tremores musculares generalizados, fezes secas com estrias de sangue, anorexia, extremidades frias, atonia ruminal, taquicardia e decúbito esternal preferencial.

Os principais achados macroscópicos nas intoxicações naturais em bovinos por *C. mucronata* consistiam de pneumonia intersticial e, de três bovinos necropsiados, em apenas um foi relatada lesão hepática caracterizada por possuir consistência aumentada e áreas acinzentadas ao corte (LEMOS et al., 1997). Tokarnia e Döbereiner (1982) não encontraram alterações macroscópicas consistentes nos bovinos que se intoxicaram experimentalmente com a planta inteira. Contudo, Boghossian et al. (2007) relataram que, nos bovinos que receberam entre 2 g/kg a 10g/kg das sementes de *C. mucronata*, havia a presença de hidrotórax, hidropericárdio, hidroperitônio, edema do abomaso e da vesícula biliar, assim como edema do mesentério e do omento. Foram observadas alterações discretas na coloração do fígado e apenas um, entre os quatro bovinos afetados, apresentou moderada evidênciação do padrão lobular.

Histologicamente, as lesões encontradas nas intoxicações naturais em bovinos por *C. mucronata* foram caracterizadas por espessamento difuso das paredes alveolares devido à proliferação de pneumócitos do tipo II. Em apenas um animal, foram observadas áreas de necrose hemorrágica na região centrolobular e presença moderada de fibrose na região periportal (LEMOS et al., 1997). Semelhantemente às lesões histológicas dos pulmões presentes nos bovinos intoxicados naturalmente, Boghossian et al. (2007) relataram ainda a presença de fibrose intersticial, infiltrado mononuclear, fibrose e espessamento das paredes das pequenas arteríolas pela proliferação de miócitos, com diminuição do lúmen destas estruturas. A necrose centrolobular foi encontrada em apenas dois bovinos dos quatro que se intoxicaram pelas sementes da planta. Tokarnia e Döbereiner (1982) não encontraram alterações histopatológicas consistentes nos bovinos intoxicados experimentalmente por *C. mucronata*.

### 2.5.2 Intoxicação por *Crotalaria retusa* no Brasil

Em três casos de intoxicação espontânea em bovinos por *C. retusa* os sinais clínicos consistiam de incoordenação, cegueira, edema submandibular, decúbito e morte. Dois bovinos com quadro crônico apresentaram também fotossensibilização por 30 e 90 dias, e morreram 48 horas após o aparecimento dos sinais clínicos citados anteriormente (NOBRE et al., 2004b). Em surtos de intoxicações agudas em ovinos por esta planta, os principais sinais clínicos foram anorexia, depressão, icterícia, incoordenação e decúbito (NOBRE et al., 2005; RIET-CORREA et al., 2011), e as mortes ocorriam entre 12 horas (NOBRE et al., 2005) até cinco dias (RIET-CORREA et al., 2011) após o início dos sinais clínicos. Semelhantemente, nas intoxicações experimentais em ovinos por sementes moídas de *C. retusa*, os animais exibiram sinais clínicos como depressão, icterícia moderada e decúbito, além de movimentos de cabeça, dor abdominal, taquipnéia e taquicardia. A evolução para a morte nestes animais ocorreu entre 24 e 96 horas (NOBRE et al., 2005; ANJOS et al., 2010).

Com relação às alterações observadas nos exames laboratoriais, Nobre et al. (2004b) observaram elevações da atividade da enzima GGT em uma vaca intoxicada naturalmente por *C. retusa*. Em surtos de intoxicações agudas em ovinos, pela mesma espécie de *Crotalaria*, foram relatadas aumentos nas atividades da GGT e da AST, contudo as concentrações da BT e BD permaneceram normais (RIET-CORREA et al., 2011). Observações semelhantes foram relatadas em dois ensaios de intoxicação experimental em ovinos por *C. retusa*, além da diminuição da concentração da PT dos ovinos intoxicados (NOBRE et al., 2005; ANJOS et al., 2010).

Os achados de necropsia em casos de intoxicação natural em bovinos por *C. retusa* foram fígado com consistência endurecida, evidenciação do padrão lobular e edema da vesícula biliar. Nos dois bovinos que exibiam lesões de fotossensibilização, o fígado apresentava uma coloração esverdeada (NOBRE et al., 2004b). Nos surtos de intoxicação aguda e nas induções da intoxicação em ovinos, os achados macroscópicos foram semelhantes e consistiam de fígados com aparência de noz moscada, com evidenciação do padrão lobular, apresentavam coloração avermelhada mesclada com áreas pálidas e, em alguns casos, havia fibrina em sua superfície. A vesícula biliar estava distendida com presença de edema e hemorragia, edema no mesentério, icterícia moderada, hemorragia no endocárdio, pericárdio, no subcutâneo e na serosa de alguns órgãos, assim como hidropericárdio, hidrotórax e hidroperitônio (NOBRE et al., 2005; ANJOS et al., 2010; RIET-CORREA et al., 2011).

Ao exame histopatológico Nobre et al. (2004b) observaram fibrose difusa com megalocitose e proliferação de ductos biliares, em uma vaca que apresentava fotossensibilização devido à intoxicação natural por *C. retusa*. Outro animal apresentou, ainda, fibrose periportal grave e degeneração dos hepatócitos. Tanto no surto de intoxicação aguda quanto nas intoxicações experimentais em ovinos por *C. retusa* foram relatadas lesões microscópicas caracterizadas por necrose centrolobular hemorrágica rodeada por hepatócitos vacuolizados (NOBRE et al., 2005; RIET-CORREA et al., 2011). Um dos ovinos intoxicados naturalmente ainda exibiu lesões histológicas de fibrose periportal, proliferação de ductos biliares e megalocitose, assim como edema nos pulmões, no abomaso e intestinos (RIET-CORREA et al., 2011).

As lesões microscópicas observadas por Anjos et al. (2010), em três ovinos que receberam doses únicas de 3 e 4 g/kg das sementes de *C. retusa* consistiam de necrose hepática periacinar, megalocitose e proliferação de ductos biliares e vários graus de fibrose hepática. Os autores também relataram degeneração ou necrose das células epiteliais dos rins, assim como pigmentos de hemoglobina dentro dos túbulos renais. Um dos animais que receberam 4 g/kg exibiu lesões no SCN que se caracterizavam por vacúolos nos pedúnculos cerebelares e na medula cerebelar, assim como no limite entre a substância branca e cinzenta do tronco cerebral, principalmente no tálamo e ponte.

### 2.5.3 Intoxicação por *Crotalaria anagyroides* no Brasil

Os sinais clínicos relatados por Tokarnia e Döbereiner (1983) na intoxicação experimental em bovinos por *C. anagyroides*, consistiam de anorexia e emagrecimento e, em três bovinos foram observados sinais nervosos como depressão ou excitação. Os sinais clínicos aparecerem entre 38 e 278 dias após o início da ingestão da planta. Nos casos em que foram observados sinais nervosos, a evolução para morte foi entre nove e 35 dias após o início das manifestações clínicas.

No exame macroscópico as principais alterações encontradas foram de cirrose hepática, com alguns bovinos apresentando hidrotórax, hidroperitônio, edema das pregas do abomaso, do mesentério assim como da serosa dos intestinos. No exame histopatológico as alterações hepáticas eram representadas por megalocitose, proliferação de ductos biliares, fibrose focal no espaço porta. Nos animais que exibiram sinais nervosos foram encontradas lesões características de degeneração esponjosa no córtex telencefálico no limite

entre substância branca e cinzenta, nos pedúnculos cerebelares e no bulbo (TOKARNIA, DÖBEREINER, 1983).

#### 2.5.4 Diagnóstico da Intoxicação por *Crotalaria* spp.

O diagnóstico da intoxicação por *Crotalaria* spp. deve ser baseado, nos achados epidemiológicos, sinais clínicos, e nas alterações patológicas principalmente quando há evidências de que os animais tiveram contato com a planta na propriedade e passaram por situações de fome, o que ocorre quando há falta de pastagens. O diagnóstico diferencial deve ser estabelecido para todas as plantas hepatotóxicas e para as plantas

que causem lesão primária no SNC (TOKARNIA, DÖBEREINER, PEIXOTO, 2000). Também se deve fazer o diagnóstico diferencial para raiva e outras enfermidades que causem encefalopatia nos bovinos em todos os casos em que os animais apresentem sinais clínicos de envolvimento encefálico (BARROS, 2006).

### 3 OBJETIVOS

Descrever os aspectos clínicos, epidemiológicos e patológicos de um surto de intoxicação em bovinos por *Senna obtusifolia*.

Descrever os aspectos clínicos, epidemiológicos e patológicos de um surto de intoxicação em bovinos por *Crotalaria incana*.

#### 4 ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO

### INTOXICAÇÃO ESPONTÂNEA DE BOVINOS POR *Senna obtusifolia* NO ESTADO DO PARANÁ

(*Spontaneous Senna obtusifolia poisoning in cattle in the state of Parana, Brazil*)

**ABSTRACT:** Plants of the genus *Senna* are considered important causes of degenerative myopathy in cattle. The aim of this work was to report, for the second time in Brazil, an outbreak of natural poisoning by *Senna obtusifolia*. It happened in the Northwest region of Paraná in a herd of 200 cows, age varying from 45 to 152 months. The animals had been introduced in a feedlot in order to improve their nutritional status before calving. The area of the feedlot was fully contaminated by the plant. The first clinical signs were observed four days after the introduction of the animals in the area, and consisted of myoglobinuria, incoordination, permanent sternal recumbency. Eight days later, 14 cows were ill. The levels of creatine phosphokinase, aspartate aminotransferase, gama-glutamyltranspeptidase, and alkaline phosphatase were elevated. Four cows were submitted to necropsy presenting mainly paleness of skeletal muscle of hind limbs. The main histological alterations were multifocal segmental necrosis of skeletal muscle and multifocal paracentral necrosis. Morbidity, mortality and lethality rates were, respectively, 10%, 9,5% e 95%. Epidemiological, clinical and pathological evidences point to the diagnostic of *Senna obtusifolia* poisoning. The plant showed a miotoxic and a hepatotoxic effect on the affected animals.

**INDEX TERMS:** Muscle necrosis. Serum biochemistry. Myopathy. Plant poisoning diseases of cattle.

**RESUMO:** Plantas do gênero *Senna*, são importantes causadoras de miopatia degenerativa em bovinos. O objetivo desse trabalho é relatar, pela segunda vez no Brasil, um surto de intoxicação natural por *Senna obtusifolia*. É descrito um surto de intoxicação em bovinos por *Senna obtusifolia*, na região noroeste do estado do Paraná que aconteceu em um lote de 200 vacas, com idade entre 45 e 152 meses, que foram introduzidas em um confinamento para melhorar a condição corporal antes do parto. A área do confinamento estava invadida pela planta. Os primeiros sinais clínicos foram observados quatro dias após a entrada dos animais na área e consistiram em mioglobinúria, incoordenação e decúbito esternal permanente. Oito dias após a entrada no confinamento havia 14 vacas doentes. Foram acometidas 20 vacas que apresentaram aumento das atividades das enzimas creatina quinase, aspartato aminotransferase, gamaglutamiltransferase e fosfatase alcalina. Em quatro bovinos submetidos a necropsia os principais achados consistia em lesões na musculatura esquelética dos membros posteriores caracterizadas por áreas pálidas. As principais alterações histopatológicas foram necrose segmentar multifocal da musculatura esquelética e necrose paracentral multifocal no fígado. Os índices de morbidade, mortalidade e letalidade foram respectivamente de 10%, 9,5% e 95%. Os dados epidemiológicos, clínicos e patológicos sugerem o diagnóstico de intoxicação por *Senna obtusifolia*. A planta demonstrou ter um efeito miotóxico e hepatotóxico nos animais acometidos.

**TERMOS DE INDEXAÇÃO:** Necrose muscular. Bioquímica sérica. Miopatia. Plantas tóxicas. Doenças de bovinos.

#### 4.1 INTRODUÇÃO

Plantas do gênero *Senna*, são importantes causadoras de intoxicação em bovinos caracterizada por miopatia degenerativa, mioglobínúria e morte (Henson et al. 1965). A intoxicação por *Senna occidentalis* já foi descrita nos Estados Unidos (Pierce & O'Hara 1967, Schmitz & Denton 1977), na Austrália (Rogers et al. 1979), e em Cuba (Marrero et al. 1998). No Brasil, a intoxicação natural de bovinos por *S. occidentalis* foi observada principalmente no estado do Rio Grande do Sul (Barros et al. 1990, 1999, Raffi et al. 2003, Carmo et al. 2011, Takeuti et al. 2011).

As intoxicações normalmente ocorrem no final do outono e no início do inverno, quando começa a existir escassez de pasto (Barros et al. 1999, Carmo et al. 2011, Takeuti et al. 2011). A intoxicação pode ocorrer por ingestão natural da planta ou ser acidental pela contaminação do concentrado com suas sementes (Barros et al. 1990). Podem se intoxicar bovinos de várias idades (Raffi et al. 2003). As intoxicações podem ocorrer em forma de surtos afetando até 50% do rebanho ou como casos isolados (Carmo et al. 2011). Os principais sinais clínicos são dificuldade de locomoção, decúbito esternal permanente, mioglobínúria e morte, e as lesões encontradas são principalmente localizadas na musculatura esquelética caracterizando a miopatia tóxica degenerativa aguda (Barros et al. 1990, 1999, Raffi et al. 2003, Carmo et al. 2011, Takeuti et al. 2011).

Em comparação ao grande número de informações existentes sobre intoxicações por *S. occidentalis*, há poucos relatos sobre a intoxicação de ocorrência natural por *S. obtusifolia* em bovinos (Nicholson et al. 1977, McCormack & Neisler 1980). No Brasil há apenas um relato de surtos ocorridos em Santa Catarina, o qual foi complementado pela intoxicação induzida experimentalmente (Froehlich 2010).

A *S. obtusifolia* é conhecida popularmente como fedegoso, fedegoso-branco e mata-pasto liso. É uma planta perene, subarborescente, lenhosa, ereta, medindo entre 70 e 160 cm de altura. Possui folhas alternadas e reprodução por sementes. Sua inflorescência é terminal e axilar, em racemos com poucas flores de coloração amarela e vagens quase cilíndricas, recurvadas de 10 a 20 cm de comprimento. Comporta-se como planta invasora de pastagens e lavouras e também é muito encontrada na beira de estradas (Lorenzi 1991).

Os princípios tóxicos da *S. obtusifolia* são várias antraquinonas (Lewis & Shibamoto 1989) e um princípio catártico (Putnam et al. 1988). O componente miotóxico parece ser uma mistura de nove antraquinonas e três antronas (Lewis & Shibamoto 1989).

Em virtude da escassez de informações disponíveis na literatura e da existência de apenas um único registro no país, o objetivo deste trabalho foi descrever aspectos epidemiológicos, clínicos e patológicos observados em um surto de intoxicação em bovinos no estado do Paraná, região Sul do Brasil.

#### 4.2 MATERIAL E MÉTODOS

O surto de intoxicação ocorreu em uma propriedade rural localizada no município de Paranaíba, região noroeste do estado do Paraná. Teve início no final de julho de 2010, quando um lote de 200 vacas da raça Nelore em terço final de gestação, com idade entre 45 e 152 meses ( $64,4 \pm 32,5$  meses), foi colocado em um confinamento como medida de manejo para melhorar sua condição corporal para o período de parição. A área de confinamento estava intensamente infestada por *Senna obtusifolia* (Fig. 1). Uma vaca doente foi encaminhada para o Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina (HV-UEL) e a evolução da sua enfermidade foi acompanhada durante 6 dias. Os dados epidemiológicos e clínicos foram obtidos durante visita à propriedade, realizada oito dias após o início do surto. Exemplares da planta suspeita foram colhidos para classificação botânica e 15 vacas acometidas ainda vivas foram examinadas e delas foram colhidos os materiais para os exames laboratoriais.

Amostras de sangue foram colhidas por meio de punção da veia jugular com uso de frascos a vácuo sem anticoagulante, para a obtenção posterior do soro, e de frascos contendo EDTA para os exames hematológicos. As colheitas de líquido foram realizadas por punção no espaço atlanto-occipital, conforme localização (Mayhew 2009), utilizando-se a agulha metálica do cateter intravenoso<sup>1</sup> 18G com 5 cm de comprimento. A colheita foi realizada por gotejamento espontâneo desprezando-se o volume inicial de 3 mL. Todo o material foi mantido refrigerado até a chegada ao laboratório.

Para o exame necroscópico, foram selecionadas três vacas acometidas, com 4 a 6 dias de evolução, que se apresentavam deprimidas e em decúbito lateral permanente. Adotou-se o seguinte protocolo para a eutanásia: sedação com xilazina 2%<sup>2</sup>, na dose de 0,2 mg/kg; anestesia geral com tiopental<sup>3</sup>, na dose de 10 mg/kg; e indução da parada cardíaca com solução de KCl 20% em volume variável de 250 a 350 mL infundido de forma rápida e

---

<sup>1</sup> BD Angiocath™, Becton Dickinson Ind. Cir. Ltda, Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 273, Juiz de Fora, MG, Brasil

<sup>2</sup> Copazine®, Schering-Plough Saúde Animal Ind. Com. Ltda, Av. Sir Harry Wellcome 335, Cotia, SP

<sup>3</sup> Thiopentax®, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Rod. Itapira-Lindóia, km 14, Itapira, SP.

contínua. Todos os fármacos foram administrados pela via intravenosa. A vaca internada no HV-UFLA foi submetida à eutanásia e necropsiada com 9 dias de evolução estacionária e sem perspectivas de melhora clínica.

Foram colhidos, para exame histopatológico, fragmentos dos seguintes músculos: semimembranoso, semitendinoso, glúteo, vasto lateral, vasto medial, vasto intermédio, reto femoral, íleo-psoas, longíssimo dorsal, supraespinhoso, tríceps braquial, deltoide e infraespinhoso; além de miocárdio, baço, linfonodos, fígado, abomaso, pulmão, rim, intestino e sistema nervoso central, incluindo gânglio do nervo trigêmeo, *rete mirabile* carotídea e hipófise. Os fragmentos foram fixados em solução de formalina tamponada a 10%.

Os componentes do eritograma e a contagem total de leucócitos foram determinados em aparelho hematológico<sup>4</sup>, e a contagem diferencial de leucócitos foi realizada em esfregaços sanguíneos corados pela técnica de Romanowsky<sup>5</sup>, conforme recomendado por Jain (1993). A determinação da concentração de proteína plasmática total (PPT) foi realizada por refratometria e a concentração do fibrinogênio plasmático foi determinada pelo método da precipitação pelo calor seguido de leitura refratométrica (Kaneko & Smith 1967).

As atividades séricas das enzimas gamaglutamiltransferase (GGT), aspartato aminotransferase (AST), creatina quinase (CK) e fosfatase alcalina (FA), e as concentrações de uréia e de creatinina foram mensuradas por técnicas cinéticas a 37°C. As mensurações das concentrações de proteína total (PT), da albumina e das bilirrubinas total (BT) e direta (BD) no soro sanguíneo foram realizadas por métodos colorimétricos. Empregaram-se reagentes comerciais específicos<sup>6</sup> e leitura espectrofotométrica utilizando aparelho de bioquímica úmida.<sup>7</sup> A concentração da bilirrubina indireta (BI) foi calculada por subtração entre os valores de BT e BD.

No líquido foram avaliadas as características físico-químicas e as contagens global e diferencial de células nucleadas e de hemácias. A contagem global de células foi realizada em câmara de Fuchs-Rosenthal (Stöber 1993) e a contagem diferencial em esfregaço corado pela técnica de Romanowsky. As concentrações de proteína e de glicose foram determinadas por método colorimétrico com leitura espectrofotométrica<sup>7</sup>, empregando-se reagentes comerciais específicos.

---

<sup>4</sup> MS4® Melet Schloesing Laboratoires, Laborsys, Av. Das Torres 824, São José dos Pinhais, PR.

<sup>5</sup> Panótico Rápido® Laborclin Produtos para Laboratórios Ltda, Rua Cassemiro de Abreu 521, Pinhais, PR.

<sup>6</sup> Dialab Diagnóstico S/A, Praça Carlos 49, 3º andar, Belo Horizonte, MG.

<sup>7</sup> BS120® Mindray Chemistry Analyzer, JR Ehlke & Cia Ltda, Av. João Gualberto, 1661, Juvevê Curitiba, PR

Os fragmentos de tecido fixados em formol foram submetidos à desidratação em soluções crescentes de álcoois, diafanização em xilol e inclusão em parafina. Cortes de 5 µm de espessura foram corados pelo método de hematoxilina-eosina (HE).

Para apresentação das variáveis hematológicas e líquóricas aplicou-se estatística descritiva com determinação das medidas de tendência central e de dispersão. Para avaliação das variáveis bioquímicas séricas as vacas foram agrupadas, conforme o padrão de comportamento que exibiam, em alertas (n=10) e deprimidas (n=6). O teste t foi empregado para comparação entre os grupos, admitindo-se probabilidade de erro de 5% (Curi 1998).

#### 4.3 RESULTADOS

Das 200 vacas componentes do lote que ingressou no confinamento, 20 vacas adoeceram e somente uma se recuperou. As vacas permaneceram confinadas, em contato com a planta tóxica, durante 8 dias seguidos, e os casos ocorreram entre quatro e nove dias após a entrada no confinamento. Oito dias após a entrada, havia 14 vacas doentes e todo o lote foi retirado da área, retornando ao pasto. As seis últimas vacas apresentaram os sinais no pasto e a que se recuperou estava entre essas. Os sinais relatados eram incoordenação motora, urina vermelho enegrecida e evolução para o decúbito esternal permanente em até 12 horas, mantendo-se alertas e com apetite nos primeiros dias da doença.

A área do confinamento consistia em um piquete de 5.000 m<sup>2</sup>, com solo arenoso e intensamente infestada por *Senna obtusifolia* (Fig.1), cuja identidade botânica foi confirmada posteriormente, como base em critérios morfológicos. A planta estava presente em grande quantidade como a única espécie invasora e se distribuía, de maneira não uniforme, por toda a área do piquete. Os funcionários da fazenda relataram que algumas vacas consumiram a planta, assim que elas foram introduzidas no confinamento. A presença de *S. obtusifolia* se restringia à área do confinamento e exemplares não foram observados invadindo a pastagem.

Após confinadas, as vacas não sofreram privação de alimentos pois a oferta de volumoso (cana triturada) acrescentado de concentrado (farelo de trigo e farelo de soja) foi garantida em cocho com extensão suficiente para evitar competição pelo espaço (40 cm lineares/cabeça). Os motivos para a ingestão da planta invasora não foram esclarecidos completamente. Seria possível suspeitar que algumas vacas sem experiência prévia em

sistema de confinamento tenham deixado de se aproximar do cocho e devido à fome, ingerido maior quantidade da planta disponível, o suficiente para intoxicarem-se.

Durante a visita à propriedade foram encontradas 15 vacas doentes e duas vacas mortas no confinamento. No pasto havia uma vaca doente, que não foi examinada, e outra se recuperando. As vacas examinadas apresentavam três a cinco dias de evolução. Em uma das vacas que morreram naturalmente a evolução durou 8 dias. A doença foi caracterizada por fraqueza muscular seguida por decúbito permanente. Nove vacas apresentavam-se em decúbito esternal, alertas e mantinham ingestão de água e alimentos (Fig.1). Cinco vacas estavam em decúbito lateral e deprimidas (Fig.1). A única vaca deprimida que ainda mantinha o decúbito esternal adotava a posição de auto auscultação com a cabeça voltada para o flanco. A alteração do comportamento não estava relacionada com o tempo de evolução. Cinco das seis vacas deprimidas estavam doentes há quatro dias e a outra há cinco dias. A vaca que ficou internada teve a sua evolução acompanhada até o nono dia e permaneceu em decúbito esternal com quadro estacionário mantendo-se alerta e ingerindo alimentos e água. Era incapaz de sustentar o próprio peso quando erguida artificialmente.

Na avaliação das funções vitais, quatro apresentaram bradicardia ( $46,0 \pm 6,9$  bpm), cinco apresentaram taquicardia ( $102,4 \pm 16,4$  bpm) e os outros sete animais tinham a frequência cardíaca normal ( $66,8 \pm 6,4$  bpm). Alteração do ritmo cardíaco foi observada em seis vacas. A frequência respiratória estava dentro do intervalo fisiológico ( $27,0 \pm 7,1$  mpm). Oito vacas apresentaram motilidade ruminal diminuída ( $2,1 \pm 1,0$  MR/5 min) e as outras exibiam atonia ruminal. Sete vacas estavam hipotérmicas ( $37,2 \pm 0,7^\circ\text{C}$ ) e as outras nove apresentavam-se normotérmicas ( $38,5 \pm 0,3^\circ\text{C}$ ). Cinco das sete vacas hipotérmicas eram também deprimidas.

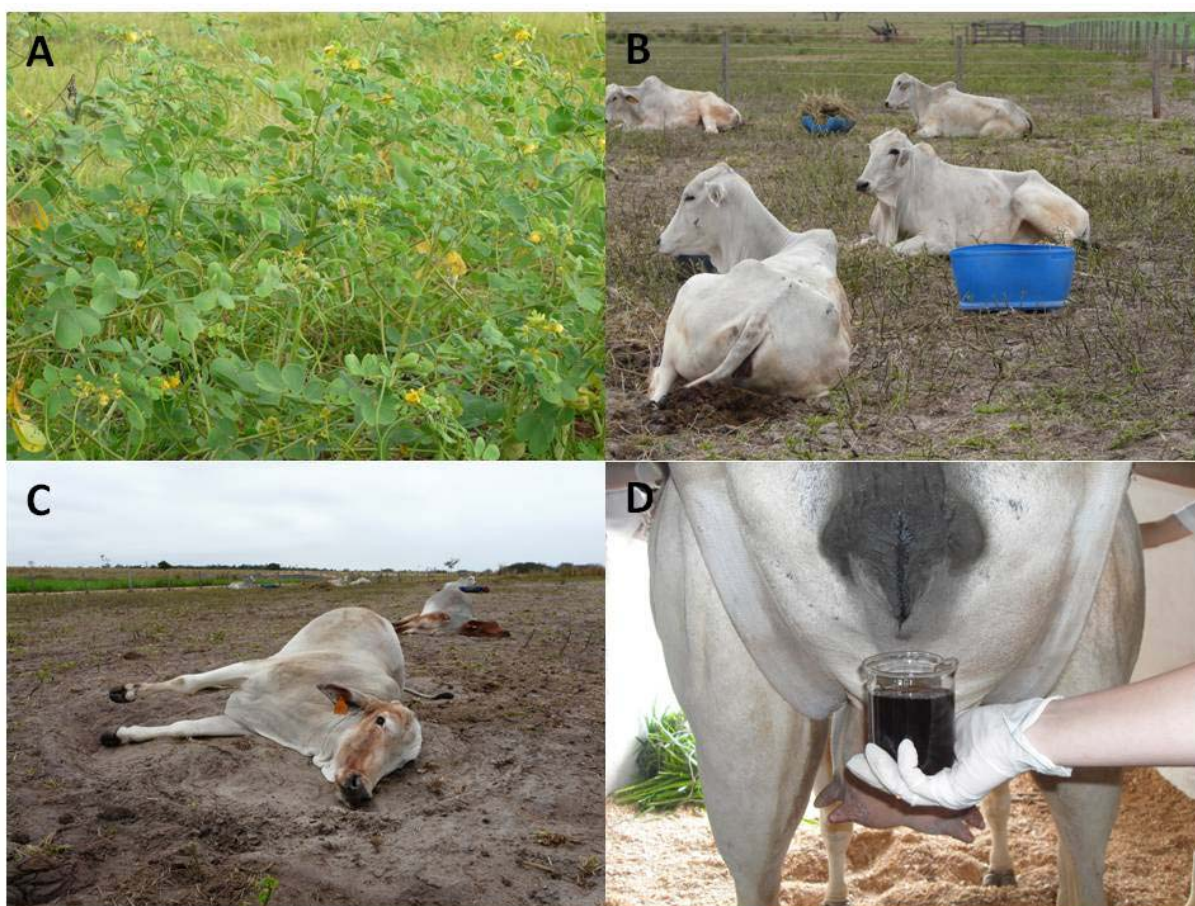
O tônus da cauda e o tônus da língua eram diminuídos em dez e três vacas, respectivamente. Apenas dois animais apresentavam tremores musculares na região do pescoço e nos membros posteriores. As mucosas estavam congestionadas em sete animais. Quatorze bovinos tinham as fezes ressecadas e os outros dois apresentavam diarreia com fezes enegrecidas. Seis vacas apresentavam mioglobínúria eliminando urina com coloração vermelho enegrecida e quatro dessas eram também deprimidas. A vaca que permaneceu internada sob observação eliminou urina escura durante toda a evolução de sua doença (Fig.1).

Não foram observadas alterações no eritrograma (Quadro 1). Metade das vacas exibia leucopenia, três apresentavam inversão na relação linfócito:neutrófilo, duas estavam com leucocitose por neutrofilia, uma com leucocitose por linfocitose e duas não

tinham alterações no leucograma. As concentrações de fibrinogênio e da proteína plasmática total estavam aumentadas em quatorze e treze dos animais examinados, respectivamente.

As vacas intoxicadas não exibiam qualquer alteração no líquido. As concentrações de proteína e de glicose, e a densidade foram, respectivamente,  $32,04 \pm 9,04$  mg/dL,  $64,66 \pm 10,61$  mg/dL e  $1006,18 \pm 0,60$ . A contagem de células nucleadas resultou em  $2,0 \pm 1,4$  leucócitos/mm<sup>3</sup>. Havia predomínio de células mononucleares.

**Fig.1** – *Senna obtusifolia*: planta subarborescente, perene, que possui flores de coloração amarelada e vagem cilíndrica e recurvada (A). Vacas intoxicadas por *S. obtusifolia* em decúbito esternal permanente e alertas (B) ou em decúbito lateral permanente e deprimidas (C). A hemoglobínúria foi relatada como manifestação comum nas vacas acometidas (D).



Alterações extremamente significativas foram observadas para algumas variáveis bioquímicas no soro sanguíneo das vacas intoxicadas (Quadro 2). As atividades das enzimas CK e AST estavam muito acima dos intervalos de referência em todos os animais examinados. Considerando-se o limite superior fisiológico, a atividade da CK era 47 a 83 vezes maior e a atividade da AST apresentava-se 11 a 26 vezes maior. As concentrações de ureia estavam aumentadas na maioria das vacas alertas (8/10) e deprimidas (5/6). Porém as de

creatinina só estavam elevadas em cinco vacas (três alertas e duas deprimidas). Dez vacas apresentavam a concentração de albumina ligeiramente diminuída (seis alertas e quatro deprimidas). Não houve diferença para essas variáveis entre as vacas que se apresentavam alertas ou deprimidas.

**Quadro 1** – Variáveis do hemograma de 16 vacas espontaneamente intoxicadas por *Senna obtusifolia*

Variáveis	s	Md	P <sub>25</sub>	P <sub>75</sub>	Valores de referência	
He (x 10 <sup>6</sup> /μl)	7,05	0,77	7,14	6,48	7,47	6,0 – 11,6 <sup>1</sup>
Hb (g/dL)	14,26	1,48	14,20	13,33	15,40	8,5 – 16,5 <sup>1</sup>
VG (%)	38,31	3,66	39,50	35,30	40,38	27 – 48 <sup>1</sup>
VCM (FL)	54,58	2,20	54,75	53,55	56,20	30,5 – 55,5 <sup>1</sup>
HCM (PG)	20,26	1,52	20,75	19,15	21,35	9,7 – 19,0 <sup>1</sup>
CHCM (%)	37,03	2,16	37,85	34,65	39,00	28,0 – 38,0 <sup>1</sup>
Leucócitos (x 10 <sup>3</sup> /μL)	8,06	4,58	6,05	4,88	10,07	6,2 – 12,2 <sup>2</sup>
Segmentados (x 10 <sup>3</sup> /μL)	4,58	4,22	3,18	1,58	7,60	1,3 – 3,4 <sup>2</sup>
Linfócitos (x 10 <sup>3</sup> /μL)	3,35	3,20	2,37	1,70	3,58	3,3 – 8,0 <sup>2</sup>
Monócitos (x 10 <sup>3</sup> /μL)	0,09	0,09	0,06	0,01	0,12	0,0 – 0,5 <sup>2</sup>
Fibrinogênio (mg/dL)	1268,75	359,11	1200,00	1000,00	1600,00	300 – 700 <sup>3</sup>
PPT (g/dL)	8,28	0,40	8,30	8,00	8,45	6,6 – 7,8 <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ayres et al. (2001)

<sup>2</sup> Fagliari et al. (1998)

<sup>3</sup> Radostits et al. (2007)

A atividade da enzima GGT estava aumentada em quinze animais. Seu valor estava dentro da normalidade em apenas uma vaca, a qual permanecia alerta. A atividade da FA e as concentrações de BT e de BD estavam acima dos valores fisiológicos nos animais deprimidos e em algumas vacas que se mantiveram alertas. A concentração da BI, ao contrário, estava aumentada em apenas três das vacas examinadas. Comparadas às vacas que se apresentavam alertas, as deprimidas possuíam valores mais altos de GGT, FA, BT e BD (p<0,05).

Os achados de necropsia foram semelhantes nos quatro animais avaliados. As principais lesões macroscópicas foram áreas pálidas assimétricas em forma de estrias ou manchas nos músculos supraespinhoso, tríceps braquial, deltoide, infraespinhoso, longuíssimo dorsal, ileopsoas, semimembranoso, semitendinoso, glúteo, vasto lateral, vasto medial, vasto intermédio e reto femoral (Fig.2). As lesões musculares variavam de discretas a acentuadas na

sua intensidade e não possuíam simetria bilateral. Havia áreas de edema entre alguns grupos musculares e no tecido subcutâneo. Em três vacas observou-se o fígado com coloração não homogênea (caracterizada pela presença de manchas pálidas), com superfície irregular e com evidenciação do padrão lobular. Ao corte observaram-se áreas pálidas entremeadas com áreas de coloração normal (Fig.2). Essas três vacas tinham também icterícia. Lesão discreta no miocárdio em forma de estrias branco-amareladas foi observada em apenas um dos animais necropsiados. Não havia alterações nos demais órgãos.

**Quadro 2** – Variáveis bioquímicas no soro sanguíneo das vacas espontaneamente intoxicadas por *Senna obtusifolia* que se apresentavam alertas (n=10) ou deprimidas (n=6)

Variáveis	Depressão	± s	Intervalo de variação fisiológica
CK (UI/L)	não	18.910,00 <sup>a</sup> ± 3.850,02	35 – 280 <sup>1</sup>
sim		16.490,00 <sup>a</sup> ± 3.127,65	
AST (UI/L)	não	1.450,30 <sup>a</sup> ± 349,45	32 – 71 <sup>2</sup>
sim		1.557,00 <sup>a</sup> ± 217,17	
GGT (UI/L)	não	71,73 <sup>a</sup> ± 23,46	3,7 – 31,3 <sup>2</sup>
sim		139,08 <sup>b</sup> ± 44,11	
FA (UI/L)	não	107,10 <sup>a</sup> ± 36,96	33 – 100 <sup>2</sup>
sim		207,28 <sup>b</sup> ± 119,00	
BT (mg/dL)	não	0,61 <sup>a</sup> ± 0,50	0,32 – 0,74 <sup>3</sup>
sim		1,40 <sup>b</sup> ± 0,81	
BD (mg/dL)	não	0,24 <sup>a</sup> ± 0,19	0,01 – 0,34 <sup>3</sup>
sim		0,83 <sup>b</sup> ± 0,74	
BI (mg/dL)	não	0,36 <sup>a</sup> ± 0,45	0,16 – 0,67 <sup>3</sup>
sim		0,57 <sup>a</sup> ± 0,42	
Ureia (mg/dL)	não	87,41 <sup>a</sup> ± 71,07	5,8 – 35,9 <sup>2</sup>
sim		126,35 <sup>a</sup> ± 66,68	
Creatinina (mg/dL)	não	2,34 <sup>a</sup> ± 1,82	1,0 – 2,7 <sup>2</sup>
sim		2,56 <sup>a</sup> ± 1,23	
PT (g/dL)	não	6,82 <sup>a</sup> ± 0,56	6,5 – 8,6 <sup>2</sup>
sim		6,75 <sup>a</sup> ± 0,40	
Albumina (g/dL)	não	2,51 <sup>a</sup> ± 0,28	2,7 – 4,3 <sup>2</sup>
sim		2,60 <sup>a</sup> ± 0,35	
Globulina (g/dL)	não	4,31 <sup>a</sup> ± 0,52	3,0 – 5,0 <sup>2</sup>

<sup>a, b</sup> letras diferentes indicam diferença entre os grupos (p<0,05)

<sup>1</sup> Radostits et al. (2007)

<sup>2</sup> Fagliari et al. (1998)

<sup>3</sup> Barros Filho (1995)

Ao exame histopatológico observou-se, nos quatro animais, necrose segmentar multifocal da musculatura esquelética com infiltrado mononuclear, ruptura de fibras musculares, perda das fibras transversais, degeneração flocular, áreas de hialinização e edema intersticial, caracterizando um quadro de miopatia degenerativa (Fig.2). No fígado das três vacas que apresentavam lesão macroscópica e exibiam depressão verificou-se necrose paracentral multifocal, desorganização da estrutura trabecular, congestão sinusoidal e megalocitose de hepatócitos (Fig.2). Foram encontradas lesões renais em apenas um dos animais necropsiados consistindo em degeneração epitelial tubular, hemorragia, congestão medular, infiltrado mononuclear no córtex renal e material amorfo eosinofílico no lúmen tubular. Edema perivascular, congestão e hemorragia perivascular foram encontradas no tálamo de unicamente uma das vacas necropsiadas, a qual manifestava depressão. Na única vaca alerta que foi necropsiada observou-se, além das lesões na musculatura esquelética, necrose segmentar na musculatura cardíaca em região subendocárdica.

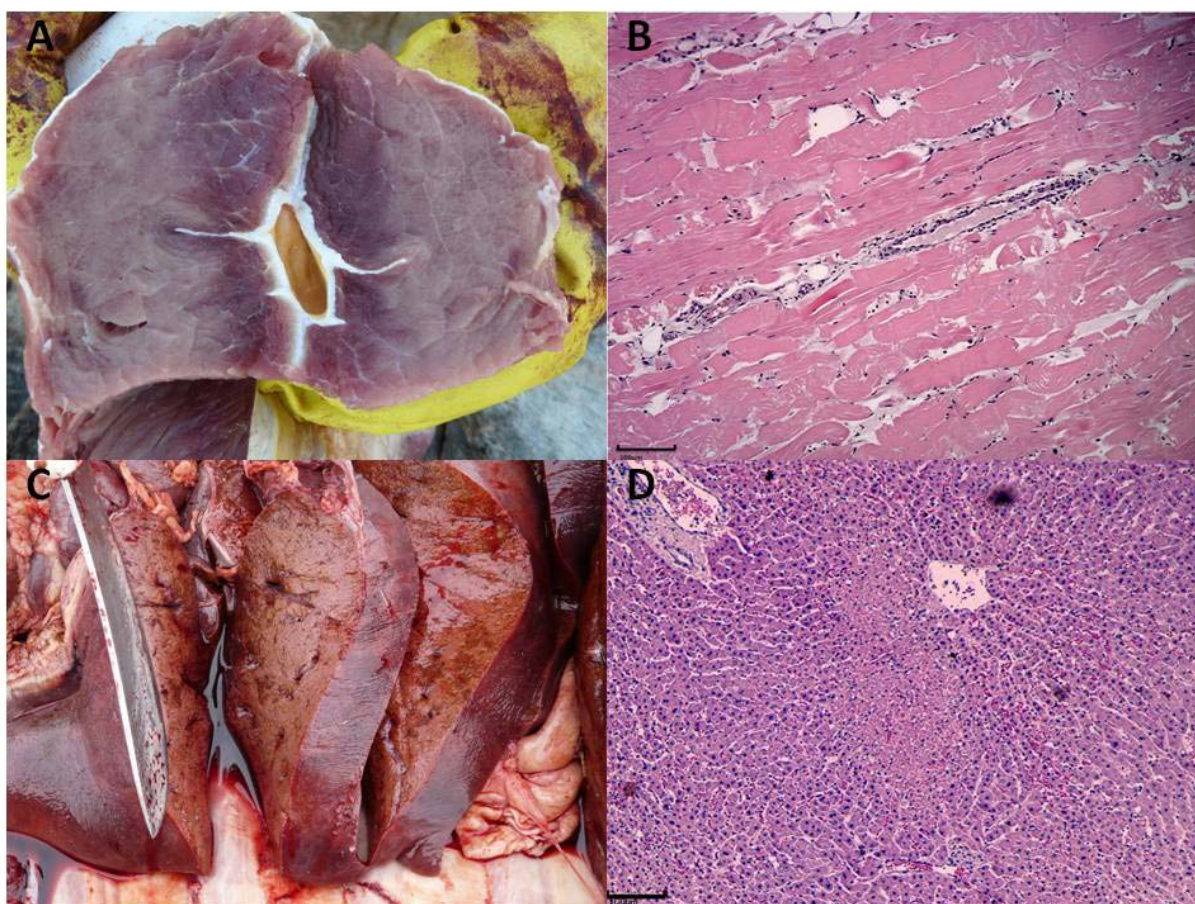
#### 4.4 DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

As evidências epidemiológicas, clínicas e patológicas indicam claramente o diagnóstico de intoxicação espontânea por *S. obtusifolia*. Apesar das poucas informações disponíveis na literatura, as semelhanças com as observações anteriores de casos naturais ou experimentais dessa intoxicação em bovinos (Nicholson et al. 1977, McCormack & Neisler 1980, Froehlich 2010) são incontestáveis. Merecem destaque também as semelhanças, em vários aspectos, entre essa intoxicação e a causada por *S. occidentalis* cujas descrições são mais numerosas (Barros et al. 1990, 1999, Raffi et al. 2003, Carmo et al. 2011, Takeuti et al. 2011).

Os índices de morbidade, mortalidade e letalidade desse surto foram respectivamente de 10%, 9,5% e 95%, e estão de acordo com os índices encontrados por Froehlich (2010), que descreveu dois surtos de intoxicação natural por *Senna obtusifolia* em bovinos, no estado de Santa Catarina. Nesta ocasião os índices de letalidade foram 87,5% e 100%. Letalidade absoluta também foi relatada por McCormack e Neisler (1980) nos EUA. Esses resultados confirmam que a intoxicação por essa planta é quase sempre fatal. No surto acompanhado a única vaca que se recuperou apresentou fraqueza muscular menos acentuada do que as demais, tinha dificuldade leve de locomoção e não chegou a adotar o decúbito permanente. Todas as demais vacas acabaram sendo sacrificadas posteriormente. Isso reforça

a afirmação de que animais que adotam o decúbito permanente, não mais se recuperam e acabam morrendo (McCormack & Neisler 1980).

**Fig.2** –Quadro agudo de miopatia degenerativa causada pela ingestão de *Senna obtusifolia* em bovino: músculo longuíssimo dorsal mostrando área de palidez adjacente à área de coloração normal (A); músculo esquelético com necrose segmentar multifocal marcante com áreas de hialinização, HE, obj. 10x (B). Fígado com áreas mais pálidas entremeadas com áreas de coloração normal (C) e corte histológico demonstrando necrose hepática multifocal paracentral, HE (D).



Henson et al. (1965) observaram variações entre 1 e 6 dias para a evolução até a morte em casos de intoxicação espontânea pelas duas espécies de *Senna*. No surto acompanhado o período foi maior, pois alguns animais que adotaram o decúbito permaneceram alertas por um período de 5 a 9 dias, até o momento da eutanásia. Froehlich (2010) relatou que na intoxicação natural encontrou casos com evolução aguda e morte em dois dias. Outro bovino permaneceu vivo por 13 dias após adotar o decúbito permanente.

Os principais sinais clínicos observados neste surto foram fraqueza muscular, relutância ao movimento, decúbito esternal permanente, decúbito lateral permanente e mioglobulinúria. Achados semelhantes foram descritos para a intoxicação

espontânea (Nicholson et al. 1977, McCormack & Neisler 1980, Froehlich 2010) e experimental (Froehlich 2010) por essa espécie de planta. Froehlich (2010) relata que a diarreia, em vários graus de intensidade, é um achado constante nos animais intoxicados natural e experimentalmente pela *S. obtusifolia*, o que só foi notado em dois animais desse surto. No restante das vacas acometidas, ao contrário, as fezes estavam ressecadas.

A mioglobinúria, caracterizada pela cor escurecida da urina, foi detectada em 37,5% das vacas no momento em que foram examinadas. Conforme relatado pelos funcionários da propriedade que acompanharam a doença em todas as suas fases, a maioria das vacas intoxicadas apresentou esse sintoma no início da evolução. Essa manifestação também foi observada por Barros et al. (1990) em bovinos intoxicados naturalmente pela semente de *S. occidentalis*. Entretanto, o mesmo não foi constatado na intoxicação experimental. Henson et al. (1965) relataram que apenas os animais com o curso clínico mais agudo da doença apresentavam mioglobinúria e, naqueles que permaneceram em decúbito por 3 a 4 dias a urina retornou à sua cor normal. Contudo, a mioglobinúria pode persistir durante os vários dias de decúbito ou pode ser intermitente, nos casos de intoxicação natural por *S. occidentalis* (Pierce & O'Hara 1967). A vaca que permaneceu internada sob observação apresentou mioglobinúria durante os nove dias seguidos da sua evolução (Fig.1). A mioglobinúria é consequência da destruição das fibras musculares e liberação da mioglobina na corrente sanguínea, que posteriormente é eliminada na urina (Cardinet 1997).

As alterações leucocitárias das vacas intoxicadas foram variáveis. Alterações no leucograma não foram observadas em bovinos intoxicados pelas duas espécies de *Senna* (Henson et al. 1965). Nas intoxicações por *S. occidentalis* já foram detectados inversão na relação linfócitos:segmentados (Schmitz & Denton 1977) e leucocitose leve na fase final da doença, com presença de neutrófilos bastonetes que permaneceram até a morte dos animais (Rogers et al. 1979). O conjunto de resultados indica que o hemograma não tem utilidade diagnóstica nos casos de intoxicação por *Senna* em bovinos. Por outro lado, todas as vacas intoxicadas exibiam hiperfibrinogenemia, o que está de acordo com relato anterior (Schmitz & Denton 1977), e indica a presença de processo inflamatório agudo (Jones & Allison 2007).

As atividades aumentadas das enzimas CK e AST foram achados constantes em intoxicações naturais por *S. obtusifolia* (Nicholson et al. 1977, McCormack & Neisler 1980) e naturais ou experimentais por *S. occidentalis* (Schmitz & Denton 1977, Rogers et al. 1979, Barros et al. 1990, Carmo et al. 2011, Takeuti et al. 2011), comprovando a sua relevância para o diagnóstico. O aumento da atividade da enzima CK no soro é um indicativo

de lesão muscular, embora não indique a origem desta lesão. As fibras da musculatura esquelética e cardíaca e o tecido nervoso são ricos nesta enzima. Assim, processos inflamatórios, degenerativos ou necróticos nestes locais rompem estas células de tal maneira que as enzimas são liberadas no fluido extracelular (Cardinet 1997, Russell & Roussel 2007). O aumento da atividade da enzima AST não é um achado específico para lesões musculares. Ela também está presente nos hepatócitos e em outras células, como nos eritrócitos (Russell & Roussel 2007). O aumento da atividade da CK ocorre a partir de 6 horas após o início da lesão muscular. O aumento da AST é mais tardio e notado a partir de 24 horas (Cardinet 1997).

A presença de hepatopatia nas vacas intoxicadas foi indicada pelas elevações da atividade da GGT e da FA (Tennant, 1997). Em comparação às vacas alertas, as deprimidas apresentavam um aumento das atividades dessas enzimas mais acentuado ( $p < 0,05$ ), assim como hiperbilirrubinemia leve devido ao aumento da concentração da bilirrubina conjugada. Esses resultados indicam que a disfunção hepática fosse mais leve nas vacas alertas e que depressão fosse secundária à disfunção mais grave do órgão. A icterícia foi anteriormente observada por Dollahite e Henson (1965) em bovinos intoxicados experimentalmente por *S. occidentalis*. Nessa mesma condição, Rogers et al. (1979), entretanto, não encontraram alteração nos valores da FA, da GGT e da bilirrubina. A FA está presente na maioria dos tecidos, mas no fígado, ossos, rins e intestinos sua concentração é maior (Tennant 1997). Sua eficiência diagnóstica para lesões hepáticas somente pode ser concluída quando analisada conjuntamente a outros exames de perfil hepático, como a GGT e a AST (Russell & Roussel 2007). A atividade da GGT é alta nos rins e no fígado, contudo o aumento de sua atividade no soro tem valor diagnóstico específico para lesões hepáticas, uma vez que a enzima de origem renal é excretada na urina (Tennant 1997). A GGT está presente em grande quantidade na membrana das células dos canalículos biliares e dos hepatócitos. O aumento conjunto das atividades da FA e da GGT indica colestase intra e extra-hepática ou proliferação de ductos biliares (Tennant 1997, Russell & Roussel 2007).

Distintamente do relato de Nicholson et al. (1977) em bovinos intoxicados naturalmente por *S. obtusifolia*, 12 das 16 vacas estudadas apresentavam concentração sérica de ureia elevada. A creatinina, por outro lado, só estava aumentada em poucas vacas (5/16) refutando a hipótese de nefropatia na maior parte desses animais. A concentração da creatinina pode se elevar quando existe lesão muscular, por ser um produto da degradação da creatina (Finco 1997). Apesar disso, na maioria das vacas intoxicadas a creatinina manteve-se próxima ao limite superior fisiológico. As cinco vacas que tinham creatinina elevada apresentavam também as concentrações mais altas de ureia. Duas delas eram deprimidas e

três estavam alertas. Nessas vacas seria coerente admitir as hipóteses de azotemia renal ou pré-renal, secundária à desidratação (Russell & Roussel 2007). De fato, uma das duas vacas azotêmicas deprimidas foi necropsiada e não exibia alterações nos rins. O aumento da ureia não acompanhado por elevação da creatinina foi observado em sete vacas ( $85,4 \pm 44,3$  mg/dL). A elevação poderia ser explicada pelo catabolismo protéico aumentado consequente à baixa ingestão de alimentos (Finco 1997).

A causa da hipoalbuminemia leve observada nas vacas intoxicadas permanece indefinida. A sua síntese ocorre no fígado, mas a diminuição na síntese seria esperada somente na hepatopatia crônica (Kaneko 1997), o que não era o caso das vacas estudadas. As perdas intestinais dessa proteína costumam ser acompanhadas por diarreia e as urinárias acontecem na doença renal (Russell & Roussel 2007). Essas condições não estavam presentes na maioria das vacas examinadas.

As principais lesões encontradas nos quatro bovinos necropsiados neste surto foram lesões na musculatura esquelética, dos membros posteriores e anteriores, que correspondiam a áreas pálidas assimétricas em forma de estrias ou manchas. Histologicamente estas áreas correspondiam a degeneração e necrose segmentar multifocal, com infiltrado mononuclear, necrose hialina com perda das estriações e necrose flocular. Os resultados são condizentes com os relatos anteriores de intoxicação por *S. obtusifolia* (Nicholson et al. 1977, McCormack & Neisler 1980, Froehlich 2010) e são semelhantes às lesões encontradas na intoxicação natural e experimental por *S. occidentalis* (Dollahite & Henson 1965, Henson & Dollahite 1966, Mercer et al. 1967, Barros et al. 1990, 1999, Raffi et al. 2003, Carmo et al. 2011, Takeuti et al. 2011). Apesar de o padrão de lesão ser o mesmo nas intoxicações pelas duas espécies de *Senna*, algumas evidências histológicas mais específicas como a degeneração discóide (Barros et al. 1990) e a regeneração celular, caracterizada pelo aparecimento de miotubos (Barros et al. 1990; Barros et al. 1999; Carmo et al. 2011), não foram encontradas nas vacas intoxicadas por *S. obtusifolia*.

Segundo Barros (2011), a necrose da fibra dos músculos esqueléticos é, na sua maioria, de forma segmentar, ou seja, afeta apenas um segmento da fibra. A lesão inicial é a degeneração hialina, isto é, a célula muscular torna-se eosinofílica, amorfa e homogênea, sem as estrias transversais. A lesão progride para a degeneração flocular ou granular, ou seja, a fibra separa-se da membrana basal e fragmenta-se. Em 24 a 48 horas após o início da lesão, já aparece o infiltrado inflamatório, visando a fagocitar os restos necróticos das miofibras. Após os macrófagos terem fagocitado todos os debris sarcoplasmáticos, as células satélites transformadas em mioblastos arranjam-se em fileiras, unindo-se umas às outras, e produzindo

os miotubos. Estes, por sua vez, enviam processos citoplasmáticos em ambos os sentidos e se fundem. A miofibrila que está em regeneração é basofílica, mais estreita, não possui estrias transversais e tem seu núcleo centralizado. Nas vacas examinadas, as fases mais tardias do processo caracterizando a regeneração celular não estavam presentes, até mesmo na vaca que foi necropsiada com a evolução mais prolongada, de nove dias.

As lesões no miocárdio são pouco frequentes nas intoxicações naturais por *S. obtusifolia* (McCormack & Neisler 1980) e *S. occidentalis* (Barros et al. 1999, Carmo et al. 2011). Nos casos descritos, os principais achados foram vacuolização moderada das células musculares cardíacas e fibrose focal (McCormack & Neisler 1980, Barros et al. 1999, Carmo et al. 2011). No entanto, em intoxicações experimentais, alterações como pequenos vacúolos entre as miofibrilas com diferentes intensidades (Barros et al. 1990) e áreas de necrose do miocárdio principalmente no ventrículo esquerdo (Mercer et al. 1967), foram observadas. Além disso, uma pesquisa realizada *in vitro* expondo o tecido muscular cardíaco de bovino ao extrato de *S. obtusifolia* confirmou que ocorre lesão na mitocôndria (Lewis & Shibamoto 1989). Nesse relato, apenas um animal necropsiado apresentou a lesão cardíaca. Foi necropsiado com nove dias de evolução e não apresentava alteração na frequência e no ritmo cardíacos.

As lesões renais encontradas em apenas uma das vacas estão de acordo com os achados de outros autores os quais afirmam que as lesões nesse órgão não são os principais achados nas intoxicações por *S. occidentalis* (Barros et al. 1999, Raffi et al. 2003, Carmo et al. 2011, Takeuti et al. 2011).

Embora o principal problema dos animais desse surto fosse a miopatia degenerativa aguda, três dos quatro animais necropsiados tinham também hepatopatia grave. O efeito hepatotóxico da *S. obtusifolia* já foi descrito por Froehlich (2010), e um bovino que recebeu a dose de 10g/kg da *S. obtusifolia* por seis dias morreu devido à insuficiência hepática aguda. Lesões hepáticas degenerativas causadas pela intoxicação por *S. occidentalis* em bovinos foram descritas pela maioria dos autores (Dollahite & Henson 1965, Henson & Dollahite 1966, Mercer et al. 1967, Rogers et al. 1979, Barros et al. 1990, Takeuti et al. 2011). O'Hara et al. (1969) atribuíram, originalmente, a lesão hepática nas intoxicações por *S. occidentalis* à insuficiência cardíaca congestiva, provocada por lesão no miocárdio. Com base em todas as evidências mais recentes, essa sugestão deve ser refutada, sendo mais coerente admitir que as duas espécies de *Senna* possuam princípios hepatotóxicos que produzem efeitos diretos sob o órgão.

Com base nas evidências de necrose hepatocelular multifocal e nas elevações das atividades de GGT, FA, BT e BD, pode-se admitir que as vacas deprimidas apresentassem encefalopatia hepática. Uma dessas vacas apresentava edema perivascular no tálamo. A encefalopatia hepática é uma disfunção do cérebro secundária à disfunção hepática (Rothuizen 2009). Pode ocorrer devido à insuficiência hepática aguda, crônica ou relacionada à derivação portossistêmica (Márquez-Aguirre et al. 2010). Nos bovinos, as principais causas de encefalopatia hepática são a insuficiência hepática aguda e a crônica. É evidente quando há comprometimento de 75% do parênquima hepático (Tennant 1997, Santos et al. 2008). Hooper et al. (1974) encontraram alta correlação entre a hiperamonemia, nas últimas horas antes da morte, e a presença de degeneração esponjosa no cérebro de ovinos intoxicados pelo alcalóide pirrolizidínico lasiocarpina. Os níveis de glutamina no líquido também estavam aumentados nos animais com degeneração esponjosa.

Os sinais clínicos na encefalopatia hepática resultam do acúmulo de substâncias como amônia, ácidos graxos de cadeias curtas, mercaptanos, aminoácidos aromáticos, assim como, do aumento na concentração do neurotransmissor glutamina, na corrente sanguínea, no líquido cefalorraquidiano e no encéfalo (Santos et al. 2008). No cérebro, a amônia é normalmente biotransformada dentro dos astrócitos e eliminada pela amidação do glutamato, que é um importante neurotransmissor excitatório. O glutamato chega aos receptores pós-sinápticos e é convertido nos astrócitos em glutamina pela enzima glutamina sintetase. O aumento da glutamina nos astrócitos favorece a formação de edema celular. Portanto, a amônia tem um papel central na patogênese da encefalopatia hepática, e seus efeitos alteram a concentração de alguns neurotransmissores causando alteração de permeabilidade na barreira hematoencefálica, assim como, alterações bioquímicas e edema nos astrócitos (Jalan et al. 2003).

No diagnóstico diferencial devem ser incluídas a intoxicação por *S. occidentalis* (Barros et al. 1990, 1999, Carmo et al. 2011), a doença do músculo branco (Barros et al. 1988), a intoxicação por antibióticos ionóforos (Barros 2007), e o botulismo (Lisbôa et al. 1996). Levando-se em conta os sinais clínicos de depressão associados à lesão hepática, deve-se estabelecer o diagnóstico diferencial com intoxicações por outras plantas hepatotóxicas e outras doenças que causem encefalopatia, como a raiva (Barros et al. 2006). Não há tratamento eficaz para animais intoxicados por *S. obtusifolia* (Nicholson et al. 1977).

Em comparação ao grande número de informações disponíveis sobre intoxicação por *S. occidentalis*, há poucos relatos de intoxicação por *S. obtusifolia* (Nicholson et al. 1977, McCormack & Neisler 1980, Froehlich 2010), e o surto apresentado é o segundo

registro científico do problema no Brasil. Os dados epidemiológicos, clínicos e patológicos são similares com os já bem conhecidos na intoxicação por *S. occidentalis*. A miopatia tóxica degenerativa é a lesão mais importante e a fraqueza muscular resultante determina o aparecimento de dificuldade de locomoção e adoção do decúbito permanente. A doença é quase sempre fatal. Apesar da *S. obtusifolia* ser principalmente miotóxica, os resultados desse surto demonstraram que a planta também pode causar necrose hepatocelular e determinar encefalopatia hepática em alguns bovinos intoxicados.

#### 4.5 REFERÊNCIAS

- Ayres M.C.C.; Birgel E.H.; D'Angelino J.L. & Benesi F.J. 2001. Avaliação da influência de fatores relacionados ao sexo sobre a variabilidade do eritrograma de zebuínos (*Bos indicus*, Linnaeus, 1758) da raça Nelore, criados no estado de São Paulo. Rev. Bras. Saúde Prod. An. 1(2):31-36.
- Barros C.S.L. 2007. Intoxicação por antibióticos ionóforos, p.45-50. In: Riet-Correa F.; Schild A.L.; Lemos R.A.A. & Borges J.R.J. Doenças de Ruminantes e Equídeos. 3rd ed. Pallotti, Santa Maria.
- Barros C.S.L. 2011. Sistema Muscular, p.697-746. In: Santos R.L. & Alessi A.C. Patologia Veterinária. Roca, São Paulo.
- Barros C.S.L.; Barros S.S.; Santos M.N. & Metzdorf, L.L. 1988. Miopatia nutricional em bovinos no Rio Grande do Sul. Pesq. Vet. Bras. 8(3/4):51-55.
- Barros C.S.L.; Ilha M.R.S.; Bezerra Junior P.S.; Langohr I.M. & Kommers G.D. 1999. Intoxicação por *Senna occidentalis* (Leg. Caesalpinoideae) em bovinos em pastoreio. Pesq. Vet. Bras. 19(2):68-70.
- Barros C.S.L.; Pilati C.; Andujar M.B.; Graça D.L.; Irigoyen, L.F.; Lopes S.T. & Santos C.F. 1990. Intoxicação por *Cassia occidentalis* (Leg. Caes.) em bovinos. Pesq. Vet. Bras. 10(3/4):47-58.
- Barros C.S.L.; Driemeier D.; Dutra I.S. & Lemos R.A.A. 2006. Doenças do sistema nervoso de bovinos no Brasil. Vallée, Minas Gerais, 207p.
- Barros Filho I.R. 1995. Contribuição ao estudo da bioquímica clínica em zebuínos da raça Nelore (*Bos indicus*, Linnaeus 1758) criados no Estado de São Paulo. Dissertação de Mestrado em Clínica Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, 132p.
- Cardinet G.H. III. 1997. Skeletal muscle function, p.407-440. In: Kaneko J.J.; Harvey J.W. & Bruss M.L. Clinical Biochemistry of Domestic Animals. 5<sup>th</sup> ed. Academic Press, San Diego.

- Carmo P.M.S.; Irigoyen L.F.; Lucena R.B.; Figuera R.A.; Komers G.D. & Barros C.L.S. 2011. Spontaneous coffee *Senna* poisoning in cattle: Report on 16 outbreaks. *Pesq. Vet. Bras.* 31(2):139-146.
- Curi P.R. 1998. Delineamentos experimentais: análise de variância, p.198-211. In: *Ibid.* (Ed.), *Metodologia e Análise da Pesquisa em Ciência Biológica*. 2ª ed. Tipomic, Botucatu.
- Fagliari J.J.; Santana A.E.; Marchió W.; Campos Filho E. & Curi P.R. 1998. Constituintes sanguíneos de vacas das raças Nelore (*Bos indicus*) e Holandesa (*Bos taurus*) e de bubalinas (*Bubalus bubalis*) da raça Murrah durante a gestação, no dia do parto e no puerpério. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 50(3):273-282.
- Finco D.R. 1997. Kidney function, p.441-484. In: Kaneko J.J.; Harvey J.W. & Bruss M.L. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 5<sup>th</sup> ed. Academic Press, San Diego.
- Froehlich D.L. 2010. Intoxicação espontânea e experimental por folhas e vagens da planta *Senna obtusifolia* (leguminosae) em bovinos. Dissertação de Mestrado em Ciência Animal, Universidade do Estado de Santa Catarina, Lages, SC, 38p.
- Henson J.B.; Dollahite J.W.; Bridges C.H. & Rao R.R. 1965. Myodegeneration in cattle grazing cassia species. *JAVMA*. 147(2):142-145.
- Hooper P.T.; Best S.M. & Murray D.R. 1974. Hyperammonaemia and spongy degeneration of the brain in sheep affected with hepatic necrosis. *Res. Vet. Sci.* 16:216-222.
- Jain N.C. 1993. *Shalm's veterinary hematology*. 4<sup>th</sup> ed. Lea & Febiger, Philadelphia. 1220p.
- Jalan R.; Shawcross D. & Davies N. 2003. The molecular pathogenesis of hepatic encephalopathy. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 35:1175-1181.
- Jones M.L. & Allison R.W. 2007. Evaluation of the ruminant complete blood cell count. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. 23(3):377-402.
- Kaneko J.J. & Smith R. 1967. The estimation of plasma fibrinogen and its clinical significance in the dog. *The California Veterinarian*. 21(3):21-24.
- Kaneko J.J. 1997. Serum proteins and the dysproteinemias. p.117-138. In: Kaneko J.J.; Harvey J.W. & Bruss M.L. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 5<sup>th</sup> ed. Academic Press, San Diego.
- Lewis D.C. & Shibamoto T. 1989. Effects of *Cassia obtusifolia* (sicklepod) extracts and anthraquinones on muscle mitochondrial function. *Toxicon*. 27(5):519-529.
- Lisbôa J.A.N.; Kuchenbuck M.R.G.; Dutra I.S.; Gonçalves R.C.; Almeida C.T. & Barros Filho I.R. 1996. Epidemiologia e quadro clínico do botulismo epizootico dos bovinos no estado de São Paulo. *Pesq. Vet. Bras.* 16:67-74.
- Lorenzi H. 1991. *Plantas daninhas do Brasil: terrestres, aquáticas, parasitas, tóxicas e medicinais*. 2ed. Plantarum, Nova Odessa. 268p.

- Márquez-Aguirre A.L.; Canales-Aguirre A.A.; Gómez-Pinedo U. & Gálvez-Gastélum F.J. 2010. Molecular aspects of hepatic encephalopathy. *Neurología*. 25(4):239-247.
- Marrero E.; Bulnes C. & Perez-Ruano M. 1998. *Cassia occidentalis* toxicosis in heifers. *Toxicology Letters*. 95(supl. 1):153.
- Mayhew I.G. 2009. Large animal neurology. 2 ed. Wiley-Blackwell, Singapore. 47-52p.
- McCormack E. & Neisler W.E. 1980. *Cassia obtusifolia* (sicklepod) toxicity in a dairy herd. *Vet. Med./Sm. Animal Clinician*. 75: 1849-1851.
- Mercer H.D.; Neal F.C.; Himes J.A. & Edds G.T. 1967. *Cassia occidentalis* toxicosis in cattle. *JAVMA*. 151(6):735-741.
- Nicholson S.S.; Thornton J.T. & Rimes A.J. 1977. Toxic myopathy in dairy cattle caused by *Cassia obtusifolia* in greenchop. *American Association of Bovine Practitioners*. 12:120.
- Pierce K.R. & O'Hara P.J. 1967. Toxic myopathy in Texas cattle. *The Southwestern Vet*. 179-184.
- Putnam M.R.; Boosinger T.; Spano J.; Wright J. & Wiggins A. 1988. Evaluation of *Cassia obtusifolia* (sicklepod) seed consumption in Holstein calves. *Vet. Hum. Toxicol*. 30(4):316-318.
- Radostits O.M., Gay C.C., Hinchcliff K.W. & Constable P.E. 2007. *Veterinary Medicine: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats*. 10th ed. W.B. Saunders, London. 2065p.
- Raffi M.B.; Sallis E.S.V.; Rech R.R.; Garmatz S.L. & Barros C.S.L. 2003. Intoxicação por *Senna occidentalis* em bovinos em pastoreio – relato de caso. *Revista da FZVA*. 10(1):131-136.
- Rogers R.J.; Gibson J. & Reichmann K.G. 1979. The toxicity of *Cassia occidentalis* for cattle. *Australian Veterinary Journal*. 55:408-412.
- Rothuizen J. 2009. Important clinical syndromes associated with liver disease. *Vet. Clin. Small. Anim*. 39:419-437.
- Russell K.E. & Roussel A.J. 2007. Evaluation of the ruminant serum chemistry profile. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. 23(3):403-426.
- 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 equinos no Brasil. *Pesq. Vet. Bras*. 28(1):1-14.
- Schmitz D.G. & Denton J.H. 1977. *Senna* bean toxicity in cattle. *The Southwestern Veterinarian*. 30(2):165-170.
- Stöber M. 1993. Sistema nervoso central. p.341-362. In: Dirksen G.; Gründer H.D. & Stöber M. *Exame clínico dos bovinos*. 3ªed Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.

Takeuti K.L.; Raymundo D.L.; Bandarra P.M.; Oliveira L.G.S.; Boabaid F.M.; Barreto L. & Driemeier D. 2011. Surto de intoxicação por *Senna occidentalis* em bovinos em pastoreio. *Acta Scientiae Veterinariae*. 39(1):954.

Tennant B.C. 1997. Hepatic function, p.327-440. In: Kaneko J.J.; Harvey J.W. & Bruss M.L. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 5<sup>th</sup> ed. Academic Press, San Diego.

## 5 ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO

### INTOXICAÇÃO ESPONTÂNEA POR *Crotalaria incana* EM BOVINOS NA REGIÃO NORTE DO PARANÁ

Spontaneous *Crotalaria incana* poisoning in cattle in the state of Paraná, Brazil

**ABSTRACT:** Plants of genus *Crotalaria* have been reported as poisonous for many species of domestic animals. The aim of this work is to report, for the first time in Brazil, an outbreak of *C. incana* poisoning. The outbreak took place in Nova América da Colina County, Northern region of Paraná state, Brazil. A herd of 231 Nelore heifers, aged between 3 and 5 years old, were grazing on pasture fully infested with *C. incana*. In a period of one month 30 animals died. The main clinical signs were typical of a hepatic encephalopathy and consisted of blindness, depression, aggressiveness, heading to death in a period of 48 hours. Gamma-glutamyltranspeptidase and alkaline phosphatase levels were increased. The main necropsy findings were liver congestion and evident lobular pattern, increased gall bladder volume, mesentery oedema near gall bladder. Histological exams showed hemorrhagic centrilobular necrosis, megalocytosis, spongiform degeneration in the central nervous system. Morbidity, mortality and lethality rates were, respectively, 13,45%, 13,45% e 100%. Epidemiological, clinical and pathological findings suggest the diagnosis of *C. incana* poisoning.

**Key words:** Pyrrolizidine alkaloid. Hepatic encephalopathy. Plant poisoning.

**RESUMO:** As plantas do gênero *Crotalaria* spp. têm sido descritas como tóxicas para várias espécies de animais domésticos. O objetivo desse trabalho é relatar, pela primeira vez no Brasil, um surto de intoxicação natural por *C. incana*. O surto aconteceu no município de Nova América da Colina, região norte do estado do Paraná, causando a morte de 30 animais de um lote de 223 novilhas para engorda, entre três e cinco anos de idade, que estavam em um piquete infestado pela *C. incana*. Os principais sinais clínicos foram característicos de um quadro de encefalopatia hepática e consistiam em cegueira, depressão e agressividade evoluindo para a morte em 48 horas. A atividade sérica das enzimas gamaglutamiltransferase e fosfatase alcalina estavam aumentadas. Os principais achados de necropsia foram congestão hepática e padrão lobular evidente, vesícula biliar aumentada e edema no mesentério próximo à vesícula biliar. Ao exame histológico observou-se necrose centrilobular hemorrágica com megalocitose e áreas com degeneração esponjosa no sistema nervoso central. Os índices de morbidade, mortalidade e letalidade foram 13,45%, 13,45% e 100%, respectivamente. As evidências epidemiológicas, clínicas e patológicas sugerem o diagnóstico de intoxicação por *C. incana*.

**Palavras-chaves:** Alcalóides pirrolizidínicos. Encefalopatia hepática. Plantas tóxicas.

#### 5.1 INTRODUÇÃO

Existem mais de 600 espécies de *Crotalaria* em diversas regiões do mundo e muitas delas são tóxicas para os animais (WILLIAMS; MOLYNEUX, 1987). A toxicidade das espécies de *Crotalaria* deve-se à presença de alcalóides pirrolizidínicos (NOBRE et al.,

2005; FLORES et al., 2009). No Brasil são descritas intoxicações naturais (NOBRE et al., 2004b, 2005; SILVA et al., 2006; RIET-CORREA et al., 2011) e experimentais (NOBRE et al., 2005; ANJOS et al., 2010) por *C. retusa* em ovinos, assim como intoxicações naturais por *C. retusa* em bovinos (NOBRE et al., 2004b, SILVA et al., 2006) e equinos (NOBRE et al., 2004b) e experimentais em equinos (NOBRE et al., 2004a). A intoxicação natural por *C. juncea* em equinos também foi descrita. (NOBRE; DAGLI; HARAGUCHI, 1994). Nos bovinos estão descritas as intoxicações naturais (LEMOS et al., 1997) e experimentais (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1982; BOGHOSSIAN et al., 2007) por *C. mucronata* e experimental por *C. anagyroides* (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1983).

Os casos de intoxicação podem ocorrer pela ingestão natural da planta quando há escassez de alimentos e grande oferta de *Crotalaria* spp. como invasora das pastagens (LEMOS et al., 1997; RIET-CORREA et al., 2011; NOBRE et al., 2005) ou pela contaminação da forragem administrada no cocho com sementes de *Crotalaria* spp. (LEMOS et al., 1997). As intoxicações em bovinos e ovinos normalmente ocorrem na forma de surtos (LEMOS et al., 1997; NOBRE et al., 2004b; RIET-CORREA et al., 2011) e, mais raramente, como casos isolados afetando um ou dois animais do rebanho (NOBRE et al., 2004b).

Os sinais clínicos nas intoxicações naturais pela *C. mucronata* em bovinos consistem em emagrecimento progressivo e dispnéia, evoluindo para a morte entre 15 e 30 dias (LEMOS et al., 1997). Os sinais clínicos relatados em bovinos intoxicados naturalmente por *C. retusa* foram fotossensibilização com duração de 30 a 90 dias, incoordenação, cegueira, edema submandibular, decúbito e morte 48 horas após o início dos sinais de encefalopatia (NOBRE et al., 2004b). Nos casos de intoxicação experimental em bovinos por *C. mucronata* os principais sinais observados foram inapetência, taquicardia, taquipnéia, hipotonia ruminal e alguns animais apresentaram sinais de distúrbio neurológico (BOGHOSSIAN et al., 2007). Na intoxicação induzida por *C. anagyroides* observaram-se anorexia e emagrecimento progressivo, excitação ou depressão com duração de 9 a 35 dias de evolução até a morte (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1983).

As principais lesões histológicas encontradas nas intoxicações por *Crotalaria* spp. são necrose hepática centrolobular, fibrose hepática e megalocitose podendo se apresentar como um processo de insuficiência hepática aguda (BOGHOSSIAN et al., 2007) ou se caracterizar como um processo de hepatopatia crônica (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1983; LEMOS et al., 1997; NOBRE et al., 2004b). No caso da *C. mucronata* observou-se, adicionalmente, espessamento difuso das paredes alveolares e das pequenas arteríolas

pulmonares (LEMOS et al., 1997; BOGHOSSIAN et al., 2007), assim como fibrose periarteriolar (BOGHOSSIAN et al., 2007).

A *C. incana* (Figura 1) é uma planta anual, subarborescente ou herbácea, ereta, ramificada, com caules alvo-pubescentes, medindo entre 50 e 120 cm de altura, com reprodução por sementes. Possui folhas alternadas, compostas trifolioladas, com pecíolo pubescente. Os folíolos são obovados com ápice mucronado, glabros na face ventral e pubescentes na dorsal. A sua inflorescência é axilar em racemos de flores amarelo-claras, medindo 10 a 20 cm de comprimento. Seu fruto é uma vagem oblonga, inflada, tomentoso-pubescente de 35 a 40 mm de comprimento (LORENZI, 1991).

Há poucas informações na literatura brasileira sobre intoxicações naturais em bovinos por *Crotalaria* spp. Não existem relatos na literatura de intoxicações em bovinos ou outras espécies de animais domésticos pela *C. incana*. Há apenas uma sugestão de que essa planta tenha causado surtos de intoxicações em bovinos em Cuba (MARRERO et al., 2004). O objetivo deste relato é descrever os aspectos epidemiológicos, clínicos e patológicos de um surto de intoxicação aguda em bovinos por *C. incana*, no estado do Paraná, sul do Brasil.

**Figura 1** – Aspectos morfológicos da *Crotalaria incana* observada no município de Nova América da Colina, com destaque para as inflorescência (A) e vagens oblongas e folhas trifolioladas com folíolos obovados (B).



## 5.2 RELATO DE CASO

O surto de intoxicação aconteceu no início do mês de junho de 2010, em uma propriedade rural localizada no município de Nova América da Colina, região norte do Paraná, que explorava a recria e a engorda de bovinos de corte mantidos em regime de manejo extensivo. A propriedade possuía 99 alqueires de pastagem divididos em quatro piquetes com tamanhos diferentes e de relevo acidentado. Cada um dos piquetes era destinado à exploração de uma categoria específica do rebanho e em todos havia alta lotação de pastagem (6,7 a 7,1 UA/alqueire). Todas as áreas de pastagem estavam degradadas e apenas o piquete onde aconteceram as mortes estava invadido por *C. incana*. A suplementação mineral era a única complementação nutricional praticada, utilizando cochos improvisados e não cobertos. Apesar da oferta permanente o suplemento mineral comercial pronto para uso (Fosbovi 20®) era misturado com sal comum na proporção 1:1.

O surto aconteceu em um lote de 223 novilhas Nelore para engorda, com idade entre três e cinco anos. Esses bovinos eram mantidos, há cerca de dois anos, em um pasto nativo de 32 alqueires de *Paspalum notatum* (grama Mato Grosso) que nunca havia sido reformado ou adubado. Na ocasião da visita à propriedade foi observada invasão intensa por *C. incana* e vestígios de terem sido ingeridas pelos animais. A pouca disponibilidade de forragem consequente à alta lotação (6,9 UA/alqueire) e à baixa precipitação pluviométrica foi o fator que contribuiu para que os animais consumissem grande quantidade da planta invasora. No período de um mês morreram 30 novilhas com histórico de manifestações e evolução clínicas semelhantes: aparecimento súbito de andar sem rumo, andar cambaleante, colidir contra obstáculos, cegueira, agressividade ou depressão e evolução para o decúbito e morte em 24 a 48 horas.

Durante as visitas à propriedade foram realizados exame físico, colheita de sangue e de líquido, eutanásia e necropsia das últimas duas novilhas que adoeceram no surto. Foram colhidos vários exemplares da planta para identificação botânica da espécie, que foi classificada como *Crotalaria incana*. Um exemplar foi depositado no Herbário da UEL como FUEL 323702. A inspeção do lote de novilhas no qual se observaram as mortes revelou que a maioria dos animais apresentava escore de condição corporal baixo (entre 1 e 2) (RADOSTITS et al., 2002).

Os índices de morbidade e letalidade desse surto foram, respectivamente, 13,45% e 100%. Lemos et al. (1997) relataram índices de morbidade (1,07%) e mortalidade (0,92%) muito mais baixos em surto de intoxicação por *C. mucronata* em bovinos no estado

de Minas Gerais. Porém a taxa de letalidade (85,7%) também foi muito elevada, ainda que não absoluta. Índices altos foram igualmente observados em um surto de intoxicação aguda por *C. retusa* em ovinos na Paraíba (22,7% de morbidade e 100% de letalidade) (RIET-CORREA et al., 2011). Essas observações indicam que a intoxicação é quase sempre fatal e que a morbidade pode variar em cada situação de acordo com os fatores de risco envolvidos e a gravidade dos mesmos. O manejo extensivo, a escassez de forragem e a abundância de exemplares de *Crotalaria* invadindo a pastagem podem ser apontados como fatores de semelhança entre os três surtos.

O bovino 1 era uma fêmea Nelore de 4 anos de idade. Os funcionários relataram que no período da manhã a novilha era capaz de se manter em estação, estava aparentemente cega, deprimida e caminhava sem rumo. No período da tarde foi examinada em decúbito esternal permanente e apresentava frequência cardíaca (68 bpm) e respiratória (20 mpm) dentro dos intervalos fisiológicos, hipotermia (34,8° C), atonia ruminal, mucosas congestas, tremores musculares na região do pescoço e na face, trismo mandibular e depressão intensa, mantendo acuidade visual aparentemente normal. Essa novilha estava magra (escore de condição corporal 1) e possuía pelagem irregular e pêlos secos e sem brilho.

O bovino 2 também era uma fêmea Nelore, com 4 anos de idade e com condição corporal melhor do que a primeira novilha (escore de condição corporal 2). Na véspera de ser examinada apresentou quadro súbito caracterizado por afastamento do rebanho, inapetência, andar cambaleante, colisão contra obstáculos e agressividade. Ao exame físico apresentou frequência cardíaca (64 bpm) e respiratória (28 mpm) dentro dos valores fisiológicos, hipotermia (34,7°C), hipomotilidade ruminal (3 movimentos incompletos em 5 min), incoordenação com paresia dos membros posteriores, agressividade, tremores musculares na região do pescoço, cegueira total do olho direito e parcial do lado esquerdo e apoiava a cabeça contra obstáculos.

Ao contrário do quadro agudo observado nas novilhas intoxicadas por *C. incana*, o curso clínico das intoxicações naturais de bovinos por *C. mucronata* variou de 15 a 30 dias e observaram-se emagrecimento progressivo e dispnéia (LEMOS et al., 1997). Nobre et al. (2004b) relataram três casos de intoxicação por *C. retusa* em bovinos. Dois animais com quadro crônico exibiram fotossensibilização por 30 a 90 dias, e morreram 48 horas após o aparecimento dos outros sinais clínicos. Assemelhando-se às novilhas do presente relato, o outro bovino apresentou quadro agudo de encefalopatia e morte em 48 horas. Nos surtos de intoxicação em ovinos por *C. retusa* o curso clínico também foi agudo variando de 12 horas até a morte, com manifestação de depressão, incoordenação e decúbito permanente (NOBRE

et al., 2005), em outro surto a evolução para a morte foi de 2 até 5 dias, apresentando ascite, icterícia, apatia e anorexia (RIET-CORREA et al., 2011). No último surto apenas um animal exibiu evolução mais longa (de 21 dias).

Nas intoxicações experimentais a variabilidade das manifestações também é considerável. Tokarnia e Döbereiner (1982) intoxicaram bovinos com *C. mucronata* e observaram sinais clínicos somente nos animais que receberam doses únicas de 25 g/kg, 60 g/kg e 80 g/kg das folhas frescas, com evolução para morte entre 16 e 68 horas após a ingestão. Tremores musculares generalizados, fezes secas com estrias de sangue, anorexia, focinho seco, extremidades frias, hipotonia ou atonia ruminal, taquicardia e decúbito esternal preferencial estavam presentes. Boghossian et al. (2007) realizaram a intoxicação por *C. mucronata* utilizando somente as suas sementes moídas. Os animais que receberam doses diárias de 5 a 10 g/kg desenvolveram doença após 47 a 60 dias de ingestão e morreram entre 3 horas e 5 dias após o início dos sinais. Inapetência, taquicardia, taquipnéia com respiração abdominal, hipotonia ruminal e pulso venoso positivo foram os principais sinais apresentados. Sinais de distúrbio neurológico como nistagmo, midríase, hiperexcitação e opistótono foram notados em dois bovinos.

No presente relato as novilhas exibiram exclusivamente o quadro agudo, indicando que essa seja a forma de apresentação esperada para a intoxicação pela *C. incana*. As discrepâncias entre as observações dos diferentes autores quanto às manifestações presentes, o tempo de evolução para a morte e a característica do quadro, agudo ou crônico, podem ser devidas à espécie de *Crotalaria* causadora da doença, à quantidade e parte da planta ingerida e à espécie que a ingere.

Amostras de sangue foram colhidas por meio da punção da veia jugular com uso de frascos a vácuo sem anticoagulante e frascos contendo EDTA. As colheitas de líquido foram realizadas pela punção no espaço atlantooccipital, utilizando o mandril metálico do cateter intravenoso (BD Angiocath™) 18G com 5 cm de comprimento. Todo o material foi mantido refrigerado (2°C a 8°C) até a chegada ao laboratório. O protocolo de eutanásia foi realizado por via intravenosa e consistiu em sedação com xilazina 2% (Copazine, Coopers®), na dose de 0,2 mg/kg, em anestesia geral com tiopental (Thiopentx, Cristália®), na dose de 10mg/kg, e na indução da parada cardíaca com 300 mL da solução de KCl 20%. O exame necroscópico foi realizado nas duas novilhas estudadas, logo após a sua morte. Fragmentos de baço, linfonodos, fígado, abomaso, músculos esqueléticos, miocárdio, pulmão, rim, intestino e sistema nervoso central, incluindo gânglio do nervo trigêmeo, *rete mirabile* carotídea e a hipófise, foram colhidos.

O hemograma foi realizado em aparelho hematológico modelo MS4 (Melet Schloesing Laboratoires®) e a contagem diferencial dos leucócitos foi realizada em esfregaços sanguíneos frescos corados pela técnica de Romanowsky (Panótico Rápido® LB; Laborclin). A determinação da concentração de proteína plasmática total foi realizada por refratometria e a concentração do fibrinogênio plasmático foi determinada pelo método da precipitação pelo calor, seguida de leitura por refratometria (KANEKO, SMITH, 1967). No soro sanguíneo foram realizadas as mensurações das atividades das enzimas gamaglutamiltransferase (GGT), aspartato aminotransferase (AST), creatina quinase (CK) e fostatase alcalina (FA), e das concentrações de ureia e de creatinina por técnicas cinéticas colorimétricas a 37°C, e leitura espectrofotométrica. As mensurações da proteína total (PT), albumina e bilirrubinas total (BT) e direta (BD) foram realizadas por métodos colorimétricos com leitura espectrofotométrica. O aparelho de bioquímica úmida modelo BS120 (Mindray Chemistry Analyzer®) e os reagentes comerciais específicos (Dialab®) foram empregados nessas determinações. A bilirrubina indireta (BI) foi calculada por subtração entre BT e BD.

No líquido foram avaliadas as características físico-químicas e as contagens global e diferencial de células nucleadas e de hemácias. A contagem global foi realizada em câmara de Fuchs-Rosenthal (STÖBER, 1993) e a contagem diferencial em esfregaço corado com pela técnica de Romanowsky (Panótico Rápido LB; Laborclin®). As determinações da concentração da proteína e da glicose foram realizadas pela técnica colorimétrica, em aparelho de espectrofotometria, modelo BS120 (Mindray Chemistry Analyzer®). Foram empregados reagentes comerciais (Dialab®).

Os fragmentos de tecido colhidos durante a necropsia foram fixados em solução de formalina tamponada a 10% e submetidas à desidratação em soluções crescentes de álcoois, diafanização em xilol e inclusão em parafina. Cortes de 5 µm de espessura foram coradas pelo método de hematoxilina-eosina (HE).

Não foram detectadas alterações no líquido de ambas as novilhas examinadas e as alterações hematológicas limitaram-se à inversão da relação neutrófilo:linfócito devida ao aumento do número de neutrófilos segmentados circulantes, caracterizando o leucograma de estresse. O bovino 2 apresentou discreta elevação do volume globular (45,2%) e da concentração da PPT (8,4 g/dL) caracterizando hemoconcentração decorrente provavelmente da desidratação. A concentração do fibrinogênio estava dentro dos valores de referência para a espécie (400 mg/dL em ambos). Alterações hematológicas também não foram observadas em bezerros intoxicados experimentalmente por *C. saltiana* (BARRI; ADAM, 1981), única oportunidade em que se avaliou o hemograma nessa intoxicação.

As alterações bioquímicas foram consistentes em ambos os bovinos e caracterizaram-se por elevação acentuada nas atividades da GGT (70,6 UI/L e 105,4 UI/L) e da FA (732 UI/L e 612 UI/L) e elevação discreta na atividade da CK (573,3 UI/L e 473,3 UI/L), na concentração de ureia (43 mg/dL e 55 mg/dL) e da PT (9,2 g/dL e 10,8 g/dL). As concentrações das bilirrubinas estavam aumentadas somente no bovino 2 (BT: 1,5 mg/dL; BD: 0,7 mg/dL; e BI: 0,8 mg/dL). As concentrações de albumina e de creatinina estavam dentro dos intervalos fisiológicos apontados para a espécie. Apesar das elevações da GGT e da FA, a atividade da AST não se apresentava elevada em nenhum dos dois bovinos (46,6 UI/L e 37,0 UI/L).

As atividades das enzimas GGT e FA devem ser avaliadas conjuntamente e as suas elevações observadas neste relato indicam a presença de hepatopatia representando a colestase intrahepática ou a proliferação de ductos biliares. Na necrose hepática a atividade da GGT não se eleva de forma tão marcante quanto a da FA (TENNANT, 1997). Curiosamente, no surto relatado, nenhum dos dois bovinos tinha elevação da atividade da AST. Esta enzima está presente em grande quantidade no citoplasma dos hepatócitos, e é de se esperar que qualquer lesão hepatocelular, aguda ou crônica, cause aumento da sua atividade (TENNANT, 1997). No bovino 2, a elevação da BD é mais acentuada do que a da BI, pois tomando-se como base o intervalo fisiológico estabelecido para a espécie (BARROS FILHO, 1995), a concentração da BD é duas vezes maior do que o limite superior (0,34 mg/dL), enquanto a da BI é pouco mais elevada que esse limite (0,67 mg/dL). Isso indica que o processo de conjugação da bilirrubina que ocorre no interior do hepatócito não estava comprometido no bovino estudado, e reforça a existência da icterícia pós-hepática resultante do processo de estase biliar. A interpretação conjunta dos resultados aponta que a lesão é provavelmente mais acentuada nas células das vias biliares do que nos hepatócitos (TENNANT, 1997), contrariando os achados deste relato, pois não havia lesões nos canaliculos biliares.

A elevação da GGT também foi relatada em uma vaca intoxicada naturalmente por *C. retusa* (NOBRE et al., 2004b). Ao contrário das evidências do presente relato, a atividade da AST manteve-se elevada e a atividade da FA não se alterou em bezerros intoxicados experimentalmente por *C. saltiana* (BARRI; ADAM, 1981). Os últimos autores não determinaram a atividade da GGT. Nos casos experimentais ou naturais envolvendo ovinos e a *C. retusa*, as atividades da AST e da GGT também se comprovaram sempre elevadas e a atividade da FA não foi mensurada (NOBRE et al., 2005; ANJOS et al., 2010; RIET-CORREA et al., 2011). Na única oportunidade em que foi mensurada, a BD se apresentou igualmente elevada (RIET-CORREA et al., 2011). Finalmente, equinos

intoxicados natural ou experimentalmente por *C. retusa* exibiram elevações nas atividades da AST, GGT, FA e CK (NOBRE et al., 2004a). O conjunto dos resultados indica claramente o potencial hepatotóxico das crotalárias.

Os achados de necropsia foram semelhantes nas duas novilhas necropsiadas. As principais lesões macroscópicas foram de congestão hepática com padrão lobular evidente, vesícula biliar repleta, edema em mesentério e próximo à vesícula biliar, rins com áreas pálidas na cortical, mucosa do duodeno espessada discretamente, petéquias na serosa do rúmen e do retículo e no tecido subcutâneo da região do tórax. O fígado aparentava tamanho e consistência normais, mantendo a coloração vermelho escura homogênea sob a cápsula. Ao corte observou-se congestão acentuada. Somente no bovino 2 o coração apresentava consistência flácida com petéquias no miocárdio. Nos outros órgãos nenhuma alteração significativa foi observada.

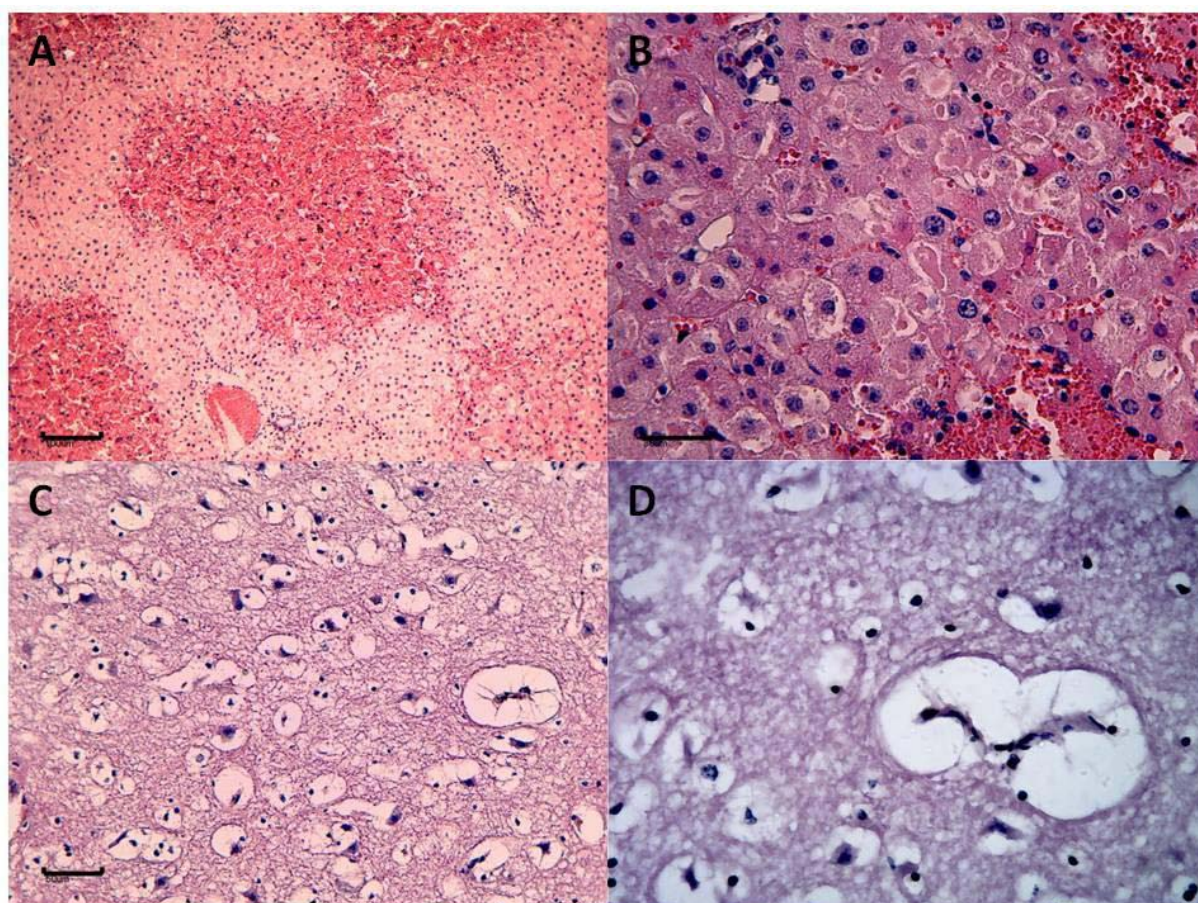
Nobre et al. (2004b) relataram que, em casos de intoxicação por *C. retusa* em bovinos, os fígados estavam endurecidos e com padrão lobular evidente, caracterizando, ao contrário do presente relato, processo crônico de hepatopatia. O mesmo foi observado nos bovinos intoxicados experimentalmente por *C. anagyroides* (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1983). Nas intoxicações experimentais em bovinos por *C. mucronata* as lesões consistiram unicamente em hidrotórax e edema pulmonar acentuado (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1982). A alteração hepática macroscópica também não foi consistente em estudo mais recente, no qual alguns bezerros exibiram alterações discretas a moderadas na coloração do fígado e apenas um animal apresentou evidência moderada do padrão lobular (BOGOSSIAN et al., 2007).

Em surtos de intoxicações em ovinos por *C. retusa* as lesões caracterizaram-se por fígado com aparência de noz moscada (NOBRE et al., 2005) ou difusamente avermelhado com evidência do padrão lobular e áreas irregulares de coloração vermelho escuro alternando com áreas pálidas (RIET-CORREA et al., 2011). A icterícia, o hidrotórax e o hidroperitônio estavam presentes nos ovinos (NOBRE et al., 2005; RIET-CORREA et al., 2011). As últimas alterações não foram observadas nas novilhas necropsiadas.

Lemos et al. (1997) realizaram três necropsias em um surto de intoxicação por *C. mucronata* em bovinos e a lesão hepática caracterizando-se por consistência firme e áreas acinzentadas foi observada em um único animal. A pneumonia intersticial foi o principal problema observado nesses animais. As novilhas examinadas no presente relato não exibiam qualquer alteração no sistema respiratório.

A necrose hemorrágica centrolobular multifocal acompanhada por megalocitose consistiu na principal lesão observada nos bovinos examinados (Figura 2). O bovino 2 também apresentou focos de fibrose hepática. Nos rins do bovino 1 observou-se congestão medular e tumefação das células do epitélio tubular. No sistema nervoso central do bovino 1 foram encontradas edema (Figura 2) e esponjose no tálamo e na substância branca do cerebelo e hemorragia perivascular no colículo rostral. No outro bovino foram observados edema perivascular e perineuronal na substância cinzenta do córtex frontal, edema na substância cinzenta do córtex parietal e edema perivascular focal na ponte. Não foram observadas lesões pulmonares em nenhum dos dois bovinos.

**Figura 2** – Lesões histológicas observadas em bovinos naturalmente intoxicados por *Crotalaria incana*: necrose hemorrágica centrolobular; HE, (A); megalocitose; HE (B); edema perineuronal e perivascular no tálamo; HE (C) obj. 40x (D).



A principal lesão presente nos bovinos intoxicados por *C. incana* também esteve presente em alguns bovinos intoxicados naturalmente (LEMOS et al., 1997) ou experimentalmente por *C. mucronata* (BOGHOSSIAN et al., 2007), e nos ovinos intoxicados por *C. retusa* (NOBRE et al., 2005; ANJOS et al., 2010; RIET-CORREA et al., 2011) o que

confirma o potencial da planta em provocar a insuficiência hepática aguda. Nos bovinos intoxicados naturalmente por *C. retusa*, observou-se lesão semelhante somente naquele que exibiu o quadro de evolução aguda parecido com as novilhas investigadas. Nos outros dois bovinos que apresentaram quadro de evolução crônica a lesão caracterizou-se por fibrose difusa com megalocitose e proliferação de ductos biliares ou por fibrose periportal grave e degeneração dos hepatócitos (NOBRE et al., 2004b). Contrariando as demais evidências, Tokarnia e Döbereiner (1982) não encontraram alterações histológicas consistentes nos bovinos intoxicados experimentalmente por *C. mucronata*. Entretanto, na intoxicação experimental por *C. anagyroides* a cirrose hepática foi a lesão padrão (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1983).

A *C. incana* não provocou lesão pulmonar, diferentemente da *C. mucronata*. No caso da última planta a lesão hepática nem sempre estava presente e as principais lesões histológicas localizavam-se nos pulmões e caracterizavam-se por espessamento da parede alveolar, pela fibrose intersticial com infiltrado mononuclear e de eosinófilos e pelo espessamento da parede das pequenas arteríolas (LEMOS et al., 1997; BOGHOSSIAN et al., 2007).

O principal princípio tóxico das plantas do gênero *Crotalaria* são os alcalóides pirrolizidínicos. Na *C. retusa* denomina-se monocrotalina (NOBRE et al., 2004a; 2005; ANJOS et al., 2010) e na *C. incana* é a anacrotina (MATTOCKS; DRIVER, 1987). Estes alcalóides são essencialmente hepatotóxicos, mas alguns exercem efeito nos pulmões, como a monocrotalina (BARROS, 2011). Parte dos alcalóides ingeridos é excretada de forma inalterada. Outra parte é metabolizada no fígado por meio de uma reação de desidrogenação, originando os pirróis tóxicos. Estes lesionam as células hepáticas por inibição da mitose, causando megalocitose, necrose e redução do número de hepatócitos, que são substituídos por tecido fibroso (SANTOS et al., 2008; BARROS, 2011). Parte dos pirróis tóxicos produzidos no fígado escapa para a circulação e atinge outros tecidos como pulmões e rins. Nos pulmões, assim como ocorre no fígado, também há produção de pirróis, pois aquele tecido também possui as enzimas do sistema citocromo P450, que metabolizam os alcalóides pirrolizidínicos (SANTOS et al., 2008; BARROS, 2011).

Lesões hepáticas difusas agudas ou crônicas geralmente são acompanhadas pela manifestação de encefalopatia hepática (LUCENA et al., 2010). Estas manifestações puderam ser observadas no surto relatado. Segundo Tennant (1997), o quadro de encefalopatia hepática em bovinos pode ter um início abrupto que caracteriza a manifestação terminal de um quadro de doença hepática crônica. Entretanto, no presente relato, os animais

sofreram um quadro agudo de insuficiência hepática. As lesões histológicas presentes no encéfalo são compatíveis com o processo de encefalopatia hepática e se assemelham às observações de Anjos et al. (2010) em ovinos intoxicados por *C. retusa*. A espongiose cerebral é o achado típico e pode ocorrer na junção cortical da substância branca com a cinzenta, na substância cinzenta do córtex telencefálico e no tronco encefálico (GRAÇA et al., 2011).

O diagnóstico diferencial deve ser estabelecido para todas as plantas hepatotóxicas e para as plantas que causam lesão primária no sistema nervoso central. Em função dos sinais de distúrbio neurológico devido à encefalopatia hepática, deve-se também estabelecer o diagnóstico diferencial para a raiva e para outras doenças agudas que acometem o encéfalo, provocando especificamente a síndrome cerebral.

O diagnóstico de intoxicação aguda por *C. incana* foi baseado nos dados epidemiológicos, sinais clínicos, na bioquímica sérica e nos achados histopatológicos. Embora em bovinos normalmente ocorram intoxicações crônicas por alcalóides pirrolizidínicos, nesse surto as alterações histológicas encontradas são características de disfunção aguda. Alterações como necrose hemorrágica centrolobular aguda multifocal, associadas a sinais clínicos nervosos, alterações significativas na função hepática e lesões microscópicas no sistema nervoso central compatível com encefalopatia hepática estão em consonância com outros autores que relataram intoxicações agudas por *C. retusa* em ovinos (NOBRE et al., 2005; ANJOS et al, 2010; RIET-CORREA et al., 2011). As observações deste relato indicam que bovinos famintos devido à falta de pastagem podem se intoxicar por *C. incana* experimentando insuficiência hepática aguda e manifestando encefalopatia hepática rapidamente fatal.

### 5.3 REFERÊNCIAS

ANJOS, B.L.; NOBRE, V.M.T.; DANTAS, A.F.M.; MEDEIROS, R.M.T.; OLIVEIRA NETO, T.S.; MOLYNEUX, R.J.; RIET-CORREA, F. Poisoning of sheep by seeds of *Crotalaria retusa*: Acquired resistance by continuous administration of low doses. *Toxicon*. v.55, p.28-32, 2010.

BARRI, M.E.S.; ADAM, S.E.I. The toxicity of *Crotalaria saltiana* to calves. *Journal of Comparative Pathology*. v.91, p.621-627, 1981.

BARROS FILHO, I.R. Contribuição ao estudo da bioquímica clínica em zebuínos da raça Nelore (*Bos indicus*, Linnaeus 1758) criados no estado de São Paulo. Dissertação de Mestrado em Clínica Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, SP, 132p. 1995.

- BARROS, C.S.L. Fígado, vias biliares e pâncreas exócrino. In: Santo, R.L.; Alessi, A.C. *Patologia Veterinária*. São Paulo: Editora Roca. 2011, 183-290p.
- BOGHOSSIAN, M.R.; PEIXOTO, P.V.; BRITO, M.F.; TOKARNIA, C.H. Aspectos clínico-patológicos da intoxicação experimental pelas sementes de *Crotalaria mucronata* (Fabaceae) em bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.27, n.4, p.149-156, 2007.
- FLORES, A.S.; TOZZI, A.M.G.A.; TRIGO, J.R. Pyrrolizidine alkaloid profiles in *Crotalaria* species from Brazil: Chemotaxonomic significance. *Biochemical Systematics and Ecology*. v.37, p.459-469, 2009.
- GRAÇA, D.L.; ALESSI, A.C.; ECCO, R.; VIOTT, A.M. Patologia do sistema nervoso. In: Santo, R.L.; Alessi, A.C. *Patologia Veterinária*. São Paulo: Editora Roca. 2011, 525-610 p.
- KANEKO, J.J.; SMITH, R. The estimation of plasma fibrinogen and its clinical significance in the dog. *The California Veterinarian*. v.21, n.3. p.21-23, 1967.
- LEMOES, R.A.A.; DUTRA, I.S.; SOUZA, G.F.; NAKAZATO, L.; BARROS, C.S.L. Intoxicação espontânea por *Crotalaria mucronata* em bovinos em Minas Gerais. *Arquivos do Instituto Biológico*. v.64, suplemento, p.43, 1997.
- LORENZI, H. *Plantas daninhas do Brasil: terrestres, aquáticas, parasitas, tóxicas e medicinais*. 2ed. Nova Odessa: Plantarum, 1991, 270p.
- LUCENA, R.B.; RISSI, D.R.; MAIA, L.A.; FLORES, M.M.; DANTAS, A.F.M.; NOBRE, V.M.T.; RIET-CORREA, F.; BARROS, C.S.L. Intoxicação por alcalóides pirrolizidínicos em ruminantes e equinos no Brasil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.30, n.5, p.447-452, 2010.
- MARRERO, E.; APARICIO, M.; FIGUEREDO, M.A.; BULNES, C.; SÁNCHEZ, L.M.; PALENZUELA, I.; DURAND, R. Common natural and experimental plant intoxications in animals reported in Cuba. p. 335-340. In: ACAMOVIC, T.; STEWART, C.S.; PENNYCOTT, T.W. *Poisonous Plants and Related Toxins*. CABI Publ., Wallingford, UK. 2004.
- MATTOCKS, A.R.; DRIVER, H.E. Metabolism and toxicity of anacrotine, a pyrrolizidine alkaloid, in rats. *Chemical Biological Interactions*. v.63, p.91-104, 1987.
- NOBRE, D.; DAGLI, M.L.; HARAGUCHI, M. *Crotalaria juncea* intoxication in horses. *Veterinary and Human Toxicology*. v.36, n.5, p.445-448, 1994.
- NOBRE, V.M.T.; DANTAS, A.F.M.; RIET-CORREA, F.; BARBOSA FILHO, J.M.; TABOSA, I.M.; VASCONSELOS, J.S. Acute intoxication by *Crotalaria retusa* in sheep. *Toxicon*. v.45, p.347-352, 2005.
- NOBRE, V.M.T.; RIET-CORREA, F.; BARBOSA FILHO, J.M.; DANTAS, F.M.; TABOSA, I.M.; VASCONCELOS, J.S. Intoxicação por *Crotalaria retusa* (Fabaceae) em equídeos no semi-árido da Paraíba. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.24, n.3, p.132-143, 2004a.
- NOBRE, V.M.T.; RIET-CORREA, F.; DANTAS, A.F.M.; TABOSA, I.M.; MEDEIROS, R.M.T.; BARBOSA FILHO, J.M. Intoxication by *Crotalaria retusa* in ruminants and equidae in the state of Paraíba, northwestern, Brazil. p. 275-279. In: ACAMOVIC, T.; STEWART,

C.S.; PENNYCOTT, T.W. *Poisonous Plants and Related Toxins*. CABI Publ., Wallingford, UK. 2004b.

RADOSTITS, M.O.; MAYHEW, I.G.; HOUSTON, D.M. *Exame clínico e diagnóstico em veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2002, 120-123p.

RIET-CORREA, F.; CARVALHO, K.S.; DANTAS, A.F.M.; MEDEIROS, R.M.T. Spontaneous acute poisoning by *Crotalaria retusa* in sheep and biological control of this plant with sheep. *Toxicon*. v.58, p.606-609, 2011.

SANTOS, J.C.A.; RIET-CORREA, F.; SIMÕES, S.V.D.; BARROS, C.S.L. Patogênese, sinais clínicos e patologia das doenças causadas por plantas hepatotóxicas em ruminantes e equinos no Brasil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.28, n.1, p.1-14, 2008.

SILVA, D.M.; RIET-CORREA, F.; MEDEIROS, R.M.T.; OLIVEIRA, O.F. Plantas tóxicas para ruminantes e equídeos no Seridó Ocidental e Oriental do Rio Grande do Norte. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.26, n.4, p.223-236, 2006.

STÖBER, M. Sistema nervoso central. In: DIRKSEN, G.; GRÜNDER, H.D.; STÖBER, M. *Exame clínico dos bovinos*. 3ªed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993, 341-362 p.

TENNANT, B.C. Hepatic function. In: Kaneko J.J.; Harvey J.W.; Bruss M.L. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 5th ed. San Diego: Academic Press. 1997, 327-352p.

TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental por *Crotalaria mucronata* (Leg. Papilionoideae) em bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.2, n.2, p.77-85, 1982.

TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental por *Crotalaria anagynoides* (Leg. Papilionoideae) em bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.3, n.4, p.115-123, 1983.

WILLIAMS, M.C.; MOLYNEUX, R.J. Occurrence, concentration, and toxicity of pyrrolizidine alkaloids in *Crotalaria* seeds. *Weed Science*. v.35, p.476-481, 1987.

## 6 DISCUSSÃO GERAL

Quadros de encefalopatia hepática em bovinos podem ser causados por insuficiência hepática aguda ou crônica (TENNANT 1997), quando há comprometimento de 75% ou mais do parênquima hepático (SANTOS et al., 2008; BARROS, 2011). Os surtos de intoxicação por *S. obtusifolia* e por *C. incana* em bovinos, apresentam características semelhantes em relação às lesões hepáticas. Embora a primeira planta tenha como característica principal a sua miotoxicidade, nesse surto ela causou, também, uma hepatopatia aguda, determinando quadros de encefalopatia hepática em alguns dos animais intoxicados.

Os princípios tóxicos das plantas do gênero *Crotalaria* são os alcalóides pirrolizidínicos (NOBRE et al., 2004a; LUCENA et al., 2010; RIET-CORREA et al., 2011). O alcalóide pirrolizidínico da *C. incana* é a anacrotina (MATTOCKS, DRIVER, 1987; ASRES, SPORER, WINK, 2004). Os princípios tóxicos da *S. obtusifolia* são várias antraquinonas (LEWIS e SHIBAMOTO, 1989), albumina tóxica, quinona (MCCORMACK, NEISLER, 1980) e um princípio tóxico que causa diarreia (PUTMAN et al., 1988), suspeita-se que o componente miotóxico seja uma mistura de antraquinonas e antronas (LEWIS, SHIBAMOTO, 1989), contudo ainda não se conhece as substâncias hepatotóxicas da *S. obtusifolia* ou mesmo se algumas dessas substâncias já isoladas seriam capazes de causar lesões hepáticas. Por outro lado os alcalóides pirrolizidínicos contidos em algumas plantas já são bem conhecidos como causadores de lesões hepáticas (LUCENA et al., 2010).

Neste estudo, alguns bovinos intoxicados por *S. obtusifolia* apresentaram sinais clínicos de envolvimento cerebral como depressão. Contudo, no outro surto descrito neste trabalho todos os animais examinados apresentavam mais sinais clínicos de envolvimento encefálico. Os sinais clínicos da encefalopatia hepática podem ser inespecíficos e discretos (PEARSON, 2006). Porém, os sinais clínicos mais comuns são caminhar sem rumo, incoordenação, depressão e pressionar a cabeça contra obstáculos (BARROS et al., 2006; PEARSON, 2006). Podem demonstrar agressividade, vocalização, isolamento e anorexia (TENNANT, 1997). Eventualmente, os animais podem manifestar estupor (PEARSON, 2006). Sinais clínicos como depressão e incoordenação são descritos em intoxicações naturais agudas por *C. retusa* em ovinos (NOBRE et al., 2005), assim como comprimir a cabeça contra obstáculos, hipermetria, decúbito permanente seguido de movimentos de pedalagem e morte foram achados na intoxicação experimental pela mesma planta em ovinos (ANJOS et al., 2010).

As alterações bioquímicas nos bovinos de ambos os surtos foram semelhantes em relação ao aumento das atividades das enzimas GGT e FA, indicando que em ambos os surtos houve lesão hepática. As atividades das enzimas GGT e FA devem ser avaliadas conjuntamente e as suas elevações observadas em ambos os surtos sugerem a presença de colestase intrahepática ou a proliferação de ductos biliares. No caso de necrose hepática a atividade da GGT não aumenta de forma tão marcante como a da enzima FA (TENNANT, 1997). No surto de intoxicação em bovinos por *S. obtusifolia* as alterações observadas nas atividades das enzimas CK e AST, indicam lesão muscular, não sendo possível distinguir se o aumento da atividade da enzima AST é devido também à lesão hepática. Entretanto, no surto de intoxicação em bovinos por *C. incana*, curiosamente não houve aumento da atividade da enzima AST em nenhum dos dois bovinos. A enzima AST está presente em grande quantidade no citoplasma dos hepatócitos, e seria esperado que essa enzima estivesse aumentada nos casos de lesão hepatocelular aguda ou crônica (TENNANT, 1997; RUSSELL, ROUSSEL, 2007).

No relato de intoxicação natural por *S. obtusifolia* em bovinos foram observadas elevações nas concentrações de BT e BD nos animais deprimidos. Achado semelhante foi observado no surto de intoxicação por *C. incana* em bovinos, porém, nesse surto apenas um animal exibiu alterações nas concentrações de BT e BD. Isso indica que o processo de conjugação da bilirrubina no interior dos hepatócitos não estava comprometido, sugerindo uma icterícia pós-hepática, devido à estase biliar (TENNANT, 1997; RUSSELL, ROUSSEL, 2007). Em intoxicações experimentais em bovinos por *S. occidentalis* também foram observadas elevações nas concentrações da bilirrubina em até oito vezes o seu valor normal, em um bovino que apresentou necrose hepática centrolobular (DOLLAHITE, HENSON, 1965).

As alterações histológicas observadas no surto de intoxicação por *S. obtusifolia* em bovinos foram de necrose paracentral grave, semelhante aos achados descritos por Froehlich (2010), que observou necrose centrolobular em um bovino que recebeu 10 g/kg da *S. obtusifolia*. Ambas as lesões são de necrose hepatocelular, porém a lesão de necrose paracentral afeta apenas uma cunha ao redor da veia centrolobular (MACLACHLAM, CULLEN, 1998) E no surto de intoxicação por *C. incana* em bovinos, as alterações hepáticas foram de necrose hemorrágica centrolobular, igualmente encontrada em casos de intoxicações naturais (NOBRE et al., 2005, RIET-CORREA et al., 2011) e experimentais (NOBRE et al., 2005) por *C. retusa* em ovinos. Segundo, Lucena et al. (2010) as necroses centrolobulares são lesões características de ovinos intoxicados por alcalóides pirrolizidínicos e a fibrose hepática

é a lesão principal nas intoxicações crônicas. A necrose centrolobular ocorre porque nesta região do hepatócito há a maior presença de retículo endoplasmático liso que é responsável pelo metabolismo de substâncias endógenas ou exógenas para eliminação do organismo (MACLACHLAN, CULLEN, 1998). Este tipo de lesão pode ser induzido por hepatotoxinas de ação aguda (BARROS, 2011).

As alterações observadas no encéfalo dos dois animais intoxicados por *C. incana* e em um bovino intoxicado por *S. obtusifolia* são semelhantes às lesões relatadas por Anjos et al. (2010) em um ovino intoxicado experimentalmente por *C. retusa*. Lesões histológicas de encefalopatia hepática são caracterizadas por espongiose cerebral, que pode ocorrer na junção cortical da substância branca com a cinzenta, na substância cinzenta do córtex telencefálico e no tronco encefálico (GRAÇA et al., 2011). Segundo, Tennant (1997), o quadro de encefalopatia hepática em bovinos pode ter um início súbito que caracteriza uma manifestação terminal de um quadro de hepatopatia crônica. Entretanto, nos dois surtos relatados, os bovinos apresentaram doença hepática aguda.

Nos dois surtos estudados, a ingestão de *S. obtusifolia* pelos bovinos causou lesões hepáticas agudas em 93,7% dos animais intoxicados, porém a lesão hepática foi grave o suficiente para causar em quadro de encefalopatia hepática em apenas 37,5% destes animais. Contudo, no outro surto relatado, os alcalóides pirrolizidínicos presentes na *C. incana* determinaram lesão hepática aguda, seguida de um quadro de encefalopatia hepática em todos os bovinos intoxicados.

## CONCLUSÃO

Os bovinos intoxicados por *S. obtusifolia* exibiram um quadro de miopatia tóxica degenerativa, que é quase sempre fatal. Esta planta também pode causar lesões hepáticas degenerativas, que em alguns casos foram graves o suficiente para determinar sinais clínicos de encefalopatia hepática.

A intoxicação natural por *C. incana* em bovinos causou lesões hepáticas agudas determinando um quadro de encefalopatia hepática e morte de todos os animais examinados neste surto.

## REFERÊNCIAS

- ANJOS, B.L.; NOBRE, V.M.T.; DANTAS, A.F.M.; MEDEIROS, R.M.T.; OLIVEIRA NETO, T.S.; MOLYNEUX, R.J.; RIET-CORREA, F. Poisoning of sheep by seeds of *Crotalaria retusa*: acquired resistance by continuous administration of low doses. *Toxicon*. v.55, p.28-32, 2010.
- ASRES, K.; SPORER, F.; WINK, M. Patterns of pyrrolizidine alkaloids in 12 Ethiopian *Crotalaria* species. *Biochemical Systematics and Ecology*. v.32, p.915-930, 2004.
- BARBOSA, R.R., RIBEIRO-FILHO, M.R., SILVA, I.P., SOTOBLANCO, B. Plantas tóxicas de interesse pecuário: importância e formas de estudo. *Acta Veterinaria Brasilica*. v.1, n.1, p.1-7, 2007.
- BARBOSA-FERREIRA, M.; DAGLI, M.L.Z.; MAIORKA, P.C.; GÓRNIK, S.L. Sub-acute intoxication by *Senna occidentalis* seeds in rats. *Food and Chemical Toxicology*. v.43, p.497-503, 2005.
- BARRI, M.E.S.; ADAM, S.E.I. Effects of *Crotalaria saltiana* on nubian goats. *Veterinary and Human Toxicology*. v.26, n.6, p.476-480, 1984.
- BARRI, M.E.S.; ADAM, S.E.I. The toxicity of *Crotalaria saltiana* to calves. *Journal of Comparative Pathology*. v.91, p.621-627, 1981.
- BARROS, C.S.L. Fígado, vias biliares e pâncreas exócrino. In: SANTOS, R.L.; ALESSI, A.C. *Patologia Veterinária*. São Paulo: Roca, 2011.
- BARROS, C.S.L. Intoxicação por antibióticos ionóforos. In: RIET-CORREA, F.; SCHILD, A.L.; LEMOS, R.A.A.; BORGES, J.R.J. *Doenças de Ruminantes e Equídeos*. 3ed. Santa Maria: Pallotti, 2007.
- BARROS, C.S.L.; BARROS, S.S.; SANTOS, M.N.; METZDORF, L.L. Miopatia nutricional em bovinos no Rio Grande do Sul. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.8, n.3/4, p.51-55, 1988.
- BARROS, C.S.L.; DRIEMEIER, D.; DUTRA, I.S.; LEMOS, R.A.A. *Doenças do sistema nervoso de bovinos no Brasil*. Montes Claros, MG: Vallée, 2006.
- BARROS, C.S.L.; ILHA, M.R.S.; BEZERRA JUNIOR, O.S.; LANGOHR, I.M.; KOMMERS, G.D. Intoxicação por *Senna occidentalis* (Leg. Caesalpinoideae) em bovinos em pastoreio. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.19, n. 2, p.68-70, 1999.
- BARROS, C.S.L.; PILATI, C.; ANDUJAR, M.B.; GRAÇA, D.L.; IROGOYEN, L.F.; LOPES, S.T.; SANTOS, C.F. Intoxicação por *Cassia occidentalis* (Leg. Caes.) em bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v. 10, n. 3/4, p.47-58, 1990.
- BOGHOSSIAN, M.R.; PEIXOTO, P.V.; BRITO, M.F.; TOKARNIA, C.H. Aspectos clínico-patológicos da intoxicação experimental pelas sementes de *Crotalaria mucronata* (Fabaceae) em bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.27, n.4, p.149-156, 2007.
- BOTHA, C.J.; PENRITH, M.L. Poisonous plants of veterinary and human importance in southern Africa. *Journal of Ethnopharmacology*. v.119, p.549-558, 2008.

BUMMER, P.M.; BAUGHN, J.A.; SANDERS, L.P.; ABSHER, K.R.; O'CONNOR, W.N.; OLSON, J.W.; GILLESPIE, M.N. Surfactant disposition in rats with monocrotaline-induced pneumotoxicity. *Toxicology*. v.90, p.53-62, 1994.

CARMO, P.M.S.; IRIGOYEN, L.F.; LUCENA, R.B.; FIGHERA, R.A.; KOMMERS, G.D.; BARROS, C.S.L. Spontaneous coffee *Senna* poisoning in cattle: report on 16 outbreaks. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.31, n.2, p. 139-146, 2011.

CHEEKE, P.R. A review of the functional and evolutionary roles of the liver in the detoxification of poisonous plants, with special reference to pyrrolizidine alkaloids. *Veterinary and Human Toxicology*. v.36, n.3, p.240-247, 1994.

DOLLAHITE, W.; HENSON, J.B. Toxic plants as the etiologic agent of myopathies in animals. *American Journal of Veterinary Research*. v.26, n.112, p.749-752, 1965.

EMMEL, M.W. *Crotalaria* poisoning in cattle. *Journal of the American Veterinary Association*. v.113, p.164, 1948.

FLETCHER, M.T.; HAYES, P.Y.; SOMERVILLE, M.J.; DE VOSS, J.J. *Crotalaria medicaginea* associated with horse deaths in northern Australia: new pyrrolizidine alkaloids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. v.59, p.11888-11892, 2011.

FLORES, A.S.; TOZZI, A.M.G.A.; TRIGO, J.R. Pyrrolizidine alkaloid profile in *Crotalaria* species from Brazil: chemotaxonomic significance. *Biochemical Systematics and Ecology*. v.37, p.459-469, 2009.

FROEHLICH, D.L. *Intoxicação espontânea e experimental por folhas e vagens da planta Senna obtusifolia (leguminosae) em bovinos*. 2010. 38 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal)- Universidade do Estado de Santa Catarina- Lages, 2010.

FURLAN, F.H.; LUCIOLI, J.; BORELLI, V.; FARIA JUNIOR, O.O.; REBELATTO, S.V.; GAVA, A.; TRAVERSO, S.D. Intoxicação por *Cestrum intermedium* (Solanaceae) em bovinos no estado de Santa Catarina. *Acta Scientiae Veterinarie*. v.36, n.3, p.281-284, 2008.

GAVA, A.; STOLF, L.; PILATI, C.; NEVES, D.S.; VIGANÓ, L. Intoxicação por *Cestrum corymbosum* var. *hirsutum* (Solanaceae) em bovinos no Estado de Santa Catarina. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.11, n.3/4, p.71-74, 1991.

GAZILA, G.J.N.; SILVA, M.L.C.R.; DANTAS, A.F.M.; SIMÕES, S.V.D.; RIET-CORREA, F. Doenças do sistema nervoso de bovinos no semiárido nordestino. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.30, n.3, p.267-276, 2010.

GRAÇA, D.L.; ALESSI, A.C.; ECCO, R.; VIOTT, A.M. Patologia do sistema nervoso. In: SANTOS, R.L.; ALESSI, A.C. *Patologia Veterinária*. São Paulo: Roca, 2011.

GUARANÁ, E.L.S.; RIET-CORREA, F.; MENDONÇA, C.L.; MEDEIROS, R.M.T.; COSTA, N.A.; AFONSO, J.A.B. Intoxicação por *Solanum paniculatum* (Solanaceae) em bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.31, n.1, p.59-64, 2011.

HAGAGUCHI, M.; GÓRNIAC, S.L.; CALORE, E.E.; CAVALIERE, M.J.; RASPANTINI, P.C.; CALORE, N.M.P.; DAGLI, M.L.Z. Muscle degeneration in chicks caused by *Senna occidentalis* seeds. *Avian Pathology*. v.27, p.346-351, 1998.

HEBERT, C.D.; FLORY, W.; SEGER, C.; BLANCHARD, R.E. Preliminary isolation of a myodegenerative toxic principle from *Cassia occidentalis*. *American Journal of Veterinary Research*. v.44, n.7, p.1370-1374, 1983.

HENSON J.B.; DOLLAHITE J.W.; BRIDGES, C.H.; RAO, R.R. Myodegeneration in cattle grazing *Cassia* species. *Journal of American Veterinary Medical Association*. v.147, n.2, p.142 – 145, 1965.

HENSON, J.B.; DOLLAHITE, W. Toxic myodegeneration in calves produced by experimental *Cassia occidentalis* intoxication. *American Journal of Veterinary Research*. v.27, n.119, p.947-949, 1966.

HOOPER, P.T.; BEST, S. M.; MURRAY, D.R. Hyperammonaemia and spongy degeneration of the brain in sheep affected with hepatic necrosis. *Research in Veterinary Science*. v.16, p.216-222, 1974.

HOOPER, P.T.; SCANLAN, W.A. *Crotalaria retusa* poisoning of pigs and poultry. *Australian Veterinary Journal*. v.53, p.109-114, 1977.

IRIGOYEN, L.F.; GRAÇA, D.L.; BARROS, C.S.L. Intoxicação experimental por *Cassia occidentalis* (Leg. Caes.) em equinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.11, n.1/2, p.35-44, 1991.

JALAN, R.; SHAWCROSS, D.; DAVIES, N. The molecular pathogenesis of hepatic encephalopathy. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. v.35, p.1175-1181, 2003.

KUROZUMI, T.; TANAKA, K.; KIDO, M.; SHOYAMA, Y. Monocrotaline induced renal lesions. *Experimental and Molecular Pathology*. v.39, p.377-386, 1983.

LAWS, L. Toxicity of *Crotalaria mucronata* to sheep. *Australian Veterinary Journal*. v.44, p.453-455, 1968.

LEMO, R.A.A.; DUTRA, I.S.; SOUZA, G.F.; NAKAZATO, L.; BARROS, C.S.L. Intoxicação espontânea por *Crotalaria mucronata* em bovinos em Minas Gerais. *Arquivos do Instituto Biológico*. v.64, suplemento, p.43, 1997.

LEWIS, D.C.; SHIBAMOTO, T. Effects of *Cassia obtusifolia* (sickelpod) extracts and anthraquinones on muscle mitochondrial function. *Toxicon*. v.27, p. 519 – 529, 1989.

LISBÔA, J.A.N.; KUCHENBUCK, M.R.G.; DUTRA, I.S.; GONÇALVES, R.C.; ALMEIDA, C.T.; BARROS FILHO, I.R. Epidemiologia e quadro clínico do botulismo epizootico dos bovinos no estado de São Paulo. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.16, p.67-74, 1996.

LOCKWOOD, A.H.; YAP, E.W.; WONG, W.H. Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. v.11, p.337-341, 1991.

LORENZI, H. *Plantas daninhas do Brasil: terrestres, aquáticas, parasitas, tóxicas e medicinais*. 2 ed. Nova Odessa: Ed. Plantarum, 1991.

- LUCENA, R.B.; RISSI, D.R.; MAIA, L.A.; FLORES, M.M.; DANTAS, A.F.M.; NOBRE, V.M.; RIET-CORREA, F.; BARROS, C.S.L. Intoxicação por alcalóides pirrolizidínicos em ruminantes e equinos no Brasil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.30, n.5, p.447-452, 2010.
- MACLACHLAN, N.J.; CULLEN, J.M. Fígado, sistema biliar e pâncreas exócrino. In: CARLTON, W.W.; McGAVIN, M.D. *Patologia Veterinária Especial*. 2 ed. Porto Alegre: Ed. ArtMed, 1998.
- MÁRQUEZ-AGUIRRE, A.L.; CANALES-AGUIRRE, A.A.; GÓMEZ-PINEDO, U.; GÁLVEZ-GASTÉLUM, F.J. Molecular aspects of hepatic encephalopathy. *Neurología*. v.25, n.4, p.239-247, 2010.
- MARRERO, E.; APARICIO, M.; FIGUEREDO, M.A.; BULNES, C.; SÁNCHEZ, L.M.; PALENZUELA, I.; DURAND, R. Common natural and experimental plant intoxications in animals reported in Cuba. p.335-340. In: ACAMOVIC, T.; STEWART, C.S.; PENNYCOTT, T.W. *Poisonous Plants and Related Toxins*. CABI Publ., Wallingford, UK. 2004.
- MARRERO, E.; BULNES, C.; PÉREZ, M.; SÁNCHEZ, L. *Cassia occidentalis* toxicity in heifers. *Toxicology Letters*. v.95, supl.1, p.153, 1998.
- MARTINS, E.; MARTINS, V.M.V.; RIET-CORREA, F.; SONCINI, R.A.; PARABONI, S.V. Intoxicação por *Cassia occidentalis* (Leguminosae) em suínos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.6, n.2, p.35-38, 1986.
- MATTOCKS, A.R.; DRIVER, E. Metabolism and toxicity of anacrotine, a pyrrolizidine alkaloid, in rats. *Chemical Biological Interactions*. v.63, p.91-104, 1987.
- MCCORMACK, E.; NEISLER, W.E. *Cassia obtusifolia* (sicklepod) toxicity in a dairy herd. *Veterinary Medicine/Small Animal Clinician*. v.75, p.1849-1851, 1980.
- McGRATH, J.P.M.; DUNCAN, J.R. *Crotalaria spectabilis* toxicity in swine: characterization of the renal glomerular lesion. *Journal of Comparative Pathology*. v.85, p.185-194, 1975.
- MELLO, G.W.S., OLIVEIRA, D.M., CARVALHO, C.J.S., PIRES, L.V., COSTA, F.A.L., RIET-CORREA, F., SILVA, S.M.M. Plantas tóxicas para ruminantes e equídeos no norte Piauiense. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.30, n.1, p.1-9, 2010.
- MÉNDEZ, M.C.; RIET-CORREA, F. *Plantas tóxicas e micotoxicoses*. 2 ed. Pelotas: Editora Universitária, 2008.
- MERCER, H.D.; NEAL, F.C.; HIMES, J.A.; EDDS, G.T. *Cassia occidentalis* toxicosis in cattle. *Journal of American Veterinary Medical Association*. v.151, n.6, p.735-741, 1967.
- NICHOLSON, S.S.; THORNTON, J.T.; RIMES, A.J. Toxic myopathy in dairy cattle caused by *cassia obtusifolia* in greenchop. *American Association of Bovine Practitioners*. v.12, p.120, 1977.
- NOBRE, D.; DAGLI, M.L.; HARAGUCHI, M. *Crotalaria juncea* intoxication in horses. *Veterinary and Human Toxicology*. v.36, n.5, p.445-448, 1994.

NOBRE, V.M.T.; DANTAS, A.F.M.; RIET-CORREA, F.; BARBOSA FILHO, J.M.; TABOSA, I.M.; VASCONCELOS, J.S. Acute intoxication by *Crotalaria retusa* in sheep. *Toxicon*. v.45, p.347-352, 2005.

NOBRE, V.M.T.; RIET-CORREA, F.; BARBOSA FILHO, J.M.; DANTAS, F.M.; TABOSA, I.M.; VASCONCELOS, J.S. Intoxicação por *Crotalaria retusa* (Fabaceae) em equídeos no semi-árido da Paraíba. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.24, n.3, p.132-143, 2004a.

NOBRE, V.M.T.; RIET-CORREA, F.; DANTAS, A.F.M.; TABOSA, I.M.; MEDEIROS, R.M.T.; BARBOSA FILHO, J.M. Intoxication by *Crotalaria retusa* in ruminants and equidae in the state of Paraíba, northwestern, Brazil. p. 275-279. In: ACAMOVIC, T.; STEWART, C.S.; PENNYCOTT, T.W. *Poisonous Plants and Related Toxins*. CABI Publ., Wallingford, UK. 2004b.

NORTON, J.H.; O'ROURKE, P.K.; Toxicity of *Crotalaria goreensis* for chickens. *Australian Veterinary Journal*. v.55, p.173-174, 1979.

O'HARA, P.J.; PIERCE, K.R. A toxic cardiomyopathy caused by *Cassia occidentalis* I. morphologic studies in poisoned rabbits. *Veterinary Pathology*. v.11, p.97-109, 1974a.

O'HARA, P.J.; PIERCE, K.R. A toxic cardiomyopathy caused by *Cassia occidentalis* II. Biochemical studies in poisoned rabbits. *Veterinary Pathology*. v.11, p.110-124, 1974b.

O'HARA, P.J.; PIERCE, K.R.; READ, W.K. Degenerative myopathy associated with ingestion of *Cassia occidentalis* L.: clinical and pathologic features of the experimentally induced disease. *American Journal of Veterinary Research*. v.30, n.12, p.2173-2180, 1969.

PEARSON, E.G. Enfermidades do sistema hepatobiliar. In: SMITH, B.P. *Medicina Interna de Grandes Animais*. 3.ed. Barueri, SP: Manole, p.790 – 823, 2006.

PIERCE, K.R.; O'HARA, P.J. Toxic myopathy in Texas cattle. *The Southwestern Veterinarian*. p.179-184, 1967.

PIERCY, P.L.; RUSOFF, L.L. *Crotalaria spectabilis* poisoning in Louisiana livestock. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. v.108, n.827, p.69-73, 1946.

PUTNAM, M.R.; BOOSINGER, T.; SPANO, J.; WRIGHT, J.; WIGGINS, A. Evaluation of *Cassia obtusifolia* (sicklepod) seed consumption in Holstein calves. *Veterinary and Human Toxicology*. v.30, n.4, p.316-318, 1988.

RAFFI, M.B.; SALLIS, E.S.V.; RECH, R.R.; GARMATZ, S.L.; BARROS, C.S.L. Intoxicação por *Senna occidentalis* em bovinos em pastoreio - relato de caso. *Revista da FZVA*. v.10, p.131-136, 2003.

RIET-CORREA, F., MEDEIROS, R.M.T. Intoxicações por plantas em ruminantes no Brasil e no Uruguai: importância econômica, controle e riscos para a saúde pública. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.21, p.38-42, 2001

RIET-CORREA, F.; CARVALHO, K.S.; DANTAS, A.F.M.; MEDEIROS, R.M.T. Spontaneous acute poisoning by *Crotalaria retusa* in sheep and biological control of this plant with sheep. *Toxicon*. v.58, p.606-609, 2011.

- RIET-CORREA, F.; MEDEIROS, R.M.T.; TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J. Toxic plants for livestock in Brazil: Economic impact, toxic species, control measures and public health implications. p. 2-14. In: PANTER, K.E.; WIERENGA, T.L.; PFISTER, J.A. *Poisonous Plants: Global research and solutions*. CAB International, Wallingford, 2007.
- RIET-CORREA, F.; MÉNDEZ, M. D. C. Intoxicações por plantas e micotoxinas. In: RIET-CORREA, F. SCHILD, A. L.; LEMOS, R. A. A.; BORGES, J. R. J. *Doenças de Ruminantes e Equídeos*. 3 ed. Editora Fervoni: Santa Maria, 2007, v.2, p. 99-114.
- RISSI, D.R.; RECH, R.R.; PIEREZAN, F.; GABRIEL, A.L.; TROST, M.E.; BRUM, J.S.; KOMMERS, G.D.; BARROS, C.S.L. Intoxicações por plantas e micotoxinas associadas a plantas em bovinos no Rio Grande do Sul: 461 casos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.27, n.7, p.261-268, 2007.
- RODRIGUES, U.; RIET-CORREA, F.; MORES, N. Intoxicação experimental em suínos com baixas concentrações de *Senna occidentalis* (Leg. Caes.) na ração. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.13, n.3/4, p.57-66, 1993.
- ROGERS, R.J.; GIBSON, J.; REICHMANN, K.G. The toxicity of *Cassia occidentalis* for cattle. *Australian Veterinary Journal*. v.55, p.408-412, 1979.
- ROTHUIZEN, J. Important clinical syndromes associated with liver disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. v.39, n.3, p.419-437, 2009.
- RUSSELL, K.E.; ROUSSEL, A.J. Evaluation of the ruminant serum chemistry profile. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. v.23, n.3, p.403-426, 2007.
- SANCHES, A.W.D.; LANGOHR, I.M.; STIGGER, A.L.; BARROS, C.S.L. Doenças do sistema nervoso central em bovinos no sul do Brasil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.20, n.3, p.113-118, 2000.
- SANDERS, D.A.; SHEALY, A.L.; EMMEL, M.W. The Pathology of *Crotalaria spectabilis* roth poisoning in cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. v.89, p.150-156, 1936.
- SANT'ANA, F.J.F.; GARCIA, E.C.; RABELO, R.E.; FERREIRA JÚNIOR, C.S.; FREITAS NETO, A.P.; VERDEJO, A.C.F. Intoxicação espontânea por *Senna occidentalis* em javalis (*Sus scrofa ferus*) no estado de Goiás. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.31, n.8, p.702-706, 2011.
- SANTOS, J.C.A.; RIET-CORREA, F.; SIMÕES, S.V.D.; BARROS, C.S.L. Patogênese, sinais clínicos e patologia das doenças causadas por plantas hepatotóxicas em ruminantes e equinos no Brasil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.28, n.1, p.1-14, 2008.
- SCHMITZ, D.G.; DENTON, J.H. *Senna* bean toxicity in cattle. *The Southwestern Veterinaria*. v.30, n.2, p.165-170, 1977.
- SILVA, D.M.; RIET-CORREA, F.; MEDEIROS, R.M.T.; OLIVEIRA, O.F. Plantas tóxicas para ruminantes e equídeos no seridó ocidental e oriental do Rio Grande do Norte. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.26, n.4, p.223-236, 2006.

- STEGELMEIER, B.L.; GARDNER, D.R.; DAVIS, T.Z. Livestock poisoning with pyrrolizidine alkaloid containing plants (*Senecio*, *Crotalaria*, *Cynoglossum*, *Amsinckia*, *Heliotropium*, and *Echium* spp.). *Society for Range Management*. v.31, n.1, p.35-37, 2009.
- TAKEUTI, K.L.; RAYMUNDO, D.L.; BANDARRA, P.M.; OLIVEIRA, L.G.S.; BOABAID, F.M.; BARRETO, L.; DRIEMEIER, D. Surto de intoxicação por *Senna occidentalis* em bovinos em pastoreio. *Acta Scientiae Veterinariae*. v.39, n.1, p.1-4, 2011.
- TENNANT, B.C. Hepatic function. In: Kaneko, J.J.; Harvey, J.W.; Bruss, M.L. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, 5th; 1997.
- TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental por *Crotalaria mucronata* (Leg. Papilionoideae) em bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.2, n.2, p.77-85, 1982.
- TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental por *Crotalaria anagyroides* (Leg. Papilionoideae) em bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.3, n.4, p.115-123, 1983.
- TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P.V. *Plantas tóxicas do Brasil*. Rio de Janeiro: Helianthus, 2000.
- TORRES, M.B.A.M.; SALLES, M.W.S.; HEADLEY, S.A.; BARROS, C.S.L. Intoxicação experimental por sementes de *Crotalaria spectabilis* (Leguminosae) em suínos. *Ciência Rural*. v.27, n.2, p.307-312, 1997.
- VASHISHTHA, V.M.; KUMAR, A.; JOHN, T.J.; NAYAK, N.C. *Cassia occidentalis* poisoning as the probable cause of hepatomyoencephalopathy in children in western Uttar Pradesh. *Indian Journal of Medical Research*. v.125, p.756-762, 2007.
- WILLIAMS, M.C.; MOLYNEUX, R.J. Occurrence, concentration, and toxicity of pyrrolizidine alkaloids in *Crotalaria* seeds. *Weed Science*. v.35, p.476-481, 1987.