

DAYANE DIAS COUTINHO CAVALCANTI DE LIMA

**DOENÇA DE DEPÓSITO LISOSSOMAL PROVOCADA PELO
CONSUMO DE *Ipomoea verbascoidea* (CONVOLVULACEAE) EM
CAPRINOS EM PERNAMBUCO**

**RECIFE
2013**



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

DAYANE DIAS COUTINHO CAVALCANTI DE LIMA

**DOENÇA DE DEPÓSITO LISSOSSOMAL PROVOCADA PELO
CONSUMO DE *Ipomoea verbascoidea* (CONVOLVULACEAE) EM
CAPRINOS EM PERNAMBUCO**

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

Orientador:
Prof. Dr. Fábio de Souza Mendonça

**RECIFE
2013**

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

**DOENÇA DE DEPÓSITO LISOSSOMAL PROVOCADA PELO
CONSUMO DE *Ipomoea verbascoidea* (CONVOLVULACEAE) EM
CAPRINOS NO SEMIÁRIDO DE PERNAMBUCO**

Dissertação de Mestrado elaborada por

DAYANE DIAS COUTINHO CAVALCANTI DE LIMA

Aprovada em 25 de fevereiro de 2013

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fábio de Souza Mendonça - Presidente
Orientador e Presidente da Banca
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Prof. Dr. Joaquim Evêncio Neto
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Prof. Dr. Fabrício Bezerra de Sá
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Juliana Pinto de Medeiros
Centro de Ciências Biológicas
Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por permitir mais esta conquista, colocando em minha vida pessoas maravilhosas que tornaram possível essa realização.

Ao orientador, Prof. Dr. FÁBIO DE SOUZA MENDONÇA, pela orientação nesse estudo e, sobretudo pela compreensão, cumplicidade, profissionalismo e empenho nas atividades. A este homem que ao longo desse trabalho, tornou-se um exemplo, não apenas em âmbito acadêmico, mas, sobretudo, como um amigo que sempre deixou prevalecer seu lado humano.

À minha mãe JÚLIA DIAS COUTINHO CAVALCANTI DE LIMA, por todas as provas de amor, evidenciadas em todos os momentos, sempre ajudando, incentivando e abençoando com suas palavras de conforto, esperança, amor e carinho de uma mãe muito dedicada. Pela força de suas orações, que ouvidas por Deus e os espíritos de luz, me deram força nas dificuldades e me permitiram alcançar inúmeras vitórias em minha vida.

Ao meu pai ISRAEL CAVALCANTI DE LIMA, pela educação, me trilhando no caminho do bem, pelos esforços de um homem trabalhador e responsável que permitiram muitas conquistas em minha vida.

Ao meu companheiro, EGBERTO ALEXANDRE DA SILVA, pelo amor, carinho, compreensão e cumplicidade que permitiu muitas conquistas importantes em nossas vidas e inúmeros momentos de felicidade.

À minha filha ELIS DIAS SILVA, que preencheu as lacunas que existiam em minha vida, fazendo sentir-me realizada, completa e ainda mais engajada no crescimento profissional e espiritual.

Ao Prof. Dr. FRANKLIN RIET-CORREA AMARAL pela amizade, ensinamentos, exemplos e pela contribuição científica e revisão desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. JOAQUIM EVÊNCIO NETO pelo uso frequente de sua sala e seus equipamentos durante todo o período dessa dissertação.

À Médica Veterinária doutoranda ANA LÍZIA BRITO, pela colaboração direta em todas as etapas do trabalho, pelo profissionalismo, comprometimento, solidariedade, amizade e dedicação neste estudo.

Às discentes de graduação THAMIRIS LUNA e RAFAELA TAVARES pela colaboração no manejo dos animais experimentais, na realização dos exames neurológicos e participação nas necropsias.

À futura mestranda RAQUEL ALBUQUERQUE pela presença ativa em várias etapas deste estudo, sempre com muita disposição, notadamente nas necropsias realizadas, onde sua presença era indispensável pela habilidade prática na realização destas atividades.

À discente de graduação BRENA ROCHA, pela ajuda nas realizações de exames neurológicos, necropsias, processamento de material no laboratório de Histologia, sempre solícita, atenciosa e disposta.

À mestranda MARIA EDNA BARROS, pela paciência, atenção e colaboração efetiva no processamento de todo o material histológico utilizado neste estudo, além da orientação nas análises estatísticas utilizadas.

À Professor Dr. FABRÍCIO BEZERRA DE SÁ, pela colaboração nos procedimentos de eutanásia e necropsia.

À mestra KEILA REGINA pela contribuição no manejo dos animais, no início do experimento, período em que sua ajuda nos foi crucial.

Ao funcionário MARCOS EDUARDO FERREIRA pela ajuda no manejo dos animais utilizados neste estudo.

Ao Médico Veterinário e amigo LUIZ ROBERTO DIAS MEDEIROS, a quem devo tudo que conquistei profissionalmente. Pela amizade e confiança depositada em mim. Pelos conselhos profissionais e pessoais que levo sempre comigo, pelo tratamento de pai que dispensou a mim durante o saudoso e prazeroso período em que trabalhamos juntos.

À minha amiga KAMILA MARTINS MORENO pelas inúmeras vezes que demonstrou sua amizade e consideração, ajudando em momentos delicados e difíceis que enfrentei no início dessa trajetória.

À minha amiga e cumadre ELLEN CHRISTINY DE GÓIS pela disponibilidade de ajudar sempre, apesar de suas ocupações mostrando-se sempre prestativa.

A todos os membros do grupo de Pesquisa do Professor Dr. JOAQUIM EVÊNCIO NETO e Professor Dr. FÁBIO DE SOUZA MENDONÇA, pela colaboração científica nas reuniões do grupo, pela amizade e agradável convívio.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Ciência Veterinária, pela contribuição acadêmica para minha formação.

À Universidade Federal Rural de Pernambuco por ter sido responsável por minha formação profissional, à essa academia que considero uma extensão do meu lar.

A todos os membros da banca examinadora por terem me concedido a honra de tê-los como colaboradores desse trabalho.

À Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco – FACEPE, pelo apoio financeiro.

Aos animais, que de forma submissa e irracional foram parte essencial deste trabalho, merecendo, portanto o devido respeito de todos os humanos que direta ou indiretamente dependem deles para alimentação e, conseqüentemente manutenção da vida e contribuição nos diversos ramos da ciência.

A todos aqueles que direta ou indiretamente colaboraram para a concretização deste trabalho que, sobretudo significa a realização de um sonho.

“Agradeço todas as dificuldades que enfrentei; não fosse por elas, eu não teria saído do lugar. As facilidades nos impedem de caminhar. Mesmo as críticas nos auxiliam muito”.

Chico Xavier

FONTES FINANCIADORAS

Esta pesquisa foi financiada pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), por intermédio do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para o Controle de Intoxicações por Plantas, Processo Número 573534/2008-0.

Esta pesquisa teve o apoio financeiro da Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia (FACEPE), através de concessão de bolsa de mestrado.

RESUMO

O objetivo deste trabalho é descrever os aspectos epidemiológicos, clínicos e histopatológicos da intoxicação espontânea por *Ipomoea verbascoidea* em caprinos em Pernambuco e a reprodução experimental da doença em caprinos. Para isso, realizou-se o acompanhamento da epidemiologia da doença em sete municípios do semiárido de Pernambuco. Três caprinos espontaneamente intoxicados foram examinados e, em seguida eutanasiados e necropsiados (Grupo I). Para reproduzir experimentalmente a doença, as folhas secas de *I. verbascoidea* contendo 0,02% de swainsonina, foram fornecidas na dose de 4 g/kg (80 mg de swainsonina/kg) a dois grupos de três animais. Os caprinos do Grupo II receberam a planta diariamente por 40 dias e foram eutanasiados no 41º dia de experimento. Os caprinos do Grupo III receberam a planta diariamente por 55 dias e foram eutanasiados no 120º dia de experimento. Outros três caprinos constituíram o grupo controle (GC). Em todos os grupos de lesões do cerebelo foram avaliadas morfometricamente, mediante mensuração da espessura da camada molecular e da área citoplasmática dos neurônios de Purkinje. Os principais sinais clínicos e lesões microscópicas foram semelhantes aos previamente reportados em animais intoxicados por plantas que contem swainsonina. Nos caprinos do GII e GIII, os primeiros sinais clínicos foram observados entre 22 e 27 dias; clinicamente a doença desenvolvida por esses animais foi semelhante aos casos espontâneos. Nenhum dos caprinos do GIII se recuperou dos sinais nervosos. Estes resultados indicam que ocorrem lesões irreversíveis quando os caprinos continuam ingerindo a planta por mais de 30 dias após a observação dos primeiros sinais clínicos. Nos caprinos do GII e GIII as lesões consistiam em diversos graus de fina vacuolização citoplasmática de neurônios do cerebelo, gânglios basais, bulbo na altura da obex e telencéfalo. Pela análise morfométrica, a camada molecular do cerebelo dos caprinos do Grupo I e III eram mais delgadas que às dos caprinos do grupo controle, e os neurônios de Purkinje estavam atróficos. Estes resultados demonstram a irreversibilidade do quadro neurológico.

Palavras-chave: Plantas tóxicas, swainsonina, morfometria cerebelar, doenças do armazenamento lisossômico, intoxicação por plantas.

ABSTRACT

The aim of this paper is to describe the epidemiological, clinical and histopathological aspects of poisoning by *Ipomoea verbascoidea* in goats in Pernambuco, northeastern Brazil and reproduce experimentally the disease in goats. For this, we carried out the monitoring of the epidemiology of the disease in seven municipalities in the semiarid region of Pernambuco. Three spontaneously intoxicated goats were examined and then euthanized and necropsied (Group I). For the disease reproduction, the dried leaves of *I. verbascoidea* containing 0.02% swainsonine was supplied at doses of 4g/kg (80mg swainsonine/kg) for two groups of three animals. The goats in Group II received daily doses of the plant for 40 days and were euthanized on the 41st day of the experiment. Goats from Group III received daily doses of the plant during 55 days and were euthanized on the 120th day of the experiment. Other three goats constituted the control group (CG). In all groups cerebellar lesions were evaluated morphometrically; for this the molecular layer of the cerebellum and the Purkinje neurons area were measured. The main clinical signs and microscopic lesions in goats spontaneously poisoned were similar to those reported by swainsonine containing plants. In experimental goats (GII and GIII), the first nervous signals were observed between 22 and 27 days; clinically, the disease developed by these animals was similar to the spontaneous cases. The goats of GIII did not recover from the nervous picture. These results indicate that irreversible damage occurs when the goats continue ingesting the plant for more than 30 days after the observation of first clinical signs. In goats experimentally poisoned the lesions consisted of various degrees of neuronal cytoplasmic vacuolation in the cerebellum, basal ganglia, bulb at the height of the obex and telencephalon. By morphometric analysis, the molecular layer of the cerebellum of goats of Group I and III were thinner than goats of control group and the Purkinje neurons of goats were atrophic. These results demonstrate the irreversibility of the neuronal picture.

Keywords: Poisonous plants, swainsonine, cerebellar morphometry, lysosomal storage disease, poisoning by plants

LISTA DE ABREVIATURAS

DDL- Doença de depósito lisossomal

Obj.- Objetiva

Fig. – Figura

Subsp.- Subespécie

SNC- Sistema Nervoso Central

GI- Grupo I

GII- Grupo II

GIII- Grupo III

GC- Grupo controle

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Mapa geográfico do Brasil destacando o Estado de Pernambuco, o Sertão do Moxotó e em maior aumento os Municípios estudados.....46
- Figura 2. Caprino intoxicado experimentalmente por *Ipomoea verbascoidea* apresentando incoordenação motora, debilidade dos membros pélvicos, ataxia e quedas.....48
- Figura 3. (A) Ausência de células na camada de neurônios de Purkinje. HE, obj. 10x. (B) Vacuolização citoplasmática dos neurônios de Purkinje e núcleos deslocados para as periferias das células. HE, obj.20x. (C). Áreas focais de gliose na substância branca do cerebelo e (D) núcleo da base. HE, obj.20x.....49
- Figura 4. Representação gráfica da análise morfométrica do cerebelo dos quatro grupos examinados: contagem do número de neurônios de Purkinje, mensuração da área do citoplasma de neurônios de Purkinje e mensuração da camada molecular. Observa-se correlação entre a área do pericárdio de neurônios e espessura da camada molecular do cerebelo. O número de neurônios de Purkinje não demonstrou diferenças significativas entre os grupos.....50

SUMÁRIO

| | |
|------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA | 14 |
| 2. OBJETIVOS..... | 16 |
| 2.1. Objetivo Geral | 16 |
| 2.2. Objetivos Específicos..... | 16 |
| 3. REVISÃO DE LITERATURA | 17 |
| 3.1. Intoxicação por plantas em animais de produção | 17 |
| 3.2. Importância econômica | 17 |
| 3.3. Plantas Tóxicas do Brasil | 18 |
| 3.4. Plantas que afetam o Sistema Nervoso | 19 |
| 3.4.1. Plantas que causam Doenças de Depósito Lisossomal | 19 |
| <i>Solanum fastigiatum</i> | 20 |
| <i>Solanum paniculatum</i> | 21 |
| <i>Sida Carpinifolia</i> | 22 |
| <i>Turbina cordata</i> | 24 |
| <i>Ipomoea spp.</i> | 24 |
| <i>Ipomoea carnea</i> subsp. <i>fistulosa</i> | 25 |
| <i>Ipomoea sericophylla</i> | 26 |
| <i>Ipomoea riedelii</i> | 27 |
| <i>Ipomoea verbascoidea</i> | 27 |
| 3.4.2. Outras plantas que afetam o Sistema Nervoso | 29 |
| <i>Ipomoea asarifolia</i> | 29 |
| <i>Prosopis juliflora</i> | 31 |
| <i>Phalaris angusta</i> | 33 |
| 4. REFERÊNCIAS | 35 |
| 5. ARTIGO CIENTÍFICO | 42 |

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

No semiárido nordestino as intoxicações por plantas são importantes causas de morte de ovinos e caprinos (ASSIS et al., 2010) e põem em risco o desenvolvimento da caprinovinocultura que ainda encontra-se em fase de consolidação (MENDONÇA et al., 2011). As intoxicações por plantas são responsáveis por perdas diretas e indiretas no rebanho brasileiro e mundial (TOKARNIA et al., 2000; RIET-CORREA & MEDEIROS, 2001; PANTER et al., 2007). Tem-se como exemplo o Estado da Paraíba onde as perdas relacionadas a mortes de animais provocadas por plantas tóxicas foram estimadas em 3.895 bovinos, 8.374 ovinos, 6.390 caprinos e 2.545 equinos, o que representam uma perda econômica anual de R\$ 2.733.097,00 (ASSIS et al., 2010).

Existem muitas plantas tóxicas brasileiras que não são descritas na literatura (BARBOSA et al., 2007). O número de plantas conhecidas como tóxicas para animais de produção aumenta constantemente. Atualmente são conhecidas pelo menos 117 espécies tóxicas, pertencentes a 70 gêneros (RIET-CORREA et al., 2007).

Ipomoea verbascoidea Choisy (Convolvulacea), um arbusto sub-ereto por vezes com caules decumbentes, com até 1-5 m de altura, com folhas oblongas ou circulares; flores de coloração lilás, solitárias ou agrupadas em número de 3, com sementes ovóides e de coloração acastanhadas, é conhecida popularmente como “jetirana”, “orelha de onça” ou “batata de peba” na região semiárida de Pernambuco. É uma planta tóxica descrita recentemente como agente etiológico da doença de depósito lisossomal (DDL) que dizimou criações de caprinos em Sertânia, região semiárida do Estado de Pernambuco (MENDONÇA et al., 2012). Em herbívoros, essa doença é caracterizada pelo depósito de substratos em lisossomos devido a alterações da atividade de hidrolases ácidas (JOLLY & WALKLEY, 1997).

Os principais sinais clínicos das DDL's em ruminantes consistem em alterações de origem nervosa que incluem depressão, instabilidade principalmente dos membros pélvicos, ataxia, hipermetria, tremores de intenção, marcha lateral, paresia espástica ou fraqueza. Na necrópsia não são observadas alterações significativas. Porém, histologicamente pode-se visualizar tumefação e fina vacuolização dos pericários de neurônios de todas as regiões do sistema nervoso central (GAVA et al., 1999; TOKARNIA et al., 2000; COLODEL et al., 2002, RECH et al., 2006; BARBOSA et al., 2007; DANTAS et al., 2007.). Outras lesões incluem formações de esferóides axonais no cerebelo e vacuolizações citoplasmáticas em

células epiteliais do pâncreas, rins, tireoide, hepatócitos e macrófagos do fígado, baço e linfonodos (BALOGH et al., 1999; TOKARNIA et al., 2000; ANTONIASSI et al., 2007; MENDONÇA et al., 2012).

As enfermidades que acometem o sistema nervoso vem se tornando cada vez mais importantes na clínica médica de animais de produção, pois diferentes grupos de agentes são responsáveis por provocar sérios prejuízos econômicos à pecuária brasileira e mundial. É importante lembrar que doenças como as encefalopatias espongiformes causaram prejuízos incalculáveis à agropecuária em países da Europa, dentre outros países, o que, de certa forma, levou os países livres desta enfermidade a monitorarem melhor seus rebanhos com relação às doenças que cursam com sintomas neurológicos. No Brasil, enfermidades causadas por plantas tóxicas vêm aumentando à lista das doenças que acometem o sistema nervoso. Nesse contexto, a justificativa desse trabalho está pautada na importância do diagnóstico correto destas intoxicações para o estabelecimento de medidas profiláticas adequadas.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

- ✓ Estudar a doença de depósito lisossomal induzida pelo consumo de *Ipomoea verbascoidea* em caprinos.

2.2. Objetivos Específicos

- ✓ Caracterizar clinicamente a intoxicação espontânea por *Ipomoea verbascoidea* em caprinos.
- ✓ Descrever os aspectos epidemiológicos da intoxicação por *Ipomoea verbascoidea* em caprinos na microrregião do Sertão do Moxotó, Estado de Pernambuco.
- ✓ Desenvolver experimentalmente a intoxicação por *Ipomoea verbascoidea* em caprinos para caracterização do quadro de toxidez
- ✓ Realizar morfometria cerebelar para dimensionar a extensão das lesões cerebelares.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Intoxicação por plantas em animais de produção

As intoxicações por plantas em animais de produção na América do Sul são conhecidas desde a época da colonização com a introdução dos primeiros rebanhos em pastagens naturais da região, trazidos pelos pioneiros espanhóis e portugueses (RIET-CORREA & MEDEIROS, 2001). São consideradas plantas tóxicas de interesse pecuário aquelas que causam danos à saúde ou morte de animais quando ingeridas espontaneamente, em condições naturais (RIET-CORREA et al., 1993; TOKARNIA et al., 2000). Neste sentido, nem todas as plantas demonstradas experimentalmente como tóxicas, devem ser consideradas plantas tóxicas de interesse pecuário por não produzirem quadros clínico-patológicos sob condições naturais (BARBOSA et al., 2007).

As plantas tóxicas recebem essa denominação por apresentarem substâncias biodisponíveis capazes de causar alterações metabólicas conduzindo o organismo vivo a reações biológicas diversas, desencadeando vários sinais clínicos. O grau de toxicidade depende da dosagem e da espécie animal envolvida (GUERRA et al., 2002; VASCONCELOS et al., 2008).

3.2. Importância econômica

As intoxicações por plantas são responsáveis por perdas diretas e indiretas no rebanho brasileiro e mundial (TOKARNIA et al., 2000; RIET-CORREA & MEDEIROS, 2001; PANTER et al., 2007). As perdas diretas são causadas pelas mortes de animais, diminuição dos índices reprodutivos devido a abortos, infertilidade, malformações, redução da produtividade nos animais intoxicados e outras alterações devidas a doenças transitórias, enfermidades subclínicas com diminuição da produção de leite, carne ou lã, e aumento à susceptibilidade a outras doenças devido a depressão imunológica. As perdas indiretas incluem os custos de controlar as plantas tóxicas nas pastagens, o investimento em cercas e pastoreio alternativo para evitar as intoxicações, a redução do valor da forragem devido ao atraso na sua utilização, a redução do valor da terra, a compra de gado para substituir os

animais mortos, e os gastos com o diagnóstico das intoxicações e tratamento dos animais (RIET-CORREA et al. 1993).

No Brasil estima-se que morrem anualmente por intoxicação por plantas aproximadamente um milhão de bovinos, o que causa um forte impacto econômico no setor pecuário (RIET-CORREA, 2011). Devido a carência de dados sobre a frequência das causas de mortalidade em diversos Estados do Brasil, é difícil estimar as perdas por morte dos animais ocasionadas pelas plantas tóxicas (RIET-CORREA & MEDEIROS, 2001).

3.3. Plantas Tóxicas do Brasil

Nem todas as plantas tóxicas brasileiras estão descritas na literatura (BARBOSA, 2007). O número de plantas tóxicas identificadas como causadoras de perdas importantes para a pecuária vem crescendo constantemente no Brasil. Atualmente são conhecidas 117 plantas pertencentes a 70 gêneros (RIET-CORREA et al., 2007). Até 2006, eram conhecidas 111 plantas causadoras de intoxicação em animais, nesse mesmo ano, foi publicado um trabalho de Silva (2006) relatando a ocorrência de intoxicação por 3 plantas desconhecidas como tóxicas na literatura brasileira. Atualmente, já são conhecidas 117 plantas tóxicas (RIET-CORREA et al., 2007). Esse aumento considerável no número de espécies tóxicas conhecidas deve-se a estudos sistemáticos das plantas tóxicas em regiões com poucas pesquisas no segmento (RIET-CORREA et al., 2006).

As taxas de mortalidade de animais causada por plantas tóxicas é maior nas regiões Centro-Oeste, Nordeste e Norte que no Sul e Sudeste (TOKARNIA et al., 2000; BARBOSA et al., 2007). Porém, Rissi et al. (2007) afirma que a intoxicação por plantas constitui um dos principais problemas para o rebanho bovino do Rio Grande do Sul. Esse Estado registrou, entre os anos de 1998 a 2005 que a ingestão de plantas tóxicas foi responsável por cerca de 15,83% das mortalidades de bovinos, sendo 56,14% de todas as mortes de bovinos mortes atribuídas a *Senecio* spp, 12,06% a *Pteridium aquilinum*, 10,31% *Ateleia glazioviana*, a *Solanum fastigiatum* responde por 5,04% dessas mortes, a *Baccharis coridifolia* por 3,29%, a *Xanthium cavanillesii* por 2,63%, *Ramaria flavobrunnescens* por 2,41%, *Amaranthus* spp por 2,19% e *Vicia villosa* por 1,54%, *Ipomoea batatas*, *Prunus sellowii* e polpa cítrica responderam cada uma por 0,44%, *Cestrum parqui*, *Claviceps paspali*, *Claviceps purpurea*, *Brachiaria* spp e *Lantana* sp por 0,22% cada.

3.4. Plantas que afetam o Sistema Nervoso

3.4.1. Plantas que causam Doenças de Depósito Lisossomal

A Doença de depósito lisossomal é um distúrbio que envolve o Sistema Nervoso Central. Caracteriza-se por acúmulo de produtos metabólicos indigeríveis, que se acumulam nos lisossomos de neurônios devido à atividade deficiente de uma enzima catabólica (JAMES et al. 1972, SMITH, 2006).

Os lisossomos são organelas citoplasmáticas presentes em todas as células. Porém, são mais abundantes nas células fagocitárias como os macrófagos, leucócitos e neutrófilos (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2008). Sua função é digerir os materiais incorporados por endocitose e realizar a autofagia, que consiste na digestão de elementos da própria célula. Essa função de digestão é promovida por cerca de 50 diferentes enzimas hidrolíticas. Determinadas deficiências dessas enzimas resultam em diversas doenças que se caracterizam pelo acúmulo intracelular das substâncias que essas enzimas degradam (DE ROBERTS & HIB, 2006).

As principais doenças de depósito lisossomal são lipidoses, mucopolissacaridoses, glicogenoses, mucolipidoses, oligossacaridoses e lipofuscinoses neuronais. A compreensão desta doença surgiu a partir da identificação bioquímica das moléculas características da enfermidade depositadas nas células, antecedendo a identificação molecular da anomalia genética responsável por cada tipo diferente de DDL (PLATT e WALKLEY, 2004).

As DDL's se manifestam a partir de vários mecanismos, sendo classificadas como genéticas ou adquiridas (JAMES et al. 1972, SMITH 2006). King e Alroy (2000) descrevem nove fatores causadores da doença: ausência de síntese de uma enzima imunologicamente detectável (Doenças de Hurler, Tay-Sachs, Sandhodd e Pompe); síntese de um polipeptídeo cataliticamente inativo (Gangliosidose GM₁, mucopolissacaridose VI, doenças de Pompe e Tay Sachs); síntese de uma enzima cataliticamente ativa, porém, sem sua migração para o interior dos lisossomos (doença da célula I, polidistrofia pseudo-Hurler); síntese de uma enzima cataliticamente ativa, porém instável em compartimentos pré-lisossômicos ou lisossômicos (Leucodistrofia metacromática de surgimento tardio, deficiência de múltiplas sulfatases, doença de Pompe de surgimento tardio, deficiência de neuraminidase, beta-

galactosidase); falta de proteínas ativadoras de hidrolases degradadoras de lipídeos (variante AB da gangliosidose GM₂, variantes das doenças de Gaucher e Farber, e da leucodistrofia metacromática); e gene estrutural normal para as hidrolases, com ocorrência de uma mutação no gene ou genes que codificam a modificação pós-translacional das hidrolases (deficiências de múltiplas sulfatases); deficiências enzimáticas resultantes intoxicação com inibidores naturais ou sintéticos das enzimas lisossômicas (moléstia por alcalóide indolizidínico, por medicamentos anfófilos catiônicos); diminuição no transporte do produto final da degradação para fora dos lisossomos (doença de Salla, sialidose infantil, cistinose); e aporte excessivo de substrato (algumas leucemias que estão associadas a doença de Gaucher).

As DDL's adquiridas resultam da ingestão de plantas que contêm inibidores específicos de uma ou mais enzimas catabólicas lisossômicas. Plantas dos gêneros *Astragalus*, *Oxytropis* e *Swainsona*, conhecidas como "locoweed", causam α -manosidoses em equinos, bovinos, ovinos e caprinos no oeste do Canadá, Estados Unidos, nordeste do México e Austrália (JAMES et al. 1972, SMITH, 2006).

No Brasil, a Doença de Depósito Lisossomal (DDL) induzida pela ingestão de plantas inclui as manosidoses causadas por *Ipomea sericophylla*, *Ipomoea riedelli* (BARBOSA et al., 2007; MENDONÇA et al. 2011), *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa* (TOKARNIA et al., 2000) e *Sida carpinifolia* (DRIEMEIER et al., 2000; COLODEL et al., 2002); a lipofuscinose causada por *Phalaris angusta* (GAVA et al., 1999) e as neurolipidoses causadas por *Solanum fastigiatum* (PAULOVICH et al., 2002) e *Solanum paniculatum* (GUARANÁ et al., 2011). No Nordeste do Brasil, especialmente nos Estados de Pernambuco e Paraíba, além da intoxicação por *I. verbascoidea*, têm importância pecuária as intoxicações por *I. sericophylla* e *I. riedelli* (BARBOSA et al., 2007; MENDONÇA et al. 2011), *I. fistulosa* (SILVA et al., 2006) e as intoxicações por *Turbina cordata* (DANTAS et al., 2007).

Solanum fastigiatum

S. fastigiatum é uma planta arbustiva da família solanaceae que atinge até três metros de altura. Apresenta folhas largas e flores brancas. É invasora de pastagens ou de terrenos abandonados e conhecidos popularmente como "joá-preto" ou "jurubeba" (PORTER et al., 2003). Foi a primeira planta tóxica brasileira demonstrada como capaz de induzir a doença do armazenamento (RIET- CORREA et al., 1983).

A intoxicação ocorre principalmente nas épocas de carência alimentar, onde os animais ingerem a planta por falta de opção. É necessário que os bovinos consumam grandes quantidades da planta e o quadro clínico é caracterizado por sinais neurológicos causados por vacuolização dos neurônios de Purkinje (BARROS et al., 1987).

O princípio ativo da *S. fastigiatum* ainda é desconhecido. Riet- Correa et al. (1983) e Barros et al. (1987) sugerem a presença de algum inibidor ou substância que promova o armazenamento de lipídios nos neurônios de Purkinje no cerebelo.

Rissi et al. (2007) descrevem os principais sinais clínicos da intoxicação por *S. fastigiatum*: Hipermetria, tremores musculares, perda de equilíbrio, crises convulsivas principalmente quando os bovinos são movimentados. Porter et al. (2003) relatam ainda emagrecimento progressivo, incoordenação, convulsões e quedas.

À necropsia, não há lesões significativas. Na maioria dos casos não se observa alterações; ocasionalmente pode haver atrofia cerebelar e lesões secundárias provavelmente causadas por traumatismos resultantes das quedas (RECH et al., 2006, RISSI et al., 2007).

As principais alterações histológicas observadas consistem de fina vacuolização parcial ou total do pericário dos neurônios de Purkinje com deslocamento do núcleo dos neurônios de Purkinje para a periferia; degeneração microvacuolar citoplasmática e perda de células de Purkinje com perda da substância de Nissl e eosinofilia da região citoplasmática imediatamente ao redor do núcleo; proliferação da glia de Bergmann; diminuição da camada molecular; esferóides axonais na camada de células granulares e substância branca cerebelar (RECH et al., 2006, RISSI et al., 2007).

Solanum paniculatum

Solanum é o gênero mais representativo da família Solanaceae e consiste de cerca de 1.500 espécies. *Solanum paniculatum* é uma planta angiosperma da família Solanaceae, perene, arbustiva, ereta, ramificada, de caule pubescente e armado de acúleos curvos, com flores de pétalas brancas e anteras amarelas, com 1-2 metros de altura e nativa do Brasil. É originalmente das regiões Norte e Nordeste, ocorrendo hoje em todo o território brasileiro como invasoras de pastagens, lavouras perenes, pomares, à beira de estradas, carreadores e terrenos baldios. Apresenta preferência por solos mais arenosos e secos, sendo difícil a sua erradicação. É conhecida popularmente como Jurubeba (LORENZI, 2000, SILVA, et al., 2006).

A intoxicação natural por *S. paniculatum* foi descrita pela primeira vez por Guaraná et al. (2011) que registrou a ocorrência da doença nos municípios de Brejão, Poção e Pesqueira no Agreste do Estado de Pernambuco, com os seguintes sinais clínicos: crises epileptiformes periódicas, com quedas, que surgiam geralmente quando os animais eram excitados. Durante as crises os animais apresentavam nistagmo, opistótono, extensão dos membros anteriores e posteriores, tremores e quedas. Após alguns segundos ou minutos se levantavam, alguns com dificuldade, e retornavam ao normal, sem apresentar sinais entre uma crise e outra. Outros sinais encontrados foram ataxia, hipermetria, hiperestesia, tremores de intenção, posturas anormais, andar cambaleante lento, extensão dos membros (principalmente os anteriores), lateralização do andar, quedas com crises epileptiformes, opistótono e nistagmo, quando manejados.

O princípio ativo da *S. paniculatum* ainda é desconhecido. Análises nas raízes de *Solanum* spp. mostram uma multiplicidade de alcalóides ou a presença de compostos que representem novos tipos estruturais. Um novo alcaloide esteróide, paniculidina, e seu glicosídeo, paniculina foram identificados em raízes de *S. paniculatum*. No entanto, não tem sido demonstrada se alguma dessas substâncias causa o quadro clínico (GUARANÁ et al., 2011).

À necropsia não são encontradas lesões macroscópicas específicas associadas à intoxicação pela planta. As lesões histológicas mais importantes são encontradas no cerebelo. Consistem de fina vacuolização parcial ou total do pericário dos neurônios de Purkinje e neurônios do gânglio trigêmeo. Além de degeneração dessas células, com perda dos grânulos da substância de Nissl, conferindo um aspecto esponjoso à célula; eosinofilia da região citoplasmática imediatamente ao redor do núcleo, áreas multifocais de necrose neuronal com desaparecimento das células de Purkinje, e ao redor, proliferação de astrócitos de Bergman, espessando a camada granular do cerebelo. Vacuolização neuronal moderada pode ser encontrada no óbex, pedúnculos cerebelares e colículos rostrais (GUARANÁ et al., 2011, RÊGO et al., 2012).

Sida Carpinifolia

Sida carpinifolia L.f., da família Malvaceae, é uma planta subarborescente, perene, ereta, ramificada, de caule sublenhoso, com casca fibrosa, medindo de 0,3 a 0,7 metros de altura, se propaga por sementes, invadindo principalmente pastagens e terrenos baldios (LORENZI,

2000). É uma planta nativa do Brasil ocorrendo em quase todo o território nacional. Tem distribuição pantropical e é frequente em locais úmidos e sombreados das Regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste do Brasil, sendo popularmente chamada de “guanxuma”, “vassourinha”, “chá-da-índia”, “malva-brava”, “malva-baixa”, “relógio de vaqueiro”, “relógio-vassoura” e “vassoura preta” (LORENZI, 2000, KISMANN & GROTH, 2000).

Apesar de sua ampla distribuição e o fato de ser considerada uma planta tóxica importante na agricultura, a toxidez de *S. carpinifolia* não tem grande importância, pois raramente é consumida pelos animais em quantidades suficientes para causar intoxicação (TOKARNIA et al., 2012)

O princípio tóxico é o alcaloide indolizidínico 1, 2, 8 triol, a swainsonina que inibe as enzimas alfa-manosidase lisossômica e alfa-manosidase II do complexo de Golgi. A inibição dessas enzimas, principalmente da alfa-manosidase lisossômica, causa uma doença de depósito lisossomal (DDL) caracterizada pelo acúmulo de oligossacarídeos não totalmente hidrolisados nos lisossomos (DORLING et al., 1978, DRIEMEIER et al., 2000, COLODEL et al., 2002).

A intoxicação por *S. carpinifolia* já foi descrita em caprinos (DRIEMEIER et al., 2000), (COLODEL et al., 2002), ovinos (SEITZ et al., 2005), equinos (LORETTI et al., 2003) e bovinos (FURLAN, 2008).

A doença causada pela intoxicação por *S. carpinifolia* é de caráter crônico, caracterizada por tremores de cabeça e pescoço, olhar atento e andar cambaleante (FURLAN, 2008). Em caprinos os sinais encontrados são letargia, incoordenação motora, ataxia, dismetria, hipermetria, tremores musculares e balanço da cabeça (COLODEL et al., 2005). Ovinos apresentam sinais semelhantes aos manifestados por caprinos, porém, menos evidentes (SEITZ et al., 2005). Em bovinos, a manifestação clínica da doença é caracterizada por andar em marcha, olhar atento e tremores de intenção na cabeça, além de emagrecimento, quedas durante o andar e dificuldade de ficar em estação (FURLAN, 2008, PEDRO et al., 2010).

À necropsia não são observadas lesões macroscópicas significativas. Microscopicamente as lesões mais significativas são caracterizadas por vacuolização citoplasmática nos neurônios de Purkinje, células acinares do pâncreas e nas células foliculares da tireóide, distensão e vacuolização citoplasmática múltipla e acentuada, afetando principalmente as células de Purkinje do cerebelo e os neurônios do córtex cerebral, do tálamo, do mesencéfalo e da medula espinhal. Esferóides axonais foram freqüentemente

encontrados na camada granular do cerebelo e, com menor intensidade, em outras áreas do encéfalo e medula espinhal (FURLAN, 2007, DRIEMEIER et al., 2000, SEITZ et al., 2005).

Turbina cordata

Turbina cordata é uma planta tóxica pertencente à família Convolvulaceae, conhecida popularmente como “capoteira” ou “batata de peba”. A doença provocada por essa planta surgiu depois de um longo período de estiagem, onde, associada à indisponibilidade de pastagens ocorreu a invasão por *T. cordata* nas áreas de pastoreio, levando os caprinos a ingerí-las e, esses animais, segundo os criadores, desenvolvem predileção por essa planta em detrimento de outras forragens, definindo o hábito como “vício” (TOKARNIA et al, 2012).

A intoxicação por *T. cordata* ocorre em alguns municípios dos estados da Bahia e Pernambuco, causando importantes perdas econômicas e sendo um fator limitante da caprinocultura na região (DANTAS et al., 2007). Acomete também bovinos e equinos (RIET-CORREA, 2007). Assis et al. (2010) relataram dois surtos de intoxicação por *T. cordata* em caprinos e um em equinos no município de Juazeiro na Bahia.

O princípio ativo é a swainsonina, responsável pelo quadro clínico da doença do armazenamento, caracterizado por ataxia, hipermetria, andar lateral, perda de equilíbrio, quedas, depressão, paresia espástica, tremores de intenção e perda de peso (DANTAS et al., 2007). Microscopicamente observa-se fina vacuolização no pericárdio das células de Purkinje, de neurônios de núcleos cerebelares e tronco encefálico. Outra alteração no cerebelo são esferoides axonais na camada granular. Vacuolizações também são observadas em células acinares do pâncreas, em células epiteliais dos rins e da tireóide (TOKARNIA et al., 2012).

Ipomoea spp.

Nas regiões Norte e Nordeste, principalmente em caprinos, mas também em bovinos, ovinos e equinos, ocorrem às intoxicações por *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa* (Armién et al. 2007, Oliveira et al. 2009), *Ipomoea riedelii*, *Ipomoea sericophyla* (BARBOSA et al. 2007) e *Ipomoea verbascoidea* (MENDONÇA et al., 2012). Essas plantas compõem um grupo muito importante de plantas tóxicas no Brasil que causam desordens neurológicas associadas com armazenamento lisossomal de oligossacarídeos, o princípio ativo responsável pela manifestação da doença é a swainsonina (MENDONÇA et al., 2012).

Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa

Ipomoea carnea subsp. *fistulosa* consiste de um arbusto da família Convolvulaceae, é uma planta ereta e leitosa, conhecida popularmente como, “algodão-bravo”, “algodoeiro”, “canudo”, “capa-bode” e “manjorana”(FREY, 1995, TOKARNIA et al., 2012). Em estudo epidemiológico da intoxicação por *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa*, Oliveira et al. (2009), relataram que a intoxicação por caprinos ocorre principalmente no período seco, mas casos podem ser observados durante todo o ano, visto que os caprinos intoxicados, segundo os proprietários, desenvolvem afeição pela planta, continuando a ingeri-la mesmo quando há outra pastagem disponível. Schumacher-Henrique et al. (2003) observaram que após longos períodos de ingestão de *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa*, caprinos desenvolveram ingestão compulsiva pela planta.

I. carnea subsp. *fistulosa* é resistente à seca e seu habitat são locais inundados nas margens de rios e lagoas, córregos e baixadas úmidas onde se propaga rapidamente, competindo com as forragens nativas, usadas para alimentação de gado local (HAASE, 1999, TOKARNIA et al., 2012). Na região Nordeste, notadamente no vale do Rio São Francisco e no sul no Piauí, *I. carnea* subsp. *fistulosa* permanece verde mesmo durante a seca, tendo, portanto, maior importância como planta tóxica nessa região (TOKARNIA et al., 2000).

Balogh et al. (1999) isolaram e identificaram o alcaloide das folhas moídas de *I. carnea*, identificando como princípio ativo swainsonina e calisteginas. A identificação dos alcalóides foi estabelecida por gás cromatografia de massa de análise.

Segundo Tokarnia et al. (2012), para que haja o desenvolvimento dos sinais clínicos da intoxicação, os animais precisam ingerir grandes quantidades das partes aéreas da planta durante semanas. Os principais sinais clínicos apresentados pelos animais intoxicados por *I. carnea* subsp. *fistulosa* são distúrbios de origem nervosa tais como incoordenação motora com ataxia e dismetria, principalmente de membros posteriores, além de tremores musculares, principalmente de cabeça e pescoço e retenção de alimento na boca, depressão, desequilíbrio, postura anormal com reações posturais caracterizadas por base alargada, decúbito esternal com os membros anteriores rigidamente esticados para a frente e perda de peso (ANTONIASSI et al., 2007, OLIVEIRA et al. 2009, ARMIÉN et al., 2007). Antoniassi et al. (2007) relatou a melhora clínica de um bovino com sinais clínicos da intoxicação após um período de 15 dias de sua retirada da área com *I. carnea* subsp. *fistulosa*.

Armién et al. (2007) observaram à necropsia, emaciação e palidez de mucosas. Em geral, não são observadas alterações macroscópicas significativas (ANTONIASSI et al., 2007). Em exames histopatológicos, pode-se visualizar tumefação e fina vacuolização de neurônios em diversas áreas do sistema nervoso central (BALOGH et al., 1999) principalmente em neurônios da medula oblonga, mesencéfalo e tálamo, além de moderada e fina vacuolização de neurônios do gânglio trigêmeo (ANTONIASSI et al., 2007). Oliveira et al. (2009) observaram núcleos picnóticos e marginalizados com citoplasma espumoso e pálido sem bordas definidas de alguns neurônios do cerebelo e dos núcleos cerebelares. Em outras regiões observaram desaparecimento dos neurônios de Purkinje e proliferação da glia de Bergmann, presença de numerosos esferóides axonais e gliose, principalmente na substância branca cerebelar e pedúnculos cerebelares.

No fígado verificou-se vacuolizações em hepatócitos, células acinares, do pâncreas, células foliculares da tireóide, células tubulares renais e nos macrófagos do baço e gânglios linfáticos (BALOGH et al., 1999, ANTONIASSI et al., 2007).

Ipomoea sericophylla

Ipomoea sericophylla é uma planta herbácea da família Convolvulaceae, conhecida popularmente como “salsa” e “jetirana”, causa intoxicação em caprinos (TOKARNIA et al., 2012). É encontrada em regiões do semiárido nordestino, contém swainsonina, responsável por doença armazenamento de glicoproteínas em caprinos na Paraíba (BARBOSA et al., 2006) e Pernambuco (COUCEIRO et al., 1974).

Barbosa et al. (2007) desenvolveram a intoxicação experimentalmente em quatro cabras que foram alimentadas, por 75-127 dias, com 2g/kg de folhas secas de *Ipomoea sericophylla* contendo 0,05% de swainsonina. Aos 36 dias do início do experimento os animais começaram a demonstrar os primeiros sinais clínicos da doença, caracterizados por depressão, consumo reduzido de alimentos, tremores de intenção, incoordenação. Os sinais tornaram-se mais evidentes após 7-10 dias com aumento da incoordenação e quedas. Além de ataxia, hipermetria, reações posturas anormais de base alargada. Barbosa et al. (2007) demonstraram que as lesões causadas pela intoxicação por *I. sericophylla* são irreversíveis quando os caprinos continuam ingerindo a planta por aproximadamente 30 dias após o início dos sinais clínicos.

No exame necroscópico não são observadas alterações importantes. Microscopicamente, foi observada fina vacuolização citoplasmática de neurônios de várias áreas do sistema nervoso central, principalmente nas células de Purkinje, além de neurônios do núcleo cerebelar, ponte e bulbo. Na camada granular e substância branca do cerebelo, pedúnculos cerebelares e núcleos do cerebelo foram observados esferóides axonais. Também houve vacuolização em células acinares do pâncreas, células foliculares da tireóide, nos hepatócitos e células epiteliais do túbulo renal (MENDONÇA et al., 2011).

Ipomoea riedelii

Ipomoea riedelii é uma planta herbácea da família Convolvulaceae, conhecida popularmente com “anicão”. Afeta caprinos na região do semiárido pernambucano, causando uma doença do armazenamento de glicoproteínas. Tal afecção acomete os animais no período da chuva, ou seja, mesmo com disponibilidade de forragens, provavelmente devido ao fato de os animais desenvolverem uma predileção, ou até mesmo dependência viciosa pela planta (BARBOSA et al., 2006).

Barbosa et al. (2007) encontraram 0,01% de swainsonina ao analisarem quimicamente a *I. riedelii*. Nesse trabalho, os pesquisadores forneceram a planta dessecada na proporção de 2 g/kg a quatro cabras experimentais. Decorridos 70 dias do experimento, devido aos animais não terem apresentado sinais clínicos da doença a dosagem foi dobrada para 4 g/kg por mais 70 dias. Nessa dosagem, os primeiros sinais clínicos apareceram após 50 dias, e eram caracterizados por depressão, tremores de intenção leves, incoordenação e quedas, observada quando esses animais eram manejados. Outros sinais observados foram ataxia, hipermetria, posturas anormais, principalmente nas patas traseiras, nistagmo. Na necropsia não foram observadas alterações de importância. Microscopicamente, relataram a presença de vacuolização de neurônios. As células mais afetadas foram as de Purkinje no cerebelo e os neurônios dos núcleos cerebelares. Havia também vacuolização em células do pâncreas, fígado, rins, tireóide e macrófagos de tecido linfóide.

Ipomoea verbascoidea

Ipomoea verbascoidea é uma planta arbustiva da família convolvulaceae, sub-ereta ou trepadeira arbustiva, medindo geralmente até 1,5 m de altura, podendo ocasionalmente

alcançar um tamanho maior em vegetação circundante. Suas folhas são oblongas a ovadas em grande quantidade, medindo até 18,5 cm de comprimento, às vezes cordiforme na base, densamente coberta de pêlos lanosos abaixo, às vezes quase sem pêlos acima. Suas flores podem se apresentar de 1 a 3 (juntas), de coloração malva-rosa para roxo com um tom mais escuro na garganta, às vezes branco (HYDE et al., 2012).

I. verbascoidea é uma planta tóxica de interesse pecuário em pelo menos quatro Municípios do Sertão do Moxotó em Pernambuco. Crescimento intenso dessa planta é observado no período chuvoso, cobrindo a vegetação herbácea e arbustiva ou crescendo em lajedos, o que caracteriza essa intoxicação como sazonal. É descrita como causa de Doença de Depósito Lisossomal (DDL) que se caracteriza pelo acúmulo de substratos não metabolizados nos lisossomos decorrente da atividade deficiente das hidrolases ácidas (MENDONÇA et al., 2012).

O princípio ativo mais importante é um alcalóide indolizidínico 1,2,8-triol (PEDRO et al., 2010), a swainsonina (MENDONÇA et al., 2012) que já foi descrita como a responsável por doença de armazenamento de glicoproteínas em caprinos (BARBOSA et al., 2007). Trata-se de um alcalóide poli-hidroxilado e solúvel em água. Foi isolado pela primeira vez da planta *Swainsona canescens* (COLEGATE et al., 1979).

Mendonça et al. (2012) realizaram, por intermédio de espectrometria de massa de cromatografia em fase líquida (LCMS), análise química de folhas secas *I. verbascoidea*, demonstrando uma concentração de 0,017% de swainsonina nessa planta.

Essa toxina foi isolada de outras plantas do gênero *Ipomoea* no Estado de São Paulo (HARAGUSHI et al., 2003), Paraíba (BARBOSA et al., 2006) e Pernambuco (DANTAS et al., 2007).

Na intoxicação por plantas que contêm swainsonina, essa toxina induz a DDL a partir da inibição das enzimas α -manosidase presente nos lisossomos, afetando os neurônios (PEDRO et al., 2010). A diminuição da atividade da α -manosidase interfere com o catabolismo de resíduos α -manosil que se acumulam nos lisossomas das células, especialmente as do Sistema Nervoso (JONES et al., 2000). A lesão das células nervosas desencadeia os sinais clínicos, como os encontrados por Oliveira et al. (2009), caracterizados por aumento da base de sustentação quando do animal em estação, hipermetria, queda ao serem movimentados, dificuldade de se levantar, opistótono, espasticidade dos membros e leve a moderado tremores de cabeça. Pedro et al. (2010) relata como principais sinais clínicos

da intoxicação provocadas por essa toxina, incoordenação, ataxia com dismetria, tremores de cabeça e pescoço e quedas frequentes.

Essas alterações são características dos sinais clínicos de disfunção cerebelar, tais como, marcha hipermétrica (amplitude excessiva de movimento) de base ampla com ataxia truncal (desvio do corpo) e um tremor intencional (tremor associado a movimento voluntário) mais pronunciado na cabeça, e desequilíbrio (REECE, 2006).

Em estudos sobre a doença causada pela intoxicação natural e experimental por *I. verbascoidea* em caprinos, Mendonça et al. (2012) relataram os sinais clínicos apresentados pelos animais intoxicados que consistiam de tremores de cabeça, incoordenação motora com ataxia e dismetria principalmente dos membros posteriores, andar lateralizado, posturas anormais e desequilíbrio seguido de quedas. Esses sinais eram mais evidentes quando os animais eram movimentados, ou em condições estressantes. Outras alterações, como a perda progressiva de peso, pelo áspero, decúbito prolongado e morte também foram observadas nos animais afetados com a doença. Na necropsia, não foram observadas alterações significativas nem nos animais experimentais, nem naqueles intoxicados naturalmente. No exame histopatológico, foram observadas lesões em várias regiões do sistema nervoso, caracterizadas por vacuolização de neurônios, principalmente os de Purkinje, mas também ocorreram nos núcleos cerebelares, ponte, bulbo córtex cerebral, gânglio trigeminal e medula espinhal. Na camada granular do cerebelo, pedúnculos cerebelares, e núcleos cerebelares foram encontrados esferoides axonais. Vacuolizações também foram observadas em células de outros tecidos, como nas células acinares do pâncreas, células foliculares da tireóide, no epitélio dos túbulos renais e nos hepatócitos.

3.4.2. Outras plantas que afetam o Sistema Nervoso

Ipomoea asarifolia

Ipomoea asarifolia é considerada uma planta que causa perturbações nervosas denominadas de síndrome tremorgênica (TOKARNIA et al., 2012). Conhecida popularmente como “salsa”, é uma planta tóxica, pertencente à família Convolvulaceae, comum à beira de praias e terrenos arenosos. Trata-se de uma liana perene, de caule macio ou maleável e hábito rasteiro, isenta de caule lenhoso, (KILL & RANGA, 2003, GUEDES et al., 2007, JUNIOR et al., 2008). É tóxica para caprinos, ovinos e bovinos, nos quais causa uma síndrome

tremorgênica (MEDEIROS et al., 2003; RIET-CORREA et al., 2003; BARBOSA et al., 2005; GUEDES et al., 2007). Em búfalos, a intoxicação foi reproduzida experimentalmente. Esses animais apresentam sensibilidade semelhante à dos bovinos, com a diferença que os sinais de incoordenação são menos acentuados do que nos bovinos, com a tendência dos búfalos permanecerem em decúbito esternal. Não há relatos da intoxicação espontânea nesta espécie (BARBOSA et al., 2005).

Em estudo realizado na região semi-árida de Pernambuco, *I. asarifolia* foi considerada por Kill & Ranga (2003) como “planta invasora ideal devido à sua ampla distribuição, altas taxas de frutificação e de germinação, elevado número de sementes por fruto e forma de propagação vegetativa.

No Brasil, *I. asarifolia* ocorre nas regiões Norte e Nordeste (TOKARNIA et al., 2012) principalmente, durante as estações secas, devido a pouca disponibilidade de forragem, os animais ingerem grandes quantidades desta planta e se intoxicam (GUEDES et al., 2007 e BARBOSA et al., 2005).

Segundo Araújo et al. (2008), a espécie mais susceptível à intoxicação por *I. asarifolia* é a bovina. Esses animais desenvolvem a intoxicação após um único dia de consumo (ARAÚJO et al., 2008). Porém, a intoxicação por *I. asarifolia* é mais frequente em ovinos que em outras espécies, afetando principalmente ovinos jovens e lactentes. Estes podem se intoxicar durante a amamentação, uma vez que a toxina tremorgênica de *I. asarifolia* pode ser eliminada pelo leite (GUEDES et al., 2007 e ARAÚJO et al., 2008).

Os sinais clínicos apresentados pelos animais intoxicados por *I. asarifolia* são tremores musculares que podem ser generalizados ou somente na cabeça e se agravam quando os animais são movimentados, podendo apresentar também hiperexcitabilidade, midríase, opistótono, estrabismo, dismetria, incoordenação motora, hiperemia de mucosas, perda do equilíbrio e queda com decúbito lateral. Esses sinais podem se exacerbar quando os animais são excitados (MEDEIROS et al., 2003; BARBOSA et al., 2005; GUEDES et al., 2007; CHAVES, 2009).

O princípio tóxico da *I. asarifolia* ainda é desconhecido. Medeiros et al. (2004) relatou a presença de swainsonina e calisteginas nessa planta, porém, em quantidades mínimas, insuficientes para causar doença de armazenamento, como foi sugerido inicialmente.

De acordo com RIET-CORREA et al. (2003), foram realizados experimentos com caprinos, onde os animais que ingeriram a dose de 2,5g/kg, não desenvolveram os sinais da intoxicação, já os caprinos que ingeriram 5g/kg, apresentaram sinais clínicos de depressão,

sonolência, tremores, hipersensibilidade a ruídos ou à movimentação, movimentos laterais ou horizontais da cabeça, incoordenação durante marcha, hipermetria e permanência com os membros abertos quando em estação. O apetite era mantido. Alguns animais se recuperaram espontaneamente, enquanto outros animais após o final da ingestão da planta apresentaram morte súbita. Araújo et al. (2008) observaram que ovinos experimentalmente intoxicados com uma dose diária de salsa de 20g/Kg iniciaram os sinais clínicos no quinto dia e com uma dose de 10g/Kg/dia os sinais apareceram entre 19 e 21 dias. O mesmo constatou Chaves (2009) que afirmou que a seqüência de aparecimento dos sinais clínicos variou de acordo com o percentual de *I. asarifolia* ingerida e o tempo decorrido desde o início da ingestão, também observou que houve a recuperação dos animais após a interrupção da ingestão de *I. asarifolia*.

Segundo Medeiros et al. (2003), Barbosa et al. (2005), Araújo et al. (2008) e Chaves (2009), à necropsia não são encontradas lesões macroscópicas de significado em casos de intoxicação por *I. asarifolia*.

Segundo Riet-Correa et al. (2006), não há lesões histopatológicas características da intoxicação pela salsa, exceto em casos de longa duração, onde podem ser observadas lesões degenerativas das células de Purkinje do cerebelo. Chaves (2009) observou necrose tubular discreta, porém difusa, com formação de cilindros hialinos e raros pigmentos biliares nos cortes histológicos de rim nos ovinos intoxicados experimentalmente, porém, sem correlação desse achado com o quadro clínico apresentado.

Para evitar a intoxicação por *I. asarifolia*, deve-se restringir o acesso, em épocas de estiagem, de animais a pastagens ou áreas muito invadidas pela salsa, porém, sabe-se que nem sempre isso é possível (TOKARNIA et al., 2012).

Prosopis juliflora

A *Prosopis juliflora*, é uma espécie vegetal arbórea da família Fabaceae (leguminosae), subfamília Mimosodae, conhecida popularmente como “algaroba”, foi introduzida no Nordeste na década de 40. É uma árvore, xerófila, com rápido crescimento, de até 8- 12m de altura, que produz frutos no segundo ou terceiro ano. Suas vagens constituem importante fonte protéica na alimentação dos animais na região semiárida do Nordeste brasileiro. Podem ser consumidos no campo ou coletados para produzir rações para bovinos, ovinos, caprinos, suínos, aves e coelhos (TABOSA et al., 2000; TOKARNIA et al., 2012).

Tabosa et al. (2001) identificou o princípio tóxico da *Prosopis juliflora*. Trata-se de um alcaloide piperidina, e sua identificação foi evidenciada porem, não se sabe se o principio causa ou não problemas neurológicos.

No Brasil, as intoxicações naturais por *Prosopis juliflora* foram evidenciadas em bovinos no Rio Grande do Norte (SILVA et al. 2006), Paraíba e Pernambuco (DANTAS & MENEZES, 1994, CÂMARA et al., 2009), em caprinos na Paraíba, e em menores graus em ovinos (LIMA et al., 2004).

A ingestão de grandes quantidades da *P. juliflora* por período prolongado tem sido reconhecida, no Nordeste do Brasil, como causa de uma doença de bovinos que tem o nome popular de "cara torta" devido ao desvio lateral de cabeça que o animal realiza para manter o alimento na boca durante a mastigação. A intoxicação ocorre, também, com o denominado farelo de algaroba, que se obtém por moagem das vagens após secagem adequada (TABOSA et al. 2006, TOKARNIA et al., 2012).

Os sinais clínicos característicos são perda de peso crônica devido à lenta evolução da doença, atrofia da musculatura da face com maior intensidade do masseter, mandíbula pendulosa, protrusão de língua, dificuldade de apreensão e mastigação dos alimentos, desvio lateral da cabeça durante a mastigação e ruminação, incoordenação dos movimentos mastigatórios, dificuldade de apreensão dos alimentos, salivação excessiva, atonia ruminal, anemia, edema submandibular, disfagia e hipotonia lingual em alguns animais (CÂMARA et al., 2009, RIET-CORREA et al., 2003, TABOSA et al., 2006). Esses sinais apresentados durante a ruminação são característicos de disfunção de nervos cranianos, principalmente devido à degeneração e desaparecimento dos neurônios do núcleo motor do trigêmeo (TABOSA et al., 2006). Os caprinos apresentam aumento do tempo de ruminação, salivação, emagrecimento e tremores dos lábios, da mandíbula e da cabeça, principalmente durante a mastigação, o que evidencia debilidade muscular dos músculos da mastigação (LIMA et al., 2004).

Os achados de necropsia são atrofia dos músculos mastigatórios, proporcionando um aspecto pálido e firme ao tecido muscular, além de diversos graus de desnutrição evidenciada pela ausência de panículo adiposo subcutâneo e hipotrofia gelatinosa da gordura visceral, principalmente da pericárdica; Pode haver hemorragias petequiais subepicárdicas, no sulco paraconal e ventrículo esquerdo, além de sufusões subendocárdicas no ventrículo esquerdo e direito; enfisema pulmonar intersticial; e congestão cerebral (RIET-CORREA et al., 2003, TABOSA et al., 2006, CÂMARA et al., 2009).

Histologicamente, observa-se degeneração neuronal de alguns núcleos do tronco encefálico (núcleo motor do trigêmeo e dos núcleos facial, hipoglosso e oculomotor). Essa degeneração caracteriza-se por fina vacuolização do pericário dos neurônios, que assumem aspecto espumoso com dissolução e coloração irregular da substância de Nissl e degeneração axonal. Na microscopia eletrônica, os neurônios dos núcleos do trigêmeo apresentam aumento de volume das mitocôndrias, com a crista mitocondrial deslocada periféricamente e desintegrada. Pode-se observar também vacuolização de neurônios motores da medula e do gânglio trigêmeo, dos núcleos motores do trigêmeo, facial e hipoglosso, além de degeneração walleriana nas raízes do nervo trigêmeo. No tecido muscular, as lesões histológicas caracterizam-se por atrofia de denervação, com diminuição do tamanho das fibras, presença de numerosas fibras triangulares e desaparecimento de fibras com substituição por tecido conjuntivo e tecido adiposo (LIMA et al., 2004 e CÂMARA et al., 2009).

Phalaris angusta

Phalaris angusta é uma gramínea da família Poaceae conhecida popularmente por “aveia louca” ou “aveia de sangue”. Causa intoxicação especificamente em bovinos, ocorrendo no município de Canoinhas, Santa Catarina (GAVA et al., 1999). Trata-se de uma planta tóxica de pouca importância no Brasil, TOKARNIA et al., 2012).

São descritas duas síndromes associadas à intoxicação por *Phalaris* spp, uma caracterizada por morte súbita e outra por sinais clínicos nervosos. Ambas ocorrem em bovinos e ovinos (CANTÓN et al., 2010). Porém, no Brasil só foi descrita a forma nervosa da intoxicação (TOKARNIA et al., 2012).

Acredita-se que o princípio tóxico da *P. angusta* responsável pelas síndromes nervosa e de morte súbita, sejam alcaloides triptamínicos estruturalmente similares à serotonina (TOKARNIA et al., 2012).

Na síndrome da morte súbita, os principais sinais clínicos são de quedas repentinas, seguidas de fibrilação ventricular por alguns minutos, dificuldade respiratória e cianose das mucosas. Alguns ovinos morrem em seguida ou recuperam-se espontaneamente (BOURKE et al., 2006). Na forma nervosa, os sinais clínicos verificados são tremores generalizados, olhar atento, paresia dos membros torácicos e pélvicos, alterações do equilíbrio, hipermetria, andar rígido, contrações rápidas da musculatura da face, orelhas e cauda, e decúbito esternal ou lateral, opistótono, ptialismo, nistagmo, espasmos tetânicos, movimentos de pedalagem,

distúrbios de consciência, e convulsões (RIET-CORREA, 1993, GAVA et al., 1999-, CANTÓN et al. 2010). Sousa & Irigoyen (1999) observaram na intoxicação experimental em bovinos que essas alterações e os tremores musculares generalizados eram exacerbados pelo exercício forçado. Nesse período, os animais caíam sobre a parte posterior do corpo, ou em decúbito lateral.

À necropsia observa-se coloração esverdeada no tálamo, mesencéfalo, bulbo e porção ventral da medula espinhal (BOURKE et al. 1990, GAVA et al., 1999, SOUSA & YRIGOYEN, 1999). Microscopicamente, Sousa & Irigoyen (1999) observaram a presença de pigmento granular marrom amarelado no citoplasma de neurônios das regiões afetadas.

4. REFERÊNCIAS

- ANTONIASSI, N. A. B.; FERREIRA, E. V.; SANTOS, C. E. P.; ARRUDA, L. P.; EDUARDO, V.; CAMPOS, J. L. E.; NAKAZATO, L.; COLODEL, E. M. Intoxicação espontânea por *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa* (Convolvulaceae) em bovinos no Pantanal matogrossense. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 27, n.10, p. 415-418, 2007.
- ARAÚJO, J.A.S.; RIET-CORREA, F.; MEDEIROS, R.M.T.; SOARES, M.P.; OLIVEIRA, D.M.; CARVALHO, F.K.L. Intoxicação experimental por *Ipomoea asarifolia* (Convolvulaceae) em caprinos e ovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 28, n. 10, p. 488-494, 2008.
- ARMÍÉN, A.G.; TOKARNIA, C.H.; PEIXOTO, P.V.; FRESE, K. Spontaneous and Experimental Glycoprotein Storage Disease of Goats Induced by *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa* (Convolvulaceae). **Veterinary Pathology**, v.44, n.2, p.10-184, 2007.
- ASSIS, T. S.; MEDEIROS, R. M. T.; RIET-CORREA, F.; ARAÚJO, J. A. S.; DANTAS, A. F. M. Intoxicações por plantas em ruminantes e equídeos no sertão paraibano. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 29, n. 11, p. 919-924, 2009.
- ASSIS, T. S.; MEDEIROS, R. M. T.; RIET-CORREA, F.; GALIZA, G.J.N.; DANTAS, A. F. M.; OLIVEIRA, D.M. Intoxicações por plantas diagnosticadas em ruminantes e equinos e estimativa das perdas econômicas na Paraíba. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n.1, p. 13-20, 2010.
- BALOGH, K. K. I. M.; DIMANDE, A. P.; LUGT, J. J.; MOLYNEUX, R. J.; NAUDÉ, T. W.; WELMAN, W. G. A. Lissosomal storage disease induced by *Ipomoea carnea* en goats in Mozambique. **Journal of Veterinary Diagnostical Investigation**, v. 11, n. 03, p. 266-273, 1999.
- BARBOSA, R. C.; RIET-CORREA, F.; LIMA, E. F.; MEDEIROS, R. M. T.; GUEDES, C. M. R.; GARDNER, D. R.; MOLYNEUX R.J.; MELO L.E.H. Experimental swainsonine poisoning in goats ingesting *Ipomoea sericophylla* and *Ipomoea riedelii* (Convolvulaceae). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 27, n. 10, p. 409-414, 2007.
- BARBOSA, R. C.; RIET-CORREA, F.; MEDEIROS, R. M. T.; LIMA, E. F.; BARROS, S. S.; GIMENO, E. J.; MOLYNEUX, R. J.; GARDNER, D. R. Intoxication by *Ipomoea sericophylla* and *Ipomoea riedelii* in goats em the state of Paraíba, Northeastern Brazil. **Toxicon**, v. 47, n. 04, p. 371-379, 2006.
- BARBOSA, J.D.; OLIVEIRA, C.M.C.; DUARTE, M.D.; PEIXOTO, P.V. TOKARNIA, C.H. Intoxicação experimental e natural por *Ipomoea asarifolia* (Convolvulaceae) em búfalos e outros ruminantes. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 25; n. 4, p. 231-234, 2005.
- BARROS, S.S.; RIET-CORREA, F.; ANDUJAR, M.B.; BARROS, C.S.L.; MÉNDEZ, M.C.; SCHILD, A.L. *Solanum fastigiatum* and *Solanum* sp poisoning in cattle: ultrastructural changes in the cerebellum. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 7, p. 1-5, 1987.

BOURKE, C.A.; COLEGATE, S.M.; CULVENOR, R.A. Evidence that N-methyltyramine does not cause *Phalaris aquatica*- related sudden death in ruminants. **Australian Veterinary Journal**, v.84, n.12, p.426-427, 2006.

CÂMARA, A.C.L.; COSTA, N.A.; RIET-CORREA, F.; AFONSO, J.A.B.; DANTAS, A.F.M.; MENDONÇA, C.L.; SOUZA, M.I. Intoxicação espontânea por vagens de *Prosopis juliflora* (Leg. Mimosidae) em bovinos no Estado de Pernambuco. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.29, n.3, p.233-240, 2009.

CANTÓN, G.; CAMPERO, C.; VILLA, M.; ODRIOZOLA, E. Acute and chronic nervous signs in cattle associated with *Phalaris angusta* poisoning in Argentina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 1, p. 63-66, 2010.

CHAVES, D.P. **Intoxicação experimental por Ipomoea asrifolia em bovinos: Achados clínicos, laboratoriais e anatomopatológicos**. Tese de Doutorado: Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista. Jaboticabal, 2009

COLEGATE, S.M.; DORLING, P.R.; HUXTABLE, C.R.; A spectroscopic investigation of swainsonine: an alpha-mannosidase inhibitor isolated from *Swainsonine canescens*. **Australian Journal of Chemistry**, v. 32, n. 11, p.2257-2264, 1979.

COLODEL, E.M.; DRIEMEIER, D.; SEITZ, A.I.; GIMENO, E.J.; BARROS, S.S.; BEDIN, M.; GIAGLIANI, R. Intoxicação experimental por *Sida carpinifolia* (Malvaceae) em caprinos: Aspectos clínicos e patológicos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.57, (Supl.1), p. 117 (Resumo de trabalho apresentado no XII Enapave), 2005.

COLODEL, E.M.; DRIEMEIER, D.; LORETTI, A.P.; GIMENO, E.J.; TRAVERSO, S.D.; SEITZ, A.L.; ZLOTOWSKI, P.; Aspectos clínicos e patológicos da intoxicação por *Sida carpinifolia* (Malvaceae) em caprinos no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 22, n. 2, p. 51-57, 2002.

COLODEL, E.M.; GARDNER, D. R.; ZLOTOWSKI, P.; DRIEMEIER, D. Identification of swainsonine as a glycoside inhibitor responsible for *Sida carpinifolia* poisoning. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 44, n. 03, p. 177-178, 2002.

COUCEIRO, J.E.M.; SILVA, R. M.; SILVA, A.C.C. Intoxicação experimental de caprinos pela “salsa” (*Ipomoea sericophylla* Meiss.), no estado de Pernambuco (resumo). **Anais XIV Congresso Brasileiro de Medicina veterinária**, São Paulo, p. 154, 1974.

DANTAS, A.F.M.; RIET-CORREA, F.; GARDNER, D. R.; MEDEIROS, R. M. T.; BARROS, S. S.; ANJOS, B.L.; LUCENA, R.B. Swainsonine-induced lysosomal storage disease in goats caused by the ingestion of *Turbina cordata* in northeastern Brazil. **Toxicol**, v. 49, n. 1, p. 11-16, 2007.

DANTAS, J.R.F.; MENEZES, R.V. Estudos experimentais de possíveis efeitos tóxicos *Prosopis* sp. “Algaroba” em bovinos. **Boletim informativo do CRMV/PB**, jan./fev., 1994.

DORLING, P.R.; HUXTABLE, C.R.; VOGEL, P. Lysosomal storage in *Swainsona* spp toxicosis: an induced mannosidosis. **Neuropathology and Applied Neurobiology**, v. 4, n. 4, p. 285-295, 1978.

DRIEMEIER, D.; COLODEL, E.M.; GIMENO, E.J.; BARROS, S.S. Lysosomal storage disease caused by *Sida carpinifolia* in goats. **Veterinary Pathology**, v. 37, n. 2, p. 153-159, 2000.

FREY, R. *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa* (Martius ex-Choisy) Austin: Taxonomy, biology and ecology reviewed and inquired. **Journal of Tropical Ecology**, Cambridge, v. 36, p. 21-48, 1995.

FURLAN, F.H.; LUCIOLI, J.; VERONEZI, L.O.; TRAVERSO, S.D.; GAVA, A. Intoxicação experimental por *Sida carpinifolia* (Malvaceae) em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.28, n.1, p.57-62, 2008.

GAVA, A.; SOUSA, R.S.; DE DEUS, M.S.; PILATI, C.; CRISTANI, J.; MORI, A.; NEVES, D.S. *Phalaris angusta* (Gramineae) como causa de enfermidade neurológica em bovinos no Estado de Santa Catarina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.19, n. 1, p.35-38, 1999.

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.

GUEDES, K.M.R; RIET-CORREA, F.; DANTAS, A.F.M.; SIMÕES, S.V.D.; MIRANDA NETO, E.G.; NOBRE, V.M.T.; MEDEIROS, R.M.T. Doenças do sistema nervoso central em caprinos e ovinos no semiárido. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 27, n. 1, p. 29-38, 2007.

GUERRA, C.R.S.B; GUERRA, C.A.L.; COELHO, W.M.D; MANGOLD, M.A.; CARIS, C.C.P. Plantas tóxicas de interesse na Medicina Veterinária. **Ciências Agrárias e da Saúde**, Andralina, v. 2, n 1, p. 54-58, 2002.

HAASE, R. Crescimento sazonal do “Algodão-bravo” (*Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa*). **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v.34, n.2, 1999.

HARAGUCHI, M. Alkaloidal components in poisonous plant, *Ipomoea carnea* (Convolvulaceae). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.51, n. 7, p. 4995-5000, 2003.

HYDE, M.; WURSTEN, B. T.; BALLINGS, P. Flora of Zimbabwe: species information: *Ipomoea verbascoidea*. Disponível em : <http://www.zimbabweflora.com.zw>. Acesso em 30 de Junho de 2012.

JAMES L.F., PANTER K.E., MOLYNEUX R.J., STEGELMEIER B.L. & WAGSTAFF D.J. Plant toxicants in milk, p.83-88. In: COLEGATE S.M. & DORLING P.R. (ed.) **Plant Associated Toxins**. CAB International, Wallingford, 1994.

JAMES, L.F. Solving poisonous plant problems by a team approach, In: COLEGATE,S.M.; DORLING, P.R. **Plant Associated Toxins**. CAB International, Wallingford, p. 1-6, 1994.

JAMES, L.F. Syndromes of locoweed Poisoning in Livestock. **Clinical Toxicology**, v. 5, n. 4, p. 567-573, 1972.

JOLLY, R.D.; WALKLEY, S.U. Lysosomal storage diseases of animais: an easy in comparative pathology. **Veterinary Pathology**, v. 34, p. 527-548,1997.

JONES, T.C.; HUNT, R.D.; KING, N.W. **Patologia veterinária**. 6^a ed. São Paulo: Manole, 765p, 2000.

JUNIOR, D.A.O., SILVA, R.A.; ARAÚJO, L.L.S.; JUNIOR, R.J.S.; ARNAULD, A.F. Caracterização fenológica das plantas apícolas herbáceas e arbustivas da microrregião de Catolé do Rocha- PB- Brasil. **Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável**, v.3, n.4, p.86-99, 2008.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO,J. **Histologia Básica**.. 2^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 37p, 2008

KELLERMAN, T.S., COETZER, J.A.W., NAUDÉ, T.W., BOTHA, C.J. Plant poisonings and mycotoxicoses of livestock in Southern Africa. 2nd Oxford University Press, Cape Town, 2005.

KILL, L.H.P.; RANGA, N.T. Pollination ecology of *Ipomoea asarifolia* (Ders.) Roem & Schult (Convolvulaceae) in the semi-arid area of Pernambuco. **Acta Botanica Brasilica**, v.17, n.3, p. 355-362, 2003.

KING, N.W.; ALROY, J. Deposições intracelulares e extracelulares; degenerações. In: JONES, T.C.; HUNT, R.D.; KING, N.W. 6^a ed. **Patologia Veterinária**, São Paulo, p. 27-59. 2000.

LIMA, E.F.; RIET-CORREA, F.; AMORIM, S.L.; SUCUPIRA, J.R.G. Intoxicação por favas de *Prosopis juliflora* (algaroba) em caprinos no Nordeste do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 24 (supl.), p. 36-37, 2004.

LORETTI, A.P.; COLODEL, E.M.; GIMENO, E.J.; DRIEMEIER, D. Lysosomal storage disease in *Sida carpinifolia* toxicosis: an induced mannosidosis in horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 35, n. 5, p. 434-438, 2003.

LORENZI, H. **Plantas daninhas do Brasil: terrestres, aquáticas, parasitas e exóticas**. 4^a ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, p.640, 2000.

MEDEIROS, R.M.T.; RIET-CORREA, F.; BARBOSA, R.C.; LIMA, E.F.; NETO, S.A.G.; TABOSA, I.M. Toxic plants for domestic animals in the state of Paraíba, northeastern, Brazil. In: ACAMOVIC, T.; STEWART, C.S.; PENNYCOTT, T.W. (Eds), **Poisonous Plants and Related Toxins**. Cabi, Wallingford, UK, P. 151-156, 2004.

MEDEIROS, R.M.T.; BARBOSA, R.C.; RIET-CORREA, F.; LIMA, E.F.; TABOSA, I.M.; BARROS, S.S.; GARDNER, D.R.; MOLINEUX, R..J. Tremorgenic syndrome in goats caused by *Ipomoea asarifolia* em northeastern Brazil. **Toxicon**, v. 41, p. 933-935, 2003.

MENDONÇA, F.S.; ALBUQUERQUE, R.F.; EVÊNCIO NETO, J.; FREITAS, S.H.; DÓRIA, R.G.S.; BOABAID, F.M.; DRIEMEIER, D.; GARDNER, D.R.; RIET-CORREA, F.; COLODEL, E.M. Alpha-mannosidosis in goats caused by the swainsonine-containing

plant *Ipomoea verbascoidea*. **Journal of Veterinary Diagnostical Investigation**, v. 24, n. 1. P. 90-95, 2012.

MENDONÇA, F.S.; EVÊNCIO NETO, J.; ESTEVÃO, L.R.M.; ALBUQUERQUE, R.F.; COLODEL, E.M. Spontaneous poisoning by *Ipomoea sericophylla* (Convolvulaceae) in goats at semi-arid region of Pernambuco, Brazil- a case report. **Acta veterinaria Brno**, v. 80, n. 2, p. 235-239, 2011.

OLIVEIRA, C.A.; BARBOSA, J.D.; DUARTE, M.D.; CERQUEIRA, V.D.; RIET-CORREA, F.; TORTELLI, F.P.; RIET-CORREA, G. Intoxicação por *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa* (Convolvulaceae) em caprinos na Ilha do Marajó, Pará. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.29, n.7, p.583-588, 2009.

PANTER, K.E.; WIERENGA, T.L.; PFISTER, J.A. Poisonous Plants: Global research and Solutions. **Hardcover**, p. 568, 2007.

PAULOVICH, F.B.; PORTIANSKY, E.L.; GIMENO, E.J.; SCHILD, A.L.; MENDEZ, M.D.; RIET-CORREA, F. Lectin histochemical study of lipopigments present in the cerebellum of *Solanum fastigiatum* var. *fastigiatum* intoxicated cattle. **Journal of Veterinary Medical Association**, v. 49, n. 9, p. 473-477, 2002.

PEDRO, M.O.; OLIVEIRA, L.G.S., CRUZ, C.E.F., SOARES, M.P., BARRETO, L.R.B.; DRIEMEIER, D. Doença do armazenamento lisossomal induzida pelo consumo de *Sida carpinifolia* em bovinos do Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 10, 2010.

PLATT, F.M.; WALKLEY, S.U. Lysosomal defects and storage. **In: Lysosomal Disorders of the Brain: Recent Advances in Molecular and Cellular Pathogenesis and Treatment**. New York: Oxford University. Press. P.32-49, 2004.

PORTER, M.B.; MACKAY, R.J.; UHL, E.; PLATT, S.R.; LAHUNTA, A. Neurologic disease putatively associated with ingestion of *Solanum viarum* in goats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.223, n.4, p.501-504, 2003.

RECH, R.R.; RISSI, D.R.; RODRIGUES, A.; PIEREZAN, F.; PIAZER, J.V.M; KOMMERS, G.D.; BARROS, C.S.L. Intoxicação por *Solanum fastigiatum* (Solanaceae) em bovinos: epidemiologia, sinais clínicos e morfometria das lesões cerebelares. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 26, n. 3, p. 183-189, 2006.

REECE, W.O.; SWENSON, M.J. **Dukes Fisiologia dos animais domésticos**. 12^a ed, Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 851p, 2006.

RÊGO, R.O.; AFONSO, J.A.B.; MENDONÇA, C.L.; SOARES, G.S.L.; TORRES, M.B.A.M. Alterações no SNC e morfometria cerebelar de bovinos intoxicados experimentalmente por *Solanum paniculatum*. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.32, n.11, p.107-115, 2012.

RIET-CORREA, F.; BEZERRA, C.W.C.; MEDEIROS, R. M. T. **Plantas tóxicas do Nordeste**. 1^a ed. Patos: Sociedade Vicente Pallotti, 43p, 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. In: PANTER, K.E.; WIERENGA, T.L.; PFISTER, J.A. (Eds), **Poisonous Plants: Global research and solutions**. CAB International, Wallingford. 2007. p.2-14.

RIET-CORREA, F.; MEDEIROS, R.M.; DANTAS, A.F. **Plantas tóxicas da Paraíba**. Universidade Federal de Campina Grande, Campos de Patos, PB, 2006.

RIET-CORREA, F.; TABOSA, I.M.; AZEVEDO, E.O.; MEDEIROS, R.M.T.; SIMÕES, S.V.D.; DANTAS, A.F.M.; ALVES, C.J.; NOBRE, V.M.T.; ATHAYDE, A.C.R.; GOMES, A.A.; LIMA, E.F. Doenças dos ruminantes e equinos no semiárido da Paraíba. **Semi-árido em Foco**, v. 1, n. 1, p. 58-60, 2003.

RIET-CORREA, F.; MEDEIROS, R. M. T.. Intoxicação por plantas em ruminantes no Brasil e no Uruguai: importância econômica, controle e riscos para a saúde pública. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 21, n. 1, p. 38-42, 2001.

RIET-CORREA, F.; MENDEZ, M.C.; SCHILD, A.L. **Intoxicações por plantas e micotoxicoses em animais domésticos**. Editorial Hemisfério Sul, Montevideo, 1993, 340p.

RIET-CORREA, F.; MÉNDEZ, M.C.; SCHILD, A.L.; SUMMERS, B.A.; OLIVEIRA, J.A. Intoxication by *Solanum fastigiatum* var. *fastigiatum* as a cause of cerebellar degeneration in cattle. **Cornell Veterinary**, v. 73, p. 240-256, 1983.

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

SCHUMAHER-HENRIQUE, B; GÓRNIK, S.L.; DAGLI, M.L.Z; SPINOSA, H.S. The Clinical, Biochemical, Haematological and Pathological Effects of long-term Administration of Ipomoea carnea to Growing Goats. **Veterinary research communications**, v. 27, n. 4, p. 311-319, 2003.

SEITZ, A.L.; COLODEL, E.M.; BARROS, S.S.; DRIEMEIER, D. Intoxicação experimental por *Sida carpinifolia* (Malvaceae) em ovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 25, n. 1, p. 15-20, 2005.

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.

SMITH, M.O. Doenças do Sistema Nervoso, In: SMITH, B.P. **Tratado de Medicina Interna de Grandes Animais**. Manole, São Paulo, p. 872-1018, 2006.

SOUSA, R.S.; IRIGOYEN, L.F. Intoxicação experimental por *Phalaris angusta* (Gramineae) em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.19, n.3, p.116-122, 1999.

TABOSA, I.M.; RIET-CORREA, F.; BARROS, S.S.; SUMMERS, B.A.; SIMÕES, S.V.D.; MEDEIROS, R.M.T.; NOBRE, V.M.T. Neurohistologic and ultrastructural lesions in cattle

experimentally intoxicated with the plant *Prosopis juliflora*. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 43, n. 5, p. 695-701, 2006.

TOKARNIA, C.H.; BRITO, M.F.; BARBOSA, J.D.; PEIXOTO, P.V.; DÖBEREINER, J. **Plantas Tóxicas do Brasil para animais de produção**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Helianthus, 223p, 2012

TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P.V. **Plantas tóxicas do Brasil**. Helianthus, Rio de Janeiro, RJ, 2000, 310p.

TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P.V. **Plantas Tóxicas do Brasil**. Helianthus, Rio de Janeiro, RJ, p. 310, 2000.

5. ARTIGO CIENTÍFICO

Artigo a ser submetido à Revista Pesquisa Veterinária Brasileira:

Doença de depósito lisossomal induzida pelo consumo de *Ipomoea verbascoidea* (Convolvulaceae) em caprinos no semiárido de Pernambuco.

Doença de depósito lisossomal induzida pelo consumo de *Ipomoea verbascoidea* (Convolvulaceae) em caprinos no semiárido de Pernambuco¹

Dayane D.C.C. Lima², Raquel F. Albuquerque², Brenna P. Rocha³, Maria Edna G. Barros⁴, Dale R. Gardner⁵, Franklin Riet-Correa⁶ e Fábio S. Mendonça^{7*}

ABSTRACT.- Lima D.D.C.C., Albuquerque R.F., Rocha B.P., Barros M.E.G., Gardner D.R., Riet-Correa F. & Mendonça F.S. 2013. [Lysosomal storage disease induced by the consumption of *Ipomoea verbascoidea* (Convolvulaceae) in goats at northeastern Brazil.] Doença de depósito lisossomal induzida pelo consumo de *Ipomoea verbascoidea* (Convolvulaceae) em caprinos no semiárido de Pernambuco. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 00(0):00-00. Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, UFRPE, Rua Dom Manuel Medeiros s/n, Dois Irmãos, Recife, PE 52171-900, Brasil. *Autor para correspondência: mendonca@dmfa.ufrpe.br

The aim of this paper is to describe the epidemiological, clinical and histopathological aspects of poisoning by *Ipomoea verbascoidea* in goats in Pernambuco, northeastern Brazil and reproduce experimentally the disease in goats. For this, we carried out the monitoring of the epidemiology of the disease in seven municipalities in the semiarid region of Pernambuco. Three spontaneously intoxicated goats were examined and then euthanized and necropsied (Group I). For the disease reproduction, the dried leaves of *I. verbascoidea* containing 0.02% swainsonine was supplied at doses of 4g/kg (80mg swainsonine/kg) for two groups of three animals. The goats in Group II received daily doses of the plant for 40 days and were euthanized on the 41st day of the experiment. Goats from Group III received daily doses of the plant during 55 days and were euthanized on the 120th day of the experiment. Other three goats constituted the control group (CG). In all groups cerebellar lesions were evaluated morphometrically; for this the molecular layer of the cerebellum and the Purkinje neurons area were measured. The main clinical signs and microscopic lesions in goats spontaneously poisoned were similar to those reported by swainsonine containing plants. In experimental goats (GII and GIII), the first nervous signals were observed between 22 and 27 days; clinically, the disease developed by these animals was similar to the spontaneous cases. The goats of GIII did not recover from the nervous picture. These results indicate that irreversible damage occurs when the goats continue ingesting the plant for more than 30 days after the observation of first clinical signs. In goats experimentally poisoned the lesions consisted of various degrees of neuronal cytoplasmic vacuolation in the cerebellum, basal ganglia, bulb at the height of the obex and telencephalon. By morphometric analysis, the molecular layer of the cerebellum of goats of Group I and III were thinner than goats of control group and the Purkinje neurons of goats were atrophic. These results demonstrate the irreversibility of the neuronal picture.

INDEX TERMS: Poisonous plants, plant poisoning, lysosomal storage disease, swainsonine, goats, *Ipomoea verbascoidea*.

RESUMO.- O objetivo deste trabalho é descrever os aspectos epidemiológicos, clínicos e histopatológicos da intoxicação espontânea por *Ipomoea verbascoidea* em caprinos em Pernambuco e a reprodução experimental da doença em caprinos. Para isso, realizou-se o acompanhamento da epidemiologia da doença em sete municípios do semiárido de Pernambuco. Três caprinos espontaneamente intoxicados foram examinados e, em seguida eutanasiados e necropsiados (Grupo I). Para reproduzir experimentalmente a doença, as folhas secas de *I. verbascoidea* contendo 0,02% de swainsonina, foram fornecidas na dose de 4 g/kg (80 mg de swainsonina/kg) a dois grupos de três animais. Os caprinos do Grupo II receberam a planta diariamente por 40 dias e foram eutanasiados no 41^o dia de experimento. Os

¹Recebido em xx de abril de 2013.

Aceito para publicação em

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

³Curso de Medicina Veterinária, Departamento de Medicina Veterinária, UFRPE.

⁴Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal, Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, UFRPE

⁵Hospital Veterinário, Centro de Saúde e Tecnologia Rural (CSTR), Campus de Patos da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Patos, PB

⁶USDA-ARS Poisonous Plants Research Laboratory, Logan UT, USA

⁷Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, UFRPE, Rua Dom Manuel Medeiros s/n, Dois Irmãos, Recife, PE 52171-900, Brasil. *Autor para correspondência: mendonca@dmfa.ufrpe.br

caprinos do Grupo III receberam a planta diariamente por 55 dias e foram eutanasiados no 120º dia de experimento. Outros três caprinos constituíram o grupo controle (GC). Em todos os grupos de lesões do cerebelo foram avaliadas morfometricamente, mediante mensuração da espessura da camada molecular e da área citoplasmática dos neurônios de Purkinje. Os principais sinais clínicos e lesões microscópicas foram semelhantes aos previamente reportados em animais intoxicados por plantas que contêm swainsonina. Nos caprinos do GII e GIII, os primeiros sinais clínicos foram observados entre 22 e 27 dias; clinicamente a doença desenvolvida por esses animais foi semelhante aos casos espontâneos. Nenhum dos caprinos do GIII se recuperou dos sinais nervosos. Estes resultados indicam que ocorrem lesões irreversíveis quando os caprinos continuam ingerindo a planta por mais de 30 dias após a observação dos primeiros sinais clínicos. Nos caprinos do GII e GIII as lesões consistiam em diversos graus de fina vacuolização citoplasmática de neurônios do cerebelo, gânglios basais, bulbo na altura da obex e telencéfalo. Pela análise morfométrica, a camada molecular do cerebelo dos caprinos do Grupo I e III eram mais delgadas que às dos caprinos do grupo controle, e os neurônios de Purkinje estavam atrofícos. Estes resultados demonstram a irreversibilidade do quadro neurológico.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Plantas tóxicas, intoxicação por planta, doenças de depósito lisossomal, swainsonina, caprinos, *Ipomoea verbascoidea*.

INTRODUÇÃO

Ipomoea verbascoidea Choisy (Convolvulacea), um arbusto sub-ereto com caules decumbentes, com até 5 m de altura, com folhas oblongas ou circulares; flores de coloração lilás, solitárias ou agrupadas em número de 3, com sementes ovóides e de coloração acastanhadas, é conhecida popularmente como “jetirana”, “orelha-de-onça” ou “batata-de-peba” no nordeste do Brasil. Essa liana foi recentemente descrita como responsável por surtos de doença de depósito lisossomal (DDL) afetando caprinos no Estado de Pernambuco (Mendonça et al. 2012).

No semiárido nordestino, as intoxicações por plantas que contém swainsonina ocorrem principalmente em caprinos (Balogh et al. 1999, Barbosa et al. 2006, Colodel et al. 2002, Dantas et al. 2007, Mendonça et al. 2011, Mendonça et al. 2012) mas intoxicações em bovinos, ovinos (Guedes et al. 2007) e equinos (Dantas et al. 2007, Assis et al. 2010) podem ocorrer ocasionalmente. Os sinais clínicos consistem principalmente em distúrbios neurológicos, embora, alterações endócrinas e reprodutivas também possam ser observadas (Oliveira et al. 2011). As alterações neurológicas observadas são principalmente de origem cerebelar; evidenciadas pela perda do equilíbrio, seguida de quedas quando os animais são estressados, ataxia, hipermetria, dismetria, nistagmo, marcha lateral e tremores de cabeça e pescoço. Após sofrerem quedas, os animais têm dificuldade em se levantar e podem apresentar espasticidade dos membros pélvicos. Outras alterações, tais como sonolência, emagrecimento progressivo, pêlos arrepiados, opacos e quebradiços também podem ser observados (Oliveira et al. 2009, Tokarnia et al. 2012).

Neste trabalho são descritos os aspectos epidemiológicos, sinais clínicos e achados histopatológicos da intoxicação espontânea e experimental por *Ipomoea verbascoidea* em caprinos.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo epidemiológico foi realizado na microrregião do Sertão do Moxotó, Estado de Pernambuco (Fig. 1) nos meses de março a maio dos anos 2010-2012. O clima predominante nesses Municípios é o semiárido, com temperaturas elevadas, chuvas escassas e mal distribuídas. A vegetação característica é a caatinga. Para determinar a ocorrência das intoxicações por *I. verbascoidea* nessa microrregião foram entrevistados 35 indivíduos ligados a atividades agropecuárias, dentre eles produtores, médicos veterinários e zootecnistas, sendo 5 por município. Para as entrevistas foi utilizado um formulário similar ao utilizado por Silva et al. (2006), com espaço para identificação do entrevistado e perguntas sobre a ocorrência de plantas tóxicas e surtos na região estudada.

Três caprinos machos, com idade aproximada de 12 meses, pesando em média 20 kg, naturalmente intoxicados por *I. verbascoidea* (Grupo I: Caprinos 1-3) foram examinados mais detalhadamente, eutanasiados e necropsiados. Após fixação, o sistema nervoso central (SNC) foi seccionado em cortes transversais de 4-5 mm. Do SNC foram coletadas amostras da medula espinhal cervical, torácica e lombar, medula oblonga, ponte, colículo rostral, tálamo, córtex telencefálico, pedúnculos cerebelares, cerebelo e gânglio trigêmeo. Também se coletou amostras de tireóide, pâncreas,

rins e fígado. Esses fragmentos foram processados de acordo com os métodos de rotina, corados pela hematoxina-eosina e avaliados histopatologicamente.

As folhas de *I. verbascodiea* foram coletadas no município de Sertânia-PE, entre os meses de março e maio de 2011. As folhas foram secas à sombra, trituradas e acondicionadas em sacos de nylon para posterior fornecimento aos caprinos do experimento. O peso das folhas secas representou 40% das folhas verdes. A concentração de swainsonina e calysteginas nas folhas dessecadas de *I. verbascoidea* foi mensurada por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa, de acordo como os procedimentos descritos por Gardner et al. (2001).

No experimento foram utilizados 9 caprinos machos; clinicamente sadios, com idade entre 6 e 9 meses, e peso entre 16-21 kg. Trinta dias antes do início dos experimentos os caprinos receberam medicação antiparasitária, foram numerados ao acaso e mantidos em baias individuais, visando à adaptação e observação clínica prévia. No início da manhã, recebiam ração comercial, suplemento mineral, feno de tifton (*Cynodon dactylon*) e água *ad libitum*.

Após o período de adaptação os caprinos foram divididos em três grupos: Grupo II (Caprinos 4-6) que receberam misturadas à ração *I. verbascoidea* dessecada contendo 0,02% de swainsonina na dose de 4g/kg (80mg de swainsonina/kg) durante 40 dias e eutanasiados no 41º dia de experimento. Grupo III (Caprinos 7-9) que receberam misturadas à ração *I. verbascoidea* dessecada contendo 0,02% de swainsonina na dose de 4g/kg (80mg de swainsonina/kg) durante 55 dias e eutanasiados no 120º dia de experimento. Grupo IV (Caprinos 10-12) que constituíram o grupo controle; formado por caprinos que ficaram sob as mesmas condições de manejo que os caprinos dos Grupos II e III, porém não receberam *I. verbascoidea* na dieta.

Os caprinos foram avaliados clinicamente uma vez ao dia segundo descreveram Smith & Sherman (1994), quanto ao seu estado geral, comportamento, atitude, estado mental, coordenação, postura e cabeça, movimentação, apetite, cor das mucosas, vasos espisclerais, temperatura retal, frequências cardíaca e respiratória, forma do abdômen, motilidade retículo-ruminal, exame físico das fezes, urina e aparência da pele. Também foram realizados o *Head Raising Test (HR test)* e o *Stand Up Test*. O *HR test* consiste em levantar a cabeça do animal forçando-a para trás no sentido crânio caudal, mantendo essa posição durante um minuto e em seguida soltando-a subitamente para verificar se há perda de equilíbrio (Pienaar et al. 1976). O *Stand Up Test* consiste em manter o animal em decúbito lateral por um minuto e em seguida soltá-lo para avaliar se existe dificuldade em se levantar (Tokarnia et al. 2012).

Ao fim do período experimental os caprinos foram eutanasiados e necropsiados. Os procedimentos de coleta e processamento de fragmentos do SNC e de tecidos das cavidades torácica e abdominal foram realizados conforme descrito anteriormente nos casos das intoxicações espontâneas.

A análise morfológica do cerebelo foi realizada mediante secção de um fragmento longitudinal do verme cerebelar dos 12 caprinos estudados. Para tanto, foram fotografadas 20 folhas cerebelares em microscópio óptico Nikon Eclipse 50i com câmera Samsung SV3 acoplada, utilizando-se a objetiva de 10x. As imagens geradas foram lançadas no software de processamento e análise de imagem (Image Lab 3.000) para a mensuração da espessura da camada molecular nas regiões do ápice e faces laterais de cada folha. A área citoplasmática dos neurônios de Purkinje das 20 folhas cerebelares foram mensuradas. Para isto, foi utilizado o software Motic Image Plus 2.0.

Para análise estatística dos dados referentes à mensuração da espessura da camada molecular foi empregado o teste de Tukey, com nível de 5% de significância, através do programa ASSISTAT Versão 7.6 beta (2011). Para a avaliação do teste comparativo da área citoplasmática dos neurônios de Purkinje, foi utilizado o teste *t* de Student ($p < 0.05$).

RESULTADOS

Em Custódia, *I. verbascoidea* foi mencionada uma vez como responsável pela morte de três caprinos. Em Arcoverde, Betânia e Ibimirim nenhum surto foi relatado, porém a equipe do LPA-UFRPE encontrou a planta em todos esses Municípios. Em três propriedades rurais de Sertânia, no período chuvoso dos anos de 2010-2011 a planta causou a morte de 25 caprinos. No ano de 2012 nenhum caprino foi afetado pela doença na região estudada. Nos Municípios de Inajá e Manará a intoxicação pela planta não foi reconhecida e a planta também não foi encontrada.

Nos Caprinos 1-3, os principais sinais clínicos eram neurológicos. Nos Caprinos 1-2, os sinais nervosos eram moderados e consistiam em ataxia, marcha lateral e reações posturais lentas; apesar disso, os caprinos apresentavam bom escore corporal. No Caprino 3 os sinais nervosos eram mais discretos e

consistiam unicamente em lentidão. Não foram observadas alterações macroscópicas nos caprinos necropsiados. Microscopicamente só havia lesões no caprino C1 que consistiam em fina vacuolização citoplasmática em neurônios de Purkinje e neurônios do núcleo cerebelar, ponte e medula oblonga. Esferóides axonais foram observados na camada granular do cerebelo. Nesse caprino, vacuolizações citoplasmáticas foram também observadas em neurônios do córtex cerebral, gânglio trigêmeo e medula espinhal.

Nos caprinos 4-9 os primeiros sinais clínicos foram observados entre o 22º e 27º dia de experimento. Os sinais nervosos foram uniformes, caracterizados por discreta perda de equilíbrio, quedas ocasionais e reações posturais lentas. Essas alterações evoluíram gradativamente uma semana após o aparecimento dos primeiros sinais. Entre o 30º e 34º dia de experimento, os caprinos passaram a apresentar quedas frequentes ao serem movimentados, dificuldade de se levantar, aumento da base de sustentação, andar cambaleante, falta de equilíbrio, tremores intencionais de cabeça, incoordenação motora com ataxia caracterizada por hipermetria e posturas anormais (Fig. 2).

Todos os animais estudados apresentaram sinais clínicos semelhantes, consistindo de deficiências proprioceptivas, com alterações de equilíbrio, postura e coordenação evidenciados nos testes HR test e Stand up test positivos. Os sinais clínicos e as lesões histológicas são idênticas às observadas nas intoxicações por outras espécies de plantas que contém swainsonina.

À necropsia, não foram observadas alterações significativas, com exceção do animal 7 e 8 do GIII, que apresentaram atrofia cerebelar. Nos caprinos do GII, ao exame histopatológico do SNC, as principais lesões foram encontradas no cerebelo, núcleos da base, bulbo na altura do óbex e telencéfalo. As lesões consistiam em vários graus de vacuolização do citoplasma de neurônios, sendo intensa em células de Purkinje (Fig. 3B) e discreta nos neurônios do córtex telencefálico. No SNC dos caprinos do GIII não foi observada vacuolização citoplasmática neuronal, as lesões eram discretas; foram observadas apenas no cerebelo, córtex frontal e parietal e consistiam em necrose de neurônios, evidenciada pela presença de corpos celulares de tamanho reduzido, com citoplasma eosinofílico, angular e núcleo picnótico. Em todos os caprinos experimentais, raros esferóides axonais foram observados na camada granular e substância branca do cerebelo e no bulbo na altura do óbex. Áreas focais de gliose também foram observadas nos núcleos da base e substância branca do cerebelo (Fig. 3C e D). Nas células acinares pancreáticas, foliculares da tireoide, hepatócitos e nas células epiteliais dos túbulos renais a vacuolização citoplasmática foi evidente apenas nos caprinos do GII. Essas alterações não foram visualizadas nos caprinos do GIII.

Os resultados das análises morfométricas estão dispostos no Quadro 1 e na Fig. 4 Com relação à espessura da camada molecular do cerebelo, todos os grupos apresentaram diferenças entre si. O GI foi o que apresentou a espessura mais delgada, seguido pelo GIII e GII. Individualmente, observou-se que todos os animais experimentais e naturalmente intoxicados apresentaram diferenças significativas em relação aos controles, com exceção do C6 do GII cuja morfometria das camadas moleculares não teve relevância quando comparada aos caprinos do grupo controle. Observou-se também uma maior semelhança dos resultados entre os animais do GI e GIII.

Com relação à mensuração da área citoplasmática dos neurônios de Purkinje, os resultados demonstraram diferenças significativas entre todos os grupos, sendo que os caprinos do GI e III apresentaram células com menor área. Na análise individual, foi evidenciado que as áreas dos corpos celulares de animais pertencentes ao mesmo grupo não apresentaram significância estatística entre si.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Os resultados apresentados no presente estudo sugerem que *I. verbascoidea* é uma planta tóxica de interesse pecuário em pelo menos quatro municípios do semiárido de Pernambuco. A planta foi encontrada somente no período chuvoso, cobrindo a vegetação herbácea e arbustiva ou crescendo em lajedos. A intoxicação ocorre nas épocas da chuva devido à intensa rebrotação de *I. verbascoidea* nesse período. Quantidades mais significativas da planta foram encontradas em regiões onde a caatinga era mais alta e estava mais preservada.

As alterações posturais e de marcha são características principalmente de disfunção cerebelar, porém, as lesões observadas no bulbo dos caprinos estudados também podem ser responsáveis pelas alterações proprioceptivas (Riet-Correa et al. 2002). Outras plantas de ocorrência no semiárido de Pernambuco, também causam intoxicação com desenvolvimento de alterações nervosas semelhantes, *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa*, *Ipomoea sericophylla* e *Ipomoea riedelii*, *Turbina cordata* e *Solanum paniculatum*.

As análises estatísticas relativas à mensuração da camada molecular do cerebelo, tanto da comparação individual entre os animais, como da comparação entre os grupos (I, II, III e controle), demonstraram probabilidade de erro de 1% ($p < 0,01$) garantindo alta confiabilidade do teste. Embora, tenha sido observada na análise histopatológica, diminuição acentuada de neurônios na camada de células de Purkinje dos animais do grupo III (Fig. 4A), não foi provado estatisticamente que ocorreram diferenças entre os animais. Isto deveu-se à alta amplitude das amostras. A diferença de tamanho das folhas cerebelares e, conseqüentemente a variação do número de neurônios presentes, pode justificar a ausência de significância entre os grupos, uma vez que dificilmente podem-se selecionar as folhas cerebelares para a contagem de células com tamanhos aproximados para homogeneizar os resultados. Utilizando da mesma metodologia, Rêgo et al. (2012), também não encontrou diferenças significativas na camada de células de Purkinje em bovinos intoxicados por *Solanum paniculatum*.

Houve variação considerável no tamanho dos corpos celulares dos neurônios de Purkinje entre os grupos estudados. Nos Caprinos do Grupo II, o maior tamanho das células (Quadro 1.) pode ser justificado pela severa vacuolização citoplasmática. Os neurônios apresentam um aspecto tumefeito e posteriormente sofrem necrose. A mensuração dos corpos celulares dos neurônios de Purkinje dos caprinos do GI e GIII indicou que os neurônios que sobrevivem à ação da swainsonina se tornam atróficos. A redução da espessura da camada molecular desses grupos pode também ser atribuída à necrose e desaparecimento de neurônios, principalmente os de Purkinje. Sugere-se que essas alterações sejam responsáveis pelo quadro clínico nervoso observado nos caprinos que deixam de ingerir a planta.

Nenhum dos caprinos do GIII se recuperou dos sinais nervosos. Estes resultados indicam que caprinos que continuam ingerindo a planta por mais de 30 dias após a observação dos primeiros sinais clínicos desenvolvem lesões irreversíveis.

Riet-Correa et al. (1983) sugere que a ingestão de quantidades menores *Solanum fastigiatum* por períodos prolongados, nos casos de intoxicação espontânea resultaria em perdas mais acentuadas de células de Purkinje. Essa hipótese pode justificar a semelhança entre os resultados da análise morfométrica da camada molecular do cerebelo entre os Grupos I e III; uma vez que os caprinos do grupo III receberam a planta por um período mais longo.

Ipomoea verbascoidea é importante na região do semiárido de Pernambuco. Afeta caprinos no período chuvoso causando uma DDL caracterizada por sinais clínicos de disfunção cerebelar. Nos caprinos que deixam de ingerir a planta após um período mais prolongado de consumo, os neurônios afetados apresentam vacuolização e, posteriormente ficam atróficos demonstrando irreversibilidade do quadro.

Agradecimentos.- Trabalho financiado pelo Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para o Controle das Intoxicações por Plantas (CNPq, Proc. 573534/2008-0).

REFERÊNCIAS

- Assis T. S., Medeiros R.M.T., Riet-Correa F., Galiza G.J.N., Dantas A.F.M. & Oliveira D.M. 2010 Intoxicações por plantas diagnosticadas em ruminantes e equinos e estimativa das perdas econômicas na Paraíba. *Pesq. Vet. Bras.* 30(1):13-20.
- Balogh, K. K. I. M.; Dimande, A. P.; LUGT, J. J.; Molyneux, R. J.; Naudé, T. W.; Welman, W. G. A. 1999. Lysosomal storage disease induced by *Ipomoea carnea* in goats in Mozambique. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, 11, (03): 266-273.
- Barbosa R.C., Riet-Correa F., Medeiros R.M.T., Lima E.F., Barros S.S., Gimeno E.J., Molyneux R.J. & Gardner D.R. 2006. Intoxication by *Ipomoea sericophylla* and *Ipomoea riedelii* in goats in the state of Paraíba, Northeastern Brazil. *Toxicon*, 47(4):371-379.
- Colodel, E.M.; Driemeier, D.; Loretti, A.P.; Gimeno, E.J.; Traverso, S.D.; Seitz, A.L.; Zlotowski, P. 2002. Aspectos clínicos e patológicos da intoxicação por *Sida carpinifolia* (Malvaceae) em caprinos no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 22 (02): 51-57.
- Dantas A.F.M., Riet-Correa F., Gardner D.R., Medeiros R.M.T., Barros S.S., Anjos B.L. & Lucena R.B. 2007. Swainsonine-induced lysosomal storage disease in goats caused by the ingestion of *Turbina cordata* in northeastern Brazil. *Toxicon*, 49(1): 11-16.
- Dorling P.R., Huxtable C.R. & Colegate S.M., 1980. Inhibition of lysosomal α -mannosidase by swainsonine, an indolizidine alkaloid isolated from *Swainsona canescens*. *Biochem. J.* 191: 649-651.
- Edwards J.R. & Richards R.B. 1979. Bovine generalized glycogenesis type II: a clinic-pathological study. *Br. Vet. J.* 135:338-348.

- Gardner, D.R, Molyneux, R.J., Ralphs, M.H. 2001. Analysis of swainsonine: Extraction methods, detection and measurement in populations of locoweeds (*Oxytropis* spp.). J. Agric. Food Chem. 49 (10): 4573-4580.
- Guedes K.M.R., Riet-Correa F., Dantas A.F.M., Simões S.V.D., Miranda Neto E.G., Nobre V.M.T. & Medeiros R.M.T. 2007. Doenças do sistema nervoso central em caprinos e ovinos no semi-árido. Pesq. Vet. Bras. 27(1):29-38.
- Hartley W.J., Baker D.C. & James L.F. 1989. Comparative pathological aspects of locoweed and Swainsona poisoning of livestock. In: James, L.F., Elbein, A.D., Molyneux, R.J., Warren, C.D. (Eds.), Swainsonine and Related Glycosidase Inhibitors. Iowa State University Press, Ames, IA, pp. 50-56.
- James L.F. & Panter K.E. 1989. Locoweed poisoning in livestock. In: James, L.F., Elbein, A.D., Molyneux, R.J., Warren, C.D. (Eds.), Swainsonine and Related Glycosidase Inhibitors. Iowa State University Press, Ames, pp. 23-38.
- James L.F., Van Kempen K.R. & Harley W.J. 1970. Comparative pathology of *Astragalus* (locoweed) and *Swainsona* poisoning in sheep. Vet. Pathol. 7: 116-125.
- Mendonça F.S., Albuquerque R.F., Evêncio-Neto J., Freitas S.H., Dória R.G.S., Boabaid F.M., Driemeier D., Gardner D.R., Riet-Correa F. & Colodel E.M. 2012. Alpha-mannosidosis in goats caused by the swainsonine-containing plant *Ipomoea verbascoidea*. J. Vet. Diag. Invest. 24(1):90-95.
- Mendonça F.S., Evêncio-NETO J., Estevão L.R.M., Albuquerque R.F. & Colodel, E.M. 2011. Spontaneous poisoning by *Ipomoea sericophylla* (Convolvulaceae) in goats at semi-arid region of Pernambuco, Brazil- a case report. Acta Vet. Brno. 80(2):235-239.
- Moremen K.W. 2002. Golgi a-manosidase II deficiency in vertebrate systems: implications for asparagine-linked oligosaccharide processing in mammals. Biochem. Biophys. Acta. 1573:225-235.
- Oliveira C.A., Riet-Correa F., Dutra M.D., Cerqueira D.V., Araújo C.V. & Riet-Correa G. 2011. Sinais clínicos, lesões e alterações produtivas e reprodutivas em caprinos intoxicados por *Ipomoea carnea* subsp. *fiatula* (Convolvulaceae) que deixaram de ingerir a planta. Pesq. Vet. Bras. 31(11):953-960.
- Oliveira C.A., Barbosa J.D., Duarte M.D., Cerqueira V.D., Riet-Correa F., Tortelli F.P. & Riet-Correa, G. 2009. Intoxicação por *Ipomoea carnea* subsp. *fiatula* (Convolvulaceae) em caprinos na Ilha do Marajó, Pará. Pesq. Vet. Bras. 29(7):583-588.
- Pienaar J.G., Kellerman T.S., Basson P.A., Jenkins W.L. & Vahrmeijer J. 1976. Maldronksiekte in cattle: a neuropathy caused by *Solanum kwebense* N.E. Br. Onderstepoort J. Vet. Res. 43:67-74.
- Rêgo R.O., Afonso J.A.B., Mendonça C.L., Soares G.S.L., Torres M.B.A.M. 2012. Alterações no SNC e morfometria cerebelar de bovinos intoxicados experimentalmente por *Solanum paniculatum*. Pesq. Vet. Bras., 32 (11): 107-115.
- Riet-Correa F., Riet-Correa G. & Schild A.L. 2002. Importância do exame clínico para o diagnóstico das enfermidades do sistema nervoso em ruminantes e eqüídeos. Pesq. Vet. Bras. 22:161-168.
- Riet-Correa F., Mendez M.C.; SCHILD, A.L. 1993 Intoxicações por plantas e micotoxícoses em animais domésticos. Editorial Hemisfério Sul, Montevideo, 340p.
- Riet-Correa F., Méndez M.C., Schild A.L., Summers B.A. & Oliveira, J.A. 1983. Intoxication by *Solanum fastigiatum* var. *fastigiatum* as a cause of cerebellar degeneration in cattle. Cornell Veterinary. 73:240-256.
- Silva D.M., Riet-Correa F., Medeiros R.M.T. & Oliveira O.F. 2006. Plantas tóxicas para ruminantes e eqüídeos no Seridó Ocidental e Oriental do Rio Grande do Norte. Pesq. Vet. Bras. 26(4): 223-236.
- Smith M.C. & Sherman D.M. 2009. Nervous System. In: Goat Medicine, eds Smith, M.C. and Sherman, D.M. Williams & Wilkins, pp. 229-231.
- Tokarnia C.H., Brito M.F., Barbosa J.D., Peixoto P.V., Döbereiner J. Plantas Tóxicas do Brasil para animais de produção. 2ª ed. Rio de Janeiro: Helianthus, 223p, 2012
- Zlotowski P., Nakazato L., Dutra V., Barros S.S., Gimeno E.J., Göcks M., Colodel E.M. & Driemeier D. 2005. Glicogenose hereditária em bovinos Brahman no Brasil. Pesq. Vet. Bras. 25:210-214.

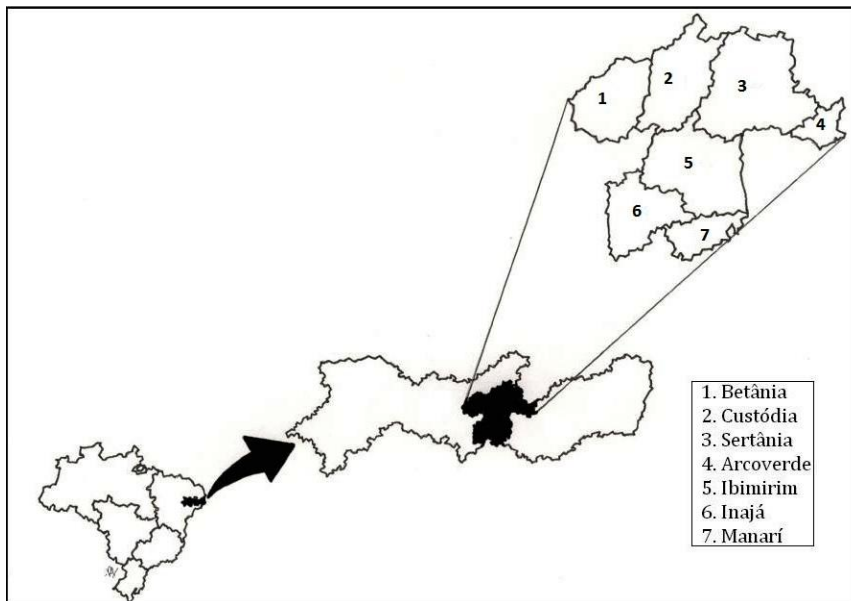


Fig. 1. Mapa geográfico do Brasil destacando o Estado de Pernambuco, o Sertão do Moxotó e em maior aumento os Municípios estudados.



Fig. 2. Caprino intoxicado experimentalmente por *Ipomoea verbascoidea*, apresentando incoordenação motora, debilidade dos membros pélvicos, ataxia e quedas.

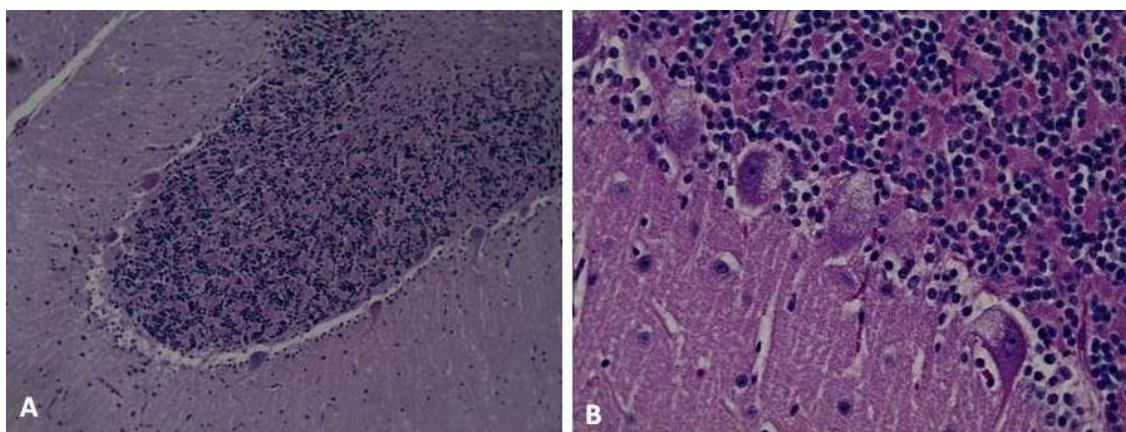


Fig. 3. Fotomicrografias do cerebelo de caprinos intoxicados por *Ipomoea verbascoidea*. (A) Redução do tamanho e número de células na camada de neurônios de Purkinje do cerebelo de caprinos do grupo I e III. HE, obj. 10x. (B) Vacuolização citoplasmática dos neurônios de Purkinje e núcleos deslocados para as periferias das células em caprinos do grupo II. HE, obj.20x.

Quadro 1. Resultados da média, desvio padrão e coeficiente de variância da área do citoplasma dos neurônios de Purkinje e espessura da camada molecular do cerebelo dos animais do Grupo Controle e Grupos I,II e III.

| Parâmetros | Área de neurônios de Purkinje (Sq μ m) | | | | Espessura da camada molecular (μ m) | | | |
|------------------------------|--------------------------------------------|----------|-----------|----------------|------------------------------------------|----------|-----------|----------------|
| | Grupo I | Grupo II | Grupo III | Grupo Controle | Grupo I | Grupo II | Grupo III | Grupo Controle |
| Média | 329,1 | 844,8 | 491,9 | 547,4 | 239,5 | 349,3 | 293,4 | 384,5 |
| Desvio Padrão | 20,4 | 30,9 | 49,0 | 21,7 | 21,0 | 45,7 | 30,4 | 20,8 |
| Coeficiente de Variância (%) | 6,2 | 3,6 | 9,9 | 3,9 | 8,8 | 13,0 | 10,3 | 5,4 |

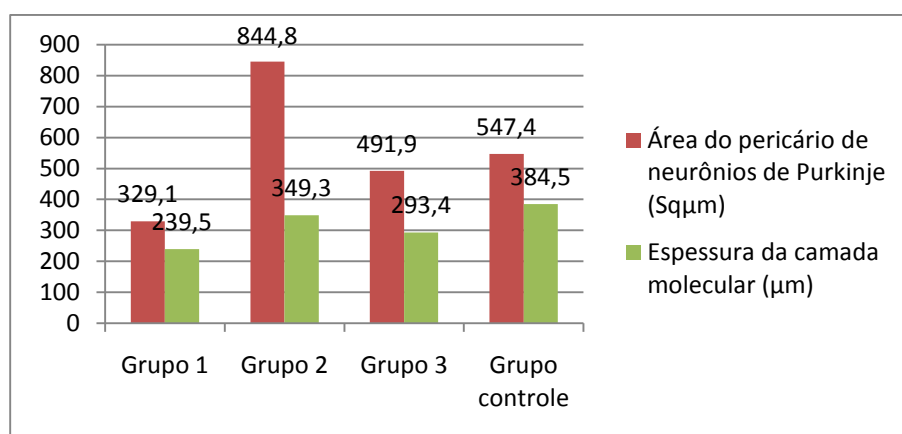


Fig. 4. Representação gráfica da análise morfométrica do cerebelo dos quatro grupos examinados: mensuração da área do citoplasma de neurônios de Purkinje e mensuração da espessura da camada molecular. Observa-se proporcionalidade entre a área do pericário de neurônios e espessura da camada molecular do cerebelo.

ANEXOS