

NAIARA CAROLINE FERREIRA DO NASCIMENTO

PLANTAS CARDIOTÓXICAS EM RUMINANTES NO BRASIL

RECIFE

2017

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

NAIARA CAROLLINE FERREIRA DO NASCIMENTO

PLANTAS CARDIOTÓXICAS EM RUMINANTES NO BRASIL

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

ORIENTADOR: Prof. Dr Fábio de Souza
Mendonça

RECIFE

2017

PLANTAS CARDIOTÓXICAS EM RUMINANTES NO BRASIL

Dissertação de Mestrado elaborado por
Naiara Caroline Ferreira do Nascimento

Aprovada em .16 / 02 / 2017

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Fábio de Souza Mendonça

(Orientador e Presidente da Banca)

Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal

Universidade Federal Rural de Pernambuco

Prof. Dr. Francisco de Assis Leite Souza

Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal

Universidade Federal Rural de Pernambuco

Dr. Cristiano Rocha de Aguiar Filho

Médico Veterinário

Secretaria de Estado do Desenvolvimento da Agropecuária e Pesca - Paraíba

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFRPE
Biblioteca Central, Recife-PE, Brasil

N244p

Nascimento, Naiara Caroline Ferreira do.
Plantas cardiotoxícas em ruminantes no Brasil / Naiara
Caroline Ferreira do Nascimento. – 2017.
87 f.: il.

Orientador: Fábio de Souza Mendonça.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal Rural de
Pernambuco, Programa de Pós-Graduação em Ciência
Veterinária, Recife, BR-PE, 2017.
Inclui referências.

1. Cardiotoxicidade 2. Intoxicação por plantas 3. Plantas
tóxicas 4. Ruminantes I. Mendonça, Fábio de Souza, orient.
II. Título.

CDD 636.089

Aos meus pais, irmãos, familiares,
amigos e professores.

AGRADECIMENTOS

Foram dois anos de mestrado e, ao longo dessa jornada, pessoas se fizeram presentes em minha vida de maneira tão importante e inesquecível. Desta forma, é essencial agradecer a todos o apoio, presença, paciência e dedicação.

Primeiramente, agradeço a Deus por toda força, coragem e sabedoria, mesmo em momentos complicados de saúde.

Não menos importante, devo agradecer aos meus pais, Nelson (meu mestre, professor, incentivador, companheiro, amigo e meta) e Nilda (a mãe mais linda e especial do mundo, minha luz, meu guia e minha vida), por todo apoio, esforço e amor, me acompanhando por toda vida e fazendo parte da minha construção profissional e pessoal.

Meu muito obrigada aos meus irmãos Emmanuel (grande parceiro e segundo pai, meu norte, minha escola, meu apoio e minha diversão, minha segunda casa) e Naiane (“a metade de dentro, feita fora de mim”, meu chão, minha segunda mãe), a quem eu tanto amo e fazem de mim uma pessoa completa. Obrigada ao eterno apoio e presença.

Durante o caminho encontrei uma pessoa extremamente especial, um presente, o amor: meu namorado, companheiro, amigo, Rodrigo J. B. C. Santos, a quem dedicou horas de seus dias pra me ajudar, me apoiar, incentivar e me fazer tão feliz e amada. A você, meu muito obrigada, de verdade!

Amigas são seres tão importantes, que algumas têm caráter de irmãs. Assim, agradeço a todas aquelas que se fizeram e fazem presentes hoje, com tanto amor: Maria Rafaela, Ingrid, Gianniny, Glenda, Thayza, Brena e Mirtys. Além, claro, de toda paciência ao me ajudar no dia-dia pré e durante escrita, compreensão, tantos momentos maravilhosos e conselhos verdadeiros.

Em especial, gostaria de agradecer a Silvia, uma amiga, irmã, que a vida me deu! Obrigada por toda a ajuda, suporte, dica, conselho, dedicação, amor e paciência, principalmente no final desse ciclo.

Na família, tias (Vanda, Nelma e Nione), tios (Genilson e Alexandre) e primos (Nágirla, Pedrinho, Nagirley, Daniel, Genilsinho, Monique, Bruna e Karla), pelo suporte, carinho e confiança, tenho muito a agradecer.

Avós são raízes, conhecimento e cuidado. Desta forma, tenho muito a agradecer às minhas voinhas Neusa e Teonas. Ao meu falecido, mas eterno no coração: vovô Nelson, que sempre foi um anjo de luz em minha vida. Meu muito obrigada, sempre!

Em alguns caminhos da vida a gente encontra pessoas que serão parte importante dela. Assim, agradeço a minha nova família (Sra. Ana Cristina – sogra, Sr. Almir – Sogro, Mariana – cunhada) por todo suporte e consideração, ao casal sempre presente Maurício e Lelê, Ana Carolina ou Kerol e toda sua (minha segunda) família, aos amigos Vinícius, Lucas e Robinho (sempre presentes), Thaianne (que me fez simpatizar com as agulhas da acupuntura) e Carol Sampaio, às mamis da Rural Lana e Andrea Paiva, amigas e funcionárias Jaciara e “Irmã”, Dra. Jônia, Paulo e Darlan, sempre me ajudando e compartilhando conhecimentos.

A realização do trabalho não seria possível e completa senão com o apoio, aprendizado, compreensão, amizade e orientação do Professor/Coordenador Fábio de Souza Mendonça, a quem sou bastante grata!

Também, à turma do Laboratório de Diagnóstico Animal, assim como a turma do Laboratório de Patologia Animal, por todas as risadas e ensinamentos.

Por fim, agradeço à banca de defesa, pela confiança e ao CNPq, pelo suporte financeiro para o andamento durante esses anos de Mestrado.

A todos, meu muito obrigada!

*“Quando seu coração decide o destino, a sua
mente desenha o mapa para alcançá-lo.”*
(Mike Murdock)

RESUMO

As plantas cardiotoxícas afetam o coração e resultam em alterações patológicas de acordo com o quadro clínico apresentado. Essas plantas podem ser divididas em grupos que causam intoxicação com evolução superaguda (morte súbita sem lesão macroscópica significativa), subaguda à crônica (que cursam em insuficiência cardíaca crônica) ou plantas que contêm glicosídeos cardiotoxícos. No Brasil, integram a essas plantas os gêneros *Palicourea*, *Amorimia*, *Psychotria*, *Niedenzuella*, *Fridericia*, *Tanaecium*, *Nerium* e *Kalanchoe*. Destas, algumas foram notificadas ou suspeitas de conter o monofluoroacetato (MFA) como princípio tóxico. Esta dissertação está dividida em dois artigos: o primeiro, que objetiva atualizar sobre as principais plantas cardiotoxícas em ruminantes no Brasil, descrevendo seus aspectos epidemiológicos (considerando as alterações botânicas atuais), clínicos, patológicos, formas de diagnóstico, controle e métodos profiláticos, como a transfaunação com isolamento de bactérias que degradam MFA, aversão alimentar ou uso de acetamida; o segundo artigo tem por objetivo descrever os aspectos epidemiológicos, clínicos e patológicos de um surto de intoxicação por *Kalanchoe blossfeldiana* em bovinos da região semiárida de Pernambuco. Para isso, foi investigada uma propriedade no município de Bezerros, onde foram inspecionadas as áreas de pastagem do gado, analisando a sintomatologia de 17 bovinos, consistindo em taquipneia, taquicardia, atonia ruminal e diarreia hemorrágica. Dois bovinos foram necropsiados, obtendo-se como achados de necropsia, hemorragias petequiais e equimoses nas aurículas, epicárdio e músculos papilares e áreas com congestão severa e hemorragias petequiais na camada serosa do intestino delgado, por vezes, contendo coágulos e, na histopatologia, observou-se que nas áreas de sangramento cardíaco houve infiltrado inflamatório e necrose da coagulação das fibras musculares. Na submucosa do intestino delgado houve edema, infiltração de células mononucleares e macrófagos contendo pigmento castanho; na mucosa houve hemorragia, redução da altura das vilosidades e necrose do epitélio. A condição determinante para a ocorrência da intoxicação nesse rebanho foi a escassez de alimento e o manejo inadequado na poda das plantas, baseando o caso no histórico de consumo da planta, na epidemiologia, sinais clínicos e lesões encontradas, consistentes com os glicosídeos cardiotoxícos que a planta possui. Embora a intoxicação do gado por essa planta não seja comum, a sua ampla distribuição no Brasil, como planta ornamental, predispõe o surgimento de casos de intoxicação.

Palavras-chave: Animais; Cardiotoxicidade; Intoxicação por plantas; Plantas tóxicas.

ABSTRACT

Cardiotoxic plants affect the heart and result in pathological changes according to the clinical sign presented. This group can be divided into intoxication with superacute evolution (sudden death without significant macroscopic lesion), subacute to chronic (which occur in chronic heart failure) or plants that contain cardiotoxic glycosides. In Brazil, include the genus *Palicourea* sp., *Amorimia* sp., *Psychotria* sp., *Niedenzuella* sp., *Fridericia* sp., *Tanaecium* sp., *Nerium* sp. and *Kalanchoe* sp. Some of those were been notified or has been suspected to contain monofluoroacetate (MFA) as a toxic principle. This dissertation is divided in two articles: the first one that aims to update on the main cardiotoxic plants in ruminants in Brazil, describing its epidemiological aspects (considering the botanic change of the genus prior referred as *Mascagnia* to *Amorimia* and *Arrabidaea* to *Fridericia*), clinical, pathological, diagnostical forms, control and prophylactic methods, such as the transfaunation with bacteria isolation that degrades MFA, food aversion or the use of acetamide; the second objectifies to describe the epidemiological, clinical and pathological aspects of a intoxication outbreak by *Kalanchoe blossfeldiana* in bovines from the semiarid region of Pernambuco State in Brazil. So, there has been an investigation in a property in the city of Bezerros, where they where inspected the cattle pasture, analyzing the symptomatology of 17 bovines Consisting in tachypnea, tachycardia, rumen atony and haemorrhagic diarrhea. From two bovine subjects necropsies there was found petechial haemorrhages and ecchymoses in the atria, epicardium and papillary muscles and areas with severe congestion and petechial haemorrhages in the serous layer of the small intestine, sometimes containing clots and, in the histopathology was observed that in areas of cardiac bleeding there was inflammatory infiltrate and necrosis of coagulation of muscle fibers. In the submucosa of the small intestine there was edema, infiltration of mononuclear cells and macrophages containing brown pigment; In the mucosa there was hemorrhage, reduction of villus height and necrosis of the epithelium. The determinant condition to the intoxication occurrence in this flock was the food shortage and wrong handling of plant pruning, basing the case in history of the plant consumption, in the Epidemiology, clinical signs and lesions found, consistent with the cardiotoxic glycosides that the plant possesses. Although the intoxication of cattle by this plant is not common, its wide distribution in Brazil as an ornamental plant predisposes the emergence of intoxication cases.

Keywords: Animals; Cardiotoxicity; Intoxication by plants; Toxic plants.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Dissertação:

- Figura 1** - LESÕES MACROSCÓPICAS EM CAPRINOS CRONICAMENTE INTOXICADOS POR *Palicourea marcgravii*. (A)Palidez acentuada, multifocal e coalescente no miocárdio. (B)Intensa palidez difusa renal.32
- Figura 2** - ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS EM CAPRINOS CRONICAMENTE INTOXICADOS POR *Palicourea marcgravii*. (A)Coração: vacuolização multifocal a coalescente de cardiomiócitos. (B)Coração: tumefação, vacuolização de cardiomiócitos e infiltrado mononuclear discreto intersticial. (C)Rim: degeneração hidrópico-vacuolar tubular multifocal acentuada. (D)Rim: cariopinicose do epitélio renal e intensa vacuolização tubular. HE..... 33
- Figura 3** - INTOXICAÇÃO POR *Amorimia septentrionalis* em bovino. (A)Necrose de coagulação no miocárdio, aumento da eosinofilia do citoplasma dos cardiomiócitos, núcleos picnóticos, cariorrexia, cariólise e perda das estriações e fibrose. HE, obj. 10x. (B)Áreas multifocais de fibrose cardíaca. Tricrômico de Gomori, obj. 4x. 34
- Figura 4** - BLOQUEIO DO CICLO DE KREBS PELO MONOFLUOROACETATO DE SÓDIO (MFA), DENOMINADA “SÍNTESE LETAL”.....36

Artigo Científico (Intoxicação por *Kalanchoe blossfeldiana* em bovinos no Nordeste do Brasil¹):

- Fig. 1. Intoxicação por *Kalanchoe blossfeldiana* em bovinos.** (A) *Kalanchoe blossfeldiana* com flores. (B) Área de pastagem do rebanho afetado. Observe que não havia forragem apropriada. (C) Diarreia hemorrágica grave em um bezerro. 83
- Fig. 2. Intoxicação por *Kalanchoe blossfeldiana* em bovinos.** (A) Hemorragias petequiais no epicárdio e aurículas. (B) Hemorragias petequiais e ecmóticas no endocárdio e nos músculos papilares. (C) Congestão, necrose e hemorragia estendida para todas as superfícies da serosa do intestino delgado. (D) Enterite hemorrágica com coágulos de sangue na mucosa do duodeno.84
- Fig. 3. Intoxicação por *Kalanchoe blossfeldiana* em bovinos.** (A) Miócitos com degeneração e necrose. Alguns miócitos estão fragmentados e apresentam núcleo cariolítico. Obj. 40x, coloração HE. (B) Fibras musculares da aurícula apresentando necrose. Há edema,

hemorragia e infiltração de células inflamatórias. Obj. 40x, coloração HE. (C) Necrose do epitélio da mucosa do duodeno. Com infiltrado de células inflamatórias. Obj. 10x, Coloração HE. (D) Camada submucosa do duodeno. Há edema e presença de polimorfismo e infiltração de células mononucleares e macrófagos contendo pigmento acastanhado. Obj. 10x, coloração HE. 85

LISTA DE TABELA

Dissertação:

Tabela 1 - Características clínico-patológicas nas intoxicações por plantas cardiotoxícas em ruminantes no Brasil	45
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADP	Adenosina difosfato
AMF/MFA	Ácido monofluoroacético ou monofluoroacetato
ATP	Adenosina trifosfato
CoA	Coenzima A
CO ₂	Dióxido de carbono
DHV	Degeneração Hidrópico-vacuolar
FADH ₂	Forma reduzida da flavina-adenina dinucleótido
LiCl	Cloreto de Lítio
MS	Monofluoroacetato de sódio
NADH	Forma reduzida da nicotinamida adenina dinucleotídeo
pH	Potencial hidrogeniônico
MF	Ácido fluoroacetato de sódio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	18
2.1	PLANTAS QUE CAUSAM INTOXICAÇÃO DE EVOLUÇÃO SUPERAGUDA (MORTE SÚBITA).....	20
2.1.1	Gênero <i>Palicourea</i>	20
2.1.1.1	<i>Palicourea aeneofusca</i>	20
2.1.1.2	<i>Palicourea marcgravii</i>	21
2.1.1.3	<i>Palicourea vacillans</i>	22
2.1.1.4	<i>Palicourea nigrican</i>	22
2.1.1.5	<i>Palicourea amapaensis</i>	22
2.1.1.6	<i>Palicourea macarthurorum</i>	23
2.1.1.7	<i>Palicourea longiflora</i>	23
2.1.1.8	<i>Palicourea aff. juruana (heterotípico da P. croceoides)</i>	23
2.1.1.9	<i>Palicourea grandiflora</i>	23
2.1.2	Gênero <i>Psychotria</i>	24
2.1.2.1	<i>Psychotria hoffmannseggiana</i>	24
2.1.3	Gênero <i>Tanaecium</i> ou <i>Arrabidaea</i>	25
2.1.3.1	<i>Tanaecium bilabiatum (sinônimo Arrabidaea bilabiata)</i>	25
2.1.4	Gênero <i>Fridericia</i>	25
2.1.4.1	<i>Fridericia japurensis (Arrabidaea japurensis)</i>	25
2.1.4.2	<i>Fridericia elegans (Pseudocalymma elegans)</i>	26
2.1.5	Gênero <i>Amorimia</i> (anteriormente <i>Mascagnia</i>)	26
2.1.5.1	<i>Amorimia rigida (Mascagnia rigida)</i>	27
2.1.5.2	<i>Amorimia septentrionalis</i>	28
2.1.5.3	<i>Amorimia amazonica</i>	28
2.1.5.4	<i>Amorimia exotropa (Mascagnia exotropa)</i>	29
2.1.5.5	<i>Amorimia pubiflora (Mascagnia pubiflora)</i>	30
2.1.5.6	<i>Amorimia sepium</i>	30
2.2	SINAIS CLÍNICOS.....	31
2.3	DIAGNÓSTICOS MACROSCÓPICOS E MICROSCÓPICOS	31
2.4	ÁCIDO MONOFLUOROACETATO.....	34
2.5	PLANTAS QUE CAUSAM INTOXICAÇÃO DE EVOLUÇÃO SUBAGUDA À CRÔNICA	38

2.5.1	Gênero <i>Ateleia</i>	38
2.5.1.1	<i>Ateleia glazioveana</i>	38
2.5.2	Gênero <i>Niedenzuella</i> (anteriormente <i>Tetrapteryx</i>).....	39
2.5.2.1	<i>Niedenzuella multiglandulosa</i> (<i>Tetrapteryx multiglandulosa</i>)	40
2.5.2.2	<i>Niedenzuella acutifolia</i> (<i>Tetrapteryx acutifolia</i>).....	41
2.6	PLANTAS QUE CONTÊM GLICOSÍDEOS CARDIOTÓXICOS	41
2.6.1	Gênero <i>Nerium</i>	41
2.6.1.1	<i>Nerium oleander</i>	41
2.6.2	Gênero <i>Kalanchoe</i>	43
2.7	GLICOSÍDEOS CARDIOTÓXICOS	44
2.8	DIAGNÓSTICO	47
2.9	PROFILAXIA E MEDIDAS DE CONTROLE	48
3	REFERÊNCIAS	51
4	ARTIGOS CIENTÍFICOS	63
4.1	PLANTAS CARDIOTÓXICAS PARA RUMINANTES NO BRASIL: REVISÃO DE LITERATURA.....	63
4.2	INTOXICAÇÃO POR <i>Kalanchoe blossfeldiana</i> EM BOVINOS NO NORDESTE DO BRASIL ¹	78

1 INTRODUÇÃO

As plantas tóxicas de interesse pecuário podem ser distribuídas de acordo com sua classificação botânica, princípios tóxicos ou de acordo com a ação que provocam (DUARTE 2012), avaliadas através de uma intoxicação espontânea ou experimental, onde são analisadas por meio de dados obtidos por laboratórios de diagnóstico veterinário em diferentes regiões e calculadas altas taxas de morbidade e mortalidade,

Destacam-se as plantas que afetam o metabolismo cardíaco, as chamadas plantas cardiotoxícas, integrando, no Brasil, as famílias Bignoniaceae, Fabaceae, Malpighiaceae, Rubiaceae, Apocynaceae e Crassulaceae. Dentre elas, estão presentes plantas do gênero *Palicourea*, *Psychotria*, *Tanaecium* (*Arrabidaea*), *Fridericia*, *Amorimia*, *Ateleia* e *Niedenzuella*.

Sendo assim, elas podem se caracterizar por uma evolução superaguda, associada ao exercício, causando “morte súbita”, plantas de caráter subagudo a crônico, acarretando em alterações macroscópicas, e as plantas que se destacam por conterem glicosídeos cardiotoxícos. Levando-se também em conta que a maioria das plantas possuem Monofluoroacetato de sódio (MFA) como composto químico, e se distribuem por todo país (LEE et al. 2012).

A elevada diversidade de plantas e suas características dificulta o diagnóstico dos óbitos dos animais que para ser estabelecido é necessário o conhecimento de tais plantas e os quadros clínico-patológicos que as mesmas ocasionam (BARBOSA et al. 2007).

Geralmente não há achado de necropsia. Histologicamente observa-se, nos rins, degeneração hidrópico-vacuolar e picnose nas células epiteliais dos túbulos uriníferos contornados distais, porém essa lesão não é observada em todos os casos (VASCONCELOS et al. 2008).

Além da remoção manual, uso de cercas e herbicidas como formas de controle das intoxicações por essas plantas, novas medidas estão sendo estudadas, como a transfaunação com isolamento de bactérias que degradam o MFA, a administração repetida de doses não tóxicas e a aversão alimentar, a fim de reduzir ou eliminar a possibilidade de tais intoxicações.

Essa dissertação de mestrado encontra-se dividida em dois artigos: a primeira, de acordo com as normas da revista Pesquisa Veterinária Brasileira, que tem por objetivo revisar sobre as principais plantas cardiotoxícas em ruminantes no Brasil, descrevendo seus aspectos epidemiológicos, clínicos, patológicos e as atuais formas de controle e métodos profilático; e o segundo, formatado segundo as normas de publicação e envio à revista Pesquisa Veterinária

Brasileira, que aborda uma intoxicação pela planta *Kalanchoe blossfeldiana*, descrevendo os aspectos epidemiológicos, clínicos e patológicos de um surto em bovinos da região semiárida de Pernambuco.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 PLANTAS TÓXICAS

Plantas tóxicas possuem substâncias que, por suas propriedades naturais, físicas, químicas ou físico-químicas, alteram o conjunto funcional-orgânico do animal, o conduzindo a reações biológicas diversas (ALBUQUERQUE 1980). Sendo assim, pode-se definir como planta tóxica de interesse pecuário aquela que, quando ingerida pelos animais de fazenda, sob condições naturais, causa danos à saúde ou mesmo a morte (TOKARNIA et al. 2012).

No Brasil existem alguns fatores que são identificados como os, desencadeadores ou facilitadores das intoxicações por plantas, são eles: a palatabilidade, facilitação social (ingestão por alguns animais em condições de carência de forragem e estes gradualmente induzem outros animais da mesma espécie a ingeri-las), fome, brotação após chuvas, desconhecimento (ingestão por animais que são criados em locais onde não existem as plantas), acesso às plantas tóxicas, dose tóxica, período de ingestão, variações de toxicidade, susceptibilidade/resistência e transporte (PESSOA et al. 2013).

A ingestão de plantas tóxicas é uma das principais causas das mortes de animais, as perdas causadas pela morte dos animais são estimadas através da análise dos dados elaborados por laboratórios de diagnóstico veterinário, sobre as causas de mortes dos animais, nas suas respectivas áreas de abrangência (PESSOA et al. 2013). Assim, uma interessante forma de classificar estes prejuízos é em perdas diretas e indiretas (JAMES et al. 1992).

As perdas diretas incluem morte de animais, redução do desempenho reprodutivo (abortos, infertilidade, malformações) e da produção (leite, carne ou lã) dos animais sobreviventes e outras alterações ou doenças intercorrentes devidas ao aumento da suscetibilidade pela depressão imunológica. As perdas indiretas são associadas com custos de controle das plantas tóxicas nas pastagens, medidas de manejo para evitar as intoxicações (construção de cercas e pastoreio alternativo), compra de gado para substituir os animais mortos, custos do diagnóstico das intoxicações e do tratamento dos animais afetados. Além disso, deve-se considerar a redução do valor da forragem devido ao atraso na sua utilização e a redução do valor da terra pela infestação com plantas tóxicas (RIET-CORREA et al. 1993; JAMES 1994; RIET-CORREA; MEDEIROS 2001; RIET-CORREA; MÉNDEZ 2007).

A maioria das plantas tóxicas têm princípio tóxico com ação bastante específica, sendo elas didaticamente divididas de acordo com os sistemas orgânicos nos quais elas provocam

alterações, como efeitos nocivos sobre o fígado, o rim, sistema nervoso e as plantas tóxicas que afetam o funcionamento do coração, cardiotoxícas (TOKARNIA et al. 2012).

A maioria das plantas cardiotoxícas produzem efeitos quando ingeridas em doses únicas ou com ingestão durante vários dias (TOKARNIA et al. 2000), podendo assim ser subdivididas a partir de critérios morfológicos em três grandes grupos: as que cursam com o quadro clínico-patológico denominado de “morte súbita” (intoxicação de evolução superaguda, sem lesões morfológicas significativas), o grupo das plantas com evolução subaguda à crônica, que causam insuficiência cardíaca crônica (lesões degenerativas e fibrosantes no miocárdio), além das plantas que contêm glicosídeos cardiotoxícos (TOKARNIA et al. 1990; TOKARNIA et al. 2000; TOKARNIA et al. 2012).

No Brasil, as plantas cardiotoxícas para ruminantes pertencem às famílias Bignoniaceae, Fabaceae, Malpighiaceae, Rubiaceae (LIMA et al. 2016), Apocynaceae e Crassulaceae (TOKARNIA et al. 2012; ZAPPI 2015).

Uma taxa elevada de plantas no mundo inteiro causa grave falência cardíaca aguda (síndrome de morte súbita) (BURROWS; TYRL 2013; LEE et al. 2014). Essas plantas são encontradas principalmente nos continentes do sul da África, da Austrália e da América do Sul e pertencem às famílias

Deve-se considerar a alteração botânica do gênero anteriormente referido como *Mascagnia* para *Amorimia*, além de estudos que demonstraram que a família Bignoniaceae sofreu revisão taxonômica (LOHMANN; TAYLOR 2014) e a espécie *Arrabidaea jupurensis* é agora reconhecida como *Fridericia jupurensis* (LIMA et al. 2016).

Três espécies de Bignoniaceae, *Tanaecium bilabiatum* (sinônimo de *Arrabidaea bilabiata*), *Fridericia elegans* e *Fridericia jupurensis* (*Arrabidaea jupurensis*) são consideradas por causar “morte súbita” em ruminantes (TOKARNIA; DÖBEREINER 1981; HELAYEL et al. 2009; TOKARNIA et al. 2012).

Amorimia spp., juntamente com *Palicourea* spp. e *Arrabidaea* spp., são plantas que também contêm Ácido monofluoroacético (MFA), são responsáveis por causar cerca de 50% de mortes por plantas tóxicas no gado brasileiro, gerando perdas econômicas em todo o país (PESSOA et al. 2013).

2.1 PLANTAS QUE CAUSAM INTOXICAÇÃO DE EVOLUÇÃO SUPERAGUDA (MORTE SÚBITA)

2.1.1 Gênero *Palicourea*

Dentre as espécies de *Palicourea*, duas delas, a *P. aeneofusca* e *P. marcgravii*, foram relatadas como as principais causadoras da “Síndrome de morte súbita”, caracterizando-se como um quadro de Insuficiência Cardíaca Aguda Associada ao Exercício (TOKARNIA et al. 2012).

2.1.1.1 *Palicourea aeneofusca*

P. aeneofusca é uma espécie pertencente a família Rubiaceae, comumente conhecida como “erva-de-rato”, “cafezinho” ou “papaconha”, tem o hábito arbustivo e é encontrada em matas úmidas e fechadas (SERODIO 2011; RIET-CORREA et al. 2011; TOKARNIA et al. 2012).

Apresenta uma boa palatabilidade, pois os bovinos a ingerem sem fome, em qualquer época do ano (VASCONCELOS et al. 2008). Tem como composto tóxico o monofluoroacetato (COOK et al. 2014; CARVALHO et al. 2016), com concentrações anteriormente relatadas de, aproximadamente, 0,10% (LEE et al. 2012). Embora já tenham sido identificadas variações de concentração de 0,03 – 0,18% (COOK et al. 2014).

Entre as Rubiaceae que contém MFA, a *P. aeneofusca* é a mais importante planta tóxica para gado no litoral e florestas do nordeste do Brasil (TOKARNIA et al. 1983; VASCONCELOS et al. 2008), sendo encontrada nos estados de Pernambuco, Paraíba, leste da Bahia (TOKARNIA et al. 2012; RIET-CORREA et al. 2009) e Alagoas (OLIVEIRA 2013). Experimentalmente, a *P. aeneofusca* causa morte súbita em caprinos (PASSOS 1983) e bovinos (TOKARNIA et al. 1983). E, segundo Tokarnia et al. (2012), após o consumo desta planta, é necessário um período para que o MFA seja detoxificado pelo organismo, que varia entre 8 a 14 dias.

2.1.1.2 *Palicourea marcgravii*

A *Palicourea marcgravii* arbusto terrícola, da família Rubiaceae, em regiões de boa pluviosidade e terra firme, esta planta pode ocorrer em matas secundárias, áreas de meia sombra como capoeiras e pastos recém-formados (MAGALHÃES et al. 2013).

Conhecida popularmente como "erva de rato", "cafezinho", "café bravo", "erva café", "roxa", "roxinha", "roxona", "vick" (FREITAS et al. 1995; TOKARNIA et al. 2000), "cotó-cotó" e "tangaráaçu" (SCHVARTSMAN 1979; SCHVARTSMAN 1992).

Está presente em todas as regiões do país, somente em áreas com boa pluviosidade (não ocorrendo no semi-árido nem em várzeas), com domínios fitogeográficos na Amazônia, Caatinga, Cerrado e Mata Atlântica, segundo Taylor (2015) e Tokarnia et al. (2012).

Foi a primeira planta venenosa estudada no Brasil, considerada uma das plantas tóxicas mais importantes do país, em função dos altos índices de mortalidade que provoca, devido sua toxicidade aguda, boa palatabilidade e da ampla distribuição geográfica (SCHONS et al. 2012; TOKARNIA et al. 2012; PESSOA et al. 2013), e os casos de intoxicação do gado por esta planta são conhecidos desde o século XVII (HOEHNE 1939).

Em experimentos foi visto que tanto as folhas quanto os frutos apresentam toxicidade (MAGALHÃES et al. 2013), onde os frutos mostram-se sempre mais tóxicos do que as folhas e as flores (KISSMANN; GROTH 2000).

O princípio ativo tóxico da *Palicourea marcgravii* é composto por cafeína, n-metiltiramida, 2-metiltetrahydro-beta-carbolina (SERODIO 2011) e, de acordo com Cook et al. (2014) e Carvalho et al. (2016), o ácido monofluoracetato de sódio.

A concentração de MFA desta planta, segundo Lee et al. (2012) é de 0,20%. Embora seja relatado que as concentrações de MFA sejam altamente variáveis dentro de populações de uma dada espécie, bem como partes de plantas, como na *P. marcgravii*, que já foram identificadas concentrações de 0,03 a 0,58% (COOK et al. 2014), havendo diferença entre folhas jovens (0,88%) e folhas maduras (0,21-0,24%) (LEE et al. 2012).

A ingestão de pequenas doses diárias de *Palicourea marcgravii* ou através da administração de baixas doses desta planta, por períodos prolongados, em áreas com pouca disponibilidade desta, pode estar envolvida na morte de animais, por seu princípio tóxico, cursando em lesões cardíacas severas, diferentemente da forma aguda da intoxicação (BARBOSA et al. 2015).

Como a evolução clínica da intoxicação por esta planta normalmente é superaguda, fica inviável a indicação de qualquer terapêutica de suporte, pois, segundo a literatura, o estímulo ao exercício pode causar morte. Por isso, o recomendado é evitar movimentar os animais ou rebanhos, o mínimo possível no período em que os mesmos estiverem em pastagens onde se encontram a *P.marcgravii*. Tal ocorrência se dá por esta planta possuir efeito cumulativo, onde sua eliminação normalmente é lenta. Segundo observações realizadas a campo, por criadores e vaqueiros, cerca de cinco dias seriam necessários para a metabolização e excreção da toxina. Porém, nos experimentos realizados com doses únicas, o período de 48 horas seria suficiente (TOKARNIA et al. 2012).

Os bovinos são considerados a espécie mais sensível à ingestão natural, inclusive mesmo sem fome o animal acaba ingerindo a planta. Conseqüentemente, a morte se dá em poucos minutos após sua ingestão. Já a ocorrência de intoxicação em ovinos e caprinos são menos freqüente que nos bovinos (PINTO 2007).

2.1.1.3 *Palicourea vacillans*

Planta pertencente à família Rubiaceae, com distribuição, segundo Royal Botanic Gardens, na região de Minas Gerais, Brasil, é uma planta tóxica que possui o MFA como seu princípio ativo (COOK et al. 2014; CARVALHO et al. 2016).

2.1.1.4 *Palicourea nigrican*

Planta com hábito arbustivo terrícola, da família Rubiaceae, que possui distribuição na região Norte do Brasil, com ocorrências confirmadas no Acre e Amazonas e contém MFA como princípio tóxico (COOK et al. 2014; CARVALHO et al. 2016; TAYLOR 2015).

2.1.1.5 *Palicourea amapaensis*

Arbusto terrícola, da família Rubiaceae, contém como princípio tóxico o MFA e possui distribuição na região Norte do Brasil, com ocorrências confirmadas no Amazonas, Amapá e Pará (COOK et al. 2014; CARVALHO et al. 2016; TAYLOR 2015).

2.1.1.6 *Palicourea macarthurorum*

Planta tóxica que contém MFA como composto, pertencente à família Rubiaceae e possui distribuição no Amazonas, Brasil (COOK et al. 2014; CARVALHO et al. 2016).

2.1.1.7 *Palicourea longiflora*

Arbusto terrícola, da família Rubiaceae, com distribuição nas regiões Norte e Nordeste e MFA como princípio tóxico, estando associada a morte súbita (TAYLOR 2015; COOK et al. 2014; CARVALHO et al. 2016).

2.1.1.8 *Palicourea aff. juruana* (heterotípico da *P. croceoides*)

Planta da família Rubiaceae, com hábito arbustivo, ampla distribuição no país, com ocorrências confirmadas na região Norte, Centro-Oeste, Sudeste e Sul (TAYLOR 2015), também conhecida como “gelo roxa” ou “roxinha” (BARROS et al. 2012), e possui, como princípio tóxico, o MFA (COOK et al. 2014; CARVALHO et al. 2016).

O nome *P. juruana* foi originalmente aplicado para plantas que são atualmente identificadas como *P. croceoides* (PEDROZA 2015). Para Cook et al. (2014), pelo menos algumas espécies conhecidas como *P. juruana*, que são conhecidas por ser tóxicas, pertencem a uma nova espécie ainda não descrita, diferente de *P. croceoides*.

2.1.1.9 *Palicourea grandiflora*

Planta com hábito arbustivo-arbórea, da família Rubiaceae, que possui distribuição nos estados do Norte e Centro-Oeste do Brasil, com predominância na Amazônia (TAYLOR 2015), que tem como composto tóxico o MFA (COOK et al. 2014; CARVALHO et al. 2016) e possui nome vulgar de “gelol” ou “cafezinho” (BARROS et al. 2012).

Valendo-se a ressalva de que as análises de toxicidade têm levado a um estudo mais detalhado das espécies de *Palicourea* (TAYLOR apud CARVALHO et al. 2016) e os nomes usados nos relatos atuais são baseados neste trabalho (CARVALHO et al. 2016).

2.1.2 Gênero *Psychotria*

2.1.2.1 *Psychotria hoffmannseggiana*

Arbusto terrícola, da família Rubiaceae, subgênero *Heteropsychotria Steyerm* (pantropical), segundo o primeiro estudo químico para esta planta, que está presente desde a Bacia Amazônica até o Centro-Oeste e Centro-Sul do país (DELPRETE 2010; NAVES 2014).

A área com condições propícias para a ocorrência dessa planta caracteriza-se como um terreno arenoso, solo úmido de vereda e mata com moderada entrada de luz solar (PEDROZA 2015), florescendo e frutificando o ano inteiro (MARGALHO; ROCHA; SECCO 2009). No entanto, na região Centro-Oeste essa espécie floresce e frutifica de outubro a abril, com período predominante de novembro a março (DELPRETE 2010).

Recentemente, a *Psychotria barbiflora* (sinônimo de *P. hoffmannseggiana*) foi citada pelos médicos veterinários e produtores rurais como responsável por provocar surtos de “morte súbita” em bovinos no estado de Rondônia, sendo conhecida na região como “cafezinho da flor branca” ou “erva-de-rato” (SCHONS 2011). Apesar de haver poucos estudos a respeito desta planta no Brasil, os veterinários de campo relataram que a “morte súbita” em áreas que contêm *P. hoffmannseggiana*, conhecida por eles como *Palicourea barbiflora*, ocorre esporadicamente há muitos anos no estado de Minas Gerais (PEDROZA 2015).

Anteriormente, *Palicourea barbiflora* e *Psychotria hoffmannseggiana* eram consideradas espécies distintas (STEYERMARK 1972), mas estudos demonstraram que estes nomes foram aplicados para formas diferentes de uma espécie extremamente variável, sendo hoje considerados sinônimos (TAYLOR et al. 2004).

Níveis de MFA foram detectados nessa planta, tanto nos extratos aquosos das folhas secas e frescas de *P. hoffmannseggiana*, bem como das amostras de fígado e fluido ruminal, caracterizando-a como uma planta tóxica para bovinos, sendo responsável por surtos de “morte súbita” nesta espécie animal, em estudo realizado por Pedroza (2015).

Também, foram encontrados alcaloides indólicos (harmano, N-metil-1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolínico e N-metilriptamina), um alcaloide polindólico, ((+)-quimonantina) e um alcaloide indólico monoterpênico, (ácido strictosidínico), descritos pela primeira vez na espécie *P. hoffmannseggiana* (NAVES 2014).

2.1.3 Gênero *Tanaecium* ou *Arrabidaea*

2.1.3.1 *Tanaecium bilabiatum* (sinônimo *Arrabidaea bilabiata*)

Das três espécies de Bignonaceae, apenas a *T. bilabiatum* foi relatada conter MFA, confirmado por Lima et al. (2016), sendo uma planta com hábito de liana, volúvel ou trepadeira terrícola, da família Bignonaceae que, de acordo com o Royal Botanic Gardens, possui distribuição na região Norte do Brasil, com ocorrências confirmadas no Acre, Amazonas, Amapá, Pará e Roraima (LOHMANN 2015; KREBS et al. 1994).

2.1.4 Gênero *Fridericia*

2.1.4.1 *Fridericia japurensis* (*Arrabidaea japurensis*)

A família Bignoniaceae passou por revisão taxonômica e a espécie, anteriormente chamada de *Arrabidaea japurensis* (LOHMANN; TAYLOR 2014), é agora reconhecida como *Fridericia japurensis* (LIMA et al. 2016).

Liana, volúvel ou trepadeira, sem nome popular, a *F. japurensis*, tem sua distribuição geográfica limitada. Onde, no Brasil, tem sido reconhecida como causa de morte súbita em bovinos apenas no estado de Roraima (SOUZA 2014), sendo suspeito de conter MFA, porque provoca os mesmos sinais clínicos que outras plantas que causam morte súbita no gado, contudo, a presença desse composto ainda não foi verificada nesta espécie (LIMA et al. 2016).

Sabe-se que as folhas maduras desta planta são menos tóxicas e, espontaneamente, os bovinos consomem a *F. japurensis* na época seca, de novembro a abril (TOKARNIA et al. 2000). De acordo com Tokarnia e Döbereiner (1981), esta planta tem como habitat as margens dos grandes rios da região, em clareiras e na borda das matas que margeiam esses rios, sempre em áreas que se inundam durante as cheias. Também são encontradas dentro dessas matas, onde, devido ao excesso de sombra, não se desenvolvem bem. Porém, a planta causadora de morte súbita descrita inicialmente como *Fridericia (Arrabidaea) japurensis* por esses autores foi incorretamente identificada. O nome botânico correto para esta planta é *Tanaecium bilabiatum*, porque as amostras analisadas continham MFA (LIMA et al. 2016).

2.1.4.2 *Fridericia elegans* (*Pseudocalymma elegans*)

Lianas ou mais raramente arbustos, com folhas opostas e flores com corola de coloração magenta, rósea, vermelha ou ainda branca (RODRIGUES 2012), a *Fridericia elegans* (anteriormente chamada de *Pseudocalymma elegans*) é um cipó da família Bignoniaceae, sem nome popular, porém, as pessoas da região referenciam-a como “a erva” (TOKARNIA et al. 2012). Sendo a primeira planta tóxica estudada no Rio de Janeiro (HELAYEL et al. 2009), onde é geograficamente encontrada (LOHMANN 2015). Porém, é considerada a planta tóxica de menor importância, dada sua limitada distribuição, com habitat principal as encostas de morros, com intoxicação em épocas de seca (TOKARNIA et al. 2012).

Folhas jovens de *F. elegans* mostraram uma propriedade mais venenosa em comparação com outras partes da planta (KREBS 1987). São relatados por causar morte súbita em animais, havendo indícios de que o monofluoroacetato seja o princípio tóxico desta planta (HELAYEL et al. 2011), devido à semelhança de sinais clínicos (TOKARNIA et al. 2012). No entanto, a presença de MFA não foi verificada nesta espécie (CARVALHO et al. 2016). Sob condições naturais, a intoxicação por esta planta tem sido observada em bovinos (HELAYEL et al. 2009; TOKARNIA et al. 1969) e, experimentalmente, por via oral, também caprinos (TOKARNIA et al. 1993) e ovinos (CONSORTE et al. 1994). Nenhuma outra planta do grupo das que causam “morte súbita” se desenvolve no habitat de *F. elegans* (TOKARNIA et al. 2000).

2.1.5 Gênero *Amorimia* (anteriormente *Mascagnia*)

Pesquisas taxonômicas usando estudos morfológicos e moleculares de espécies de *Mascagnia* levaram a descrição de um novo gênero, *Amorimia*, ao qual foram atribuídas quatro espécies de *Mascagnia* (*exotropa*, *pubiflora*, *rigida* e aff. *Rigida*) suspeitas de causar síndrome de morte súbita (ANDERSON 2006; DAVIS; ANDERSON 2010 apud LEE et al. 2012). As espécies de *Amorimia* distinguem-se das espécies de *Mascagnia* por possuírem glândulas na superfície abaxial das folhas, pétalas pilosas abaxiais, brácteas glandulares e estiletos retos e eretos e pela morfologia dos frutos (samaras) (ANDERSON 2006).

São encontradas em todas as regiões do Brasil (MAMEDE 2015) e no nordeste do país causam surtos de intoxicação em praticamente toda região semiárida (RIET-CORREA et al. 2011).

2.1.5.1 *Amorimia rigida* (*Mascagnia rigida*)

Amorimia (*Mascagnia*) *rigida*, Malpighiaceae, liana, volúvel ou trepadeira, é considerada a espécie mais conhecida e importante deste gênero para a região Nordeste do Brasil, em Minas Gerais, principalmente no norte e nordeste do Estado, e no Norte do Espírito Santo (TOKARNIA et al. 2012). Porém, é a principal planta tóxica do Nordeste que causa “morte-súbita” (NETO 2012). É conhecida popularmente como “Tingui”, “Timbó”, “Quebra-bucho”, “Pela-bucho”, “Rama-amarela”, “Suma-branca”, “Suma-roxa”, “Salsa-rosa” (TOKARNIA et al. 2012; MELO et al. 2008) e possui como princípio ativo o MFA, com concentração média de 0,002% (CUNHA et al. 2012; LEE et al. 2012).

Os animais se intoxicam ao ingerirem as folhas. Sob condições naturais, a intoxicação por *A. rigida* acomete principalmente bovinos (MEDEIROS et al. 2002), sendo descrita também em ovinos e caprinos (VASCONCELOS et al. 2008). Há relatos de que os surtos de intoxicação ocorrem no início ou no final do período chuvoso, pois a planta brota antes das demais forrageiras e continuam verdes por mais tempo que as outras, sendo nos dois períodos uma das únicas plantas verdes disponíveis para consumo (NETO 2012). A brotação também pode ocorrer após as queimadas (TOKARNIA et al. 2012).

Outro fator muito importante é que existe uma grande diferença de toxicidade da planta de uma região para outra (MEDEIROS et al. 2002). E, segundo Vasconcelos et al. (2008), no semi-árido da Paraíba, cabritos nascidos de cabras em áreas com *A. rigida* morrem subitamente após a ingestão de colostro. Experimentalmente, verificou-se que algumas cabras que receberam *A. rigida* a 10g/kg de PV morreram, enquanto que outras que receberam 20g/Kg de PC recuperaram (LEE et al. 2012).

O extrato solúvel e também o extrato insolúvel de *A. rigida* possuem propriedades capazes de causar alterações eletrolíticas, podendo desestabilizar o potencial de repouso das membranas celulares e afetar várias vias metabólicas dependentes desses íons (magnésio, cálcio, fósforo e cloretos) (BORBOLETA et al. 2011). O diagnóstico diferencial deve ser feito com o carbúnculo hemático, com acidente ofídico e com intoxicações por outras plantas que causam morte súbita, além de intoxicações por plantas cianogênicas (TOKARNIA et al. 2012).

2.1.5.2 *Amorimia septentrionalis*

Liana, volúvel, trepadeira terrestre, a *A. septentrionalis*, conhecida também como “Tingui”, ocorre especialmente nos Estados do Ceará, Paraíba, Pernambuco, Alagoas e Rio Grande do Norte (MAMEDE 2015), com surtos de intoxicação por essa planta descritos em ovinos e caprinos no estado da Paraíba (VASCONCELOS et al. 2008), sendo ela caracterizada por apresentar um sistema radicular muito desenvolvido, o que facilita sua propagação nas pastagens do semiárido nordestino (ALBUQUERQUE et al. 2014).

Exemplares de *A. rigida* coletados na Paraíba (VASCONCELOS et al. 2008) foram reclassificados como *A. septentrionalis*, de acordo com Anderson (2006), portanto, existe a possibilidade de que a *A. septentrionalis* ocorra em outros estados do Nordeste e que tenha sido identificada equivocadamente como *A. rigida*.

Também foi visto que a identificação das plantas muitas vezes é feita erroneamente, quando *Mascagnia divaricata* (*M. elegans*) foi descrita como tóxica para bovinos no sertão Pernambucano (TOKARNIA et al. 1990 apud PEDROZA 2015). No entanto, não foram encontrados exemplares de *M. divaricata* em nenhum herbário da região semiárida do Brasil, e acredita-se que a planta identificada como *M. divaricata* tratava-se da *A. septentrionalis* (LEE et al. 2012; DUARTE et al. 2013).

As intoxicações ocorrem principalmente no início do período chuvoso, quando a planta brota antes que outras forrageiras ou após o final desse período, permanecendo sempre verdes (VASCONCELOS et al. 2008). Esta planta possui como princípio tóxico o MFA, com descrições de conte-lo nas folhas 0,002%, no caule 0,001%, folha jovem 0,008% e nas sementes 0,006% (LEE et al. 2012). Porém, foi possível detectar 0,0021% de MFA nas folhas da planta adulta de *A. septentrionalis* coletadas em abril de 2013 (MARIANE et al. 2014). É descrita por causar morte súbita após exercício, podendo ocorrer também a fibrose do miocárdio em bovinos, provavelmente devido ao seu consumo em pequenas quantidades e por mais de 40 dias (SOARES et al. 2011).

2.1.5.3 *Amorimia amazonica*

Liana, volúvel ou trepadeira terrícola, da família Malpighiaceae, a *A. amazonica* é encontrada nas regiões Norte (Amazonas e Acre) e Centro-Oeste (Mato Grosso) do Brasil. A planta é encontrada também na Bolívia e Peru (MAMEDE 2015); no entanto, surtos de

intoxicação não têm sido relatados nesses países (DUARTE et al. 2013). Sendo o MFA seu princípio tóxico, encontrado em amostras mantidas no Herbário da Universidade de Michigan, em concentração inferior a 0,0007% (LEE et al. 2012).

2.1.5.4 *Amorimia exotropica* (*Mascagnia exotropica*)

Amorimia (*Mascagnia*) *exotropica*, arbusto escandente (ou cipó) pertencente à família Malpighiaceae, encontrado nos estados do Sul do Brasil (ANDERSON 2006) e São Paulo (MAMEDE 2015). É nativa da região sul do Brasil e, no Rio Grande do Sul, encontra-se na área metropolitana de Porto Alegre e na serra gaúcha, sem possuir nome popular e ocorrendo em locais sombreados, como beiras de matas (BANDINELLI et al. 2014). Porém, em sua maioria, os ramos dessa planta se estendem sobre as copas das árvores, fora do alcance do gado (PAVARINI et al. 2011).

Caracteristicamente, o consumo desta planta acarreta “morte súbita associada ao exercício”, pois apresenta como princípio tóxico o monofluoracetato de sódio, com teores de 0,02% (LEE et al. 2012). Sob condições naturais, a intoxicação por *A. exotropica* tem sido constatada principalmente em bovinos (PAVARINI et al. 2011), caprinos e ovinos (BANDARRA et al. 2005). Embora intoxicações ocorram durante todo o ano, nos meses de inverno nesta região do país (entre maio e agosto) há concentração dos casos devido à fome e ao consumo de oportunidade durante condições climáticas adversas. Desta forma, os bovinos podem invadir áreas de matas ou capões à procura de alimentos ou, através da procura de abrigo das chuvas e ventos frios que também se concentram nessa época na região (PAVARINI et al. 2011).

A. exotropica induz alterações drásticas mitocondriais levando à depleção de energia, disfunção das bombas iônicas com conseqüente desequilíbrio osmótico no sarcoplasma e ingestão de líquidos. A depleção de energia e a acumulação de fluido intracelular com separação e ruptura de miofibrilas resultam em degradação e perda de sarcômeros seguidos por dilatação e ruptura de túbulos T (SOARES et al. 2016). Este dano severo de miócitos sugere fortemente o desenvolvimento de insuficiência cardíaca e morte súbita. A intoxicação crônica ocorre em pastagens onde os animais consomem pequenas quantidades desta planta por longos períodos, o que causa danos cardíacos leves e fibrose (SOARES et al. 2011).

Os diagnósticos diferenciais devem incluir doenças e intoxicações de evolução rápida que causem poucos sinais clínicos e ocorram nessa região, tais como carbúnculo hemático

(SCHILD et al. 2006), fulguração (WATANABE et al. 2010), intoxicações por *Nerium oleander* (PEDROSO et al. 2009), timpanismo agudo por excesso de leguminosas (DALTO et al. 2009) e intoxicação por plantas que contêm ácido cianídrico (RIET-CORREA; MENDES 2007).

2.1.5.5 *Amorimia pubiflora* (*Mascagnia pubiflora*)

Liana, volúvel ou trepadeira terrícola, segundo Mamede (2015) que, no Brasil, é encontrada no Centro-oeste (sendo considerada a planta tóxica mais importante no Mato Grosso do Sul, segundo Tokarnia et al. (2012)) e Sudeste (com ocorrências confirmadas em Minas Gerais e São Paulo. Porém, estudos indicam ser encontrada também na Bahia e Rio de Janeiro, mas sem diagnósticos de intoxicação (DUARTE et al. 2012).

Seu habitat preferencial são pastos recém-formados com solos ricos em matéria orgânica e é conhecida popularmente como “corona”, “cipó-prata” e “erva corona” (PURISCO; LEMOS 1998), contendo MFA como princípio tóxico (LEE et al. 2012), onde, há grande variação da toxicidade das folhas de acordo com a época do ano, entre 5g/Kg na época da seca a 20g/Kg na época de chuva (TOKARNIA et al. 2012).

Experimentalmente em bovinos, há demonstrações de que a *A. pubiflora* em fase de brotação seja mais tóxica e que a maioria dos casos espontâneos da intoxicação ocorra nos meses de seca, que coincidem com a fase de brotação (TOKARNIA et al. 2012). No diagnóstico diferencial para a intoxicação por *A. pubiflora* em bovinos devem ser considerados carbúnculo hemático, acidente ofídico, descargas elétricas e intoxicação por outras plantas que causam morte súbita (LEMOS; LEAL 2008; TOKARNIA et al. 2012).

2.1.5.6 *Amorimia sepium*

No Brasil, tem como áreas de distribuição geográfica as regiões Nordeste (Piauí, Pernambuco e Bahia), Centro-Oeste (Mato Grosso e Goiás) e Sudeste (Minas Gerais, Espírito Santo e São Paulo) (MAMEDE 2015). Definida por causar “morte súbita” em ovinos na região de Rondônia (BARROS; MENEGUETTI 2014).

2.2 SINAIS CLÍNICOS

Os ruminantes após ingerirem tais plantas cardiotoxícas, podem ter evolução super aguda e fatal em minutos. Além disso, os animais antes de caírem, podem apresentar desequilíbrio dos membros pélvicos ou instabilidade, relutância em caminhar, marcha desequilibrada, tremores musculares, respiração ofegante, queda abrupta, opistótomo, ingurgitamento das veias jugulares com pulso venoso positivo, movimentos de pedalagem, mugidos e vocalizações, convulsões tônicas, dificuldade para levantar, decúbito esterno-abdominal e decúbito lateral. O exercício físico, como andar ou correr, pode precipitar, ou mesmo provocar os sinais clínicos e até a morte (TOKARNIA et al. 2012; CARVALHO et al. 2009; HELAYEL et al. 2009; PINTO 2007; PEIXOTO 2010).

Além disso, pode ser verificada: cabeça pendente, movimentos desordenados com a cabeça (sob ingestão de *Amorimia pubiflora*), sonolência, lentidão e taquipneia (ingestão de *Amorimia septentrionalis*), taquicardia, dispneia, mucosas levemente cianóticas, respiração espaçada ou forçada (em casos de intoxicação por *Amorimia rígida*), casaço, diminuição dos movimentos ruminais, algumas vezes atonia e leve timpanismo, no caso de *F. japurensis*, micções e defecações frequentes, relutância em se mover, ou andar rígido e queda com membros posteriores esticados e nistagmo (com a ingestão de *Fridericia elegans*) (HELAYEL et al. 2009; PINTO 2007; PEIXOTO 2010).

2.3 DIAGNÓSTICOS MACROSCÓPICOS E MICROSCÓPICOS

2.3.1 ACHADOS DE NECROPSIA

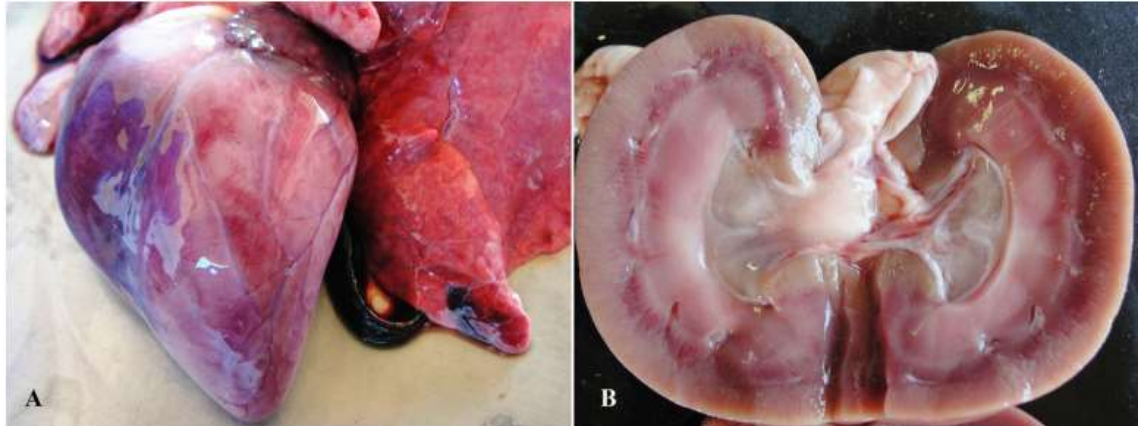
Os achados macroscópicos de necropsia são praticamente ausentes, sem lesões de significância ou pouco específicos. Porém, em alguns casos, são verificadas alterações nas intoxicações de determinadas plantas, como:

Amorimia septentrionalis: Edema pulmonar, coração com aspecto globular com áreas esbranquiçadas, petéquias e equimoses no epicárdio, miocárdio e músculos papilares (ALBUQUERQUE et al. 2014).

Palicoureae marcgravii: Hidropericárdio, palidez dos rins e do miocárdio, atrofia gelatinosa da gordura cardíaca, evidenciação do padrão lobular hepático, congestão e edema pulmonar, hemorragias no epicárdio, congestão da mucosa do intestino delgado. Nos animais

cronicamente intoxicados pode ser vista palidez cardíaca moderada a acentuada, sob a forma de estriações ou focos extensos (BARBOSA et al. 2015; PEIXOTO et al. 2010).

FIGURA 1 - LESÕES MACROSCÓPICAS EM CAPRINOS CRONICAMENTE INTOXICADOS POR *Palicourea marcgravii*. (A) Palidez acentuada, multifocal e coalescente no miocárdio. (B) Intensa palidez difusa renal.



Fonte: BARBOSA et al. 2015.

***Amorimia spp*:** Mucosas levemente cianóticas, petéquias e equimoses no epicárdio, ingurgitamento jugular, hidropericárdio, coágulos no interior do ventrículo esquerdo, edema pulmonar e congestão hepática e do trato gastrointestinal (VASCONCELOS et al. 2008; PAVARINI et al. 2011). O coração com aspecto globular e áreas esbranquiçadas no miocárdio também é característico (SOARES et al. 2012)

***Amorimia rigida*:** Em casos de administrações repetidas, pode ser observada áreas branco-acinzentadas na região do músculo papilar (PINTO 2007; PEIXOTO 2010).

***Amorimia exotropica*:** Coloração avermelhada nas mucosas do abomaso e do intestino delgado e edema da subserosa da parede da vesícula biliar, mucosa oral discretamente cianótica e leve acentuação do padrão lobular hepático (PINTO 2007; PEIXOTO 2010).

***Fridericia elegans*:** leve ressecamento do omaso e reto, edema pulmonar e congestão do intestino delgado (TOKARNIA et al. 1969; CONSORTE et al. 1994). Estase/anóxia hepática ocasionada pela insuficiência cardíaca e choque que parecem preceder a chamada “fase dramática” da “morte súbita” (HELAYEL et al. 2009).

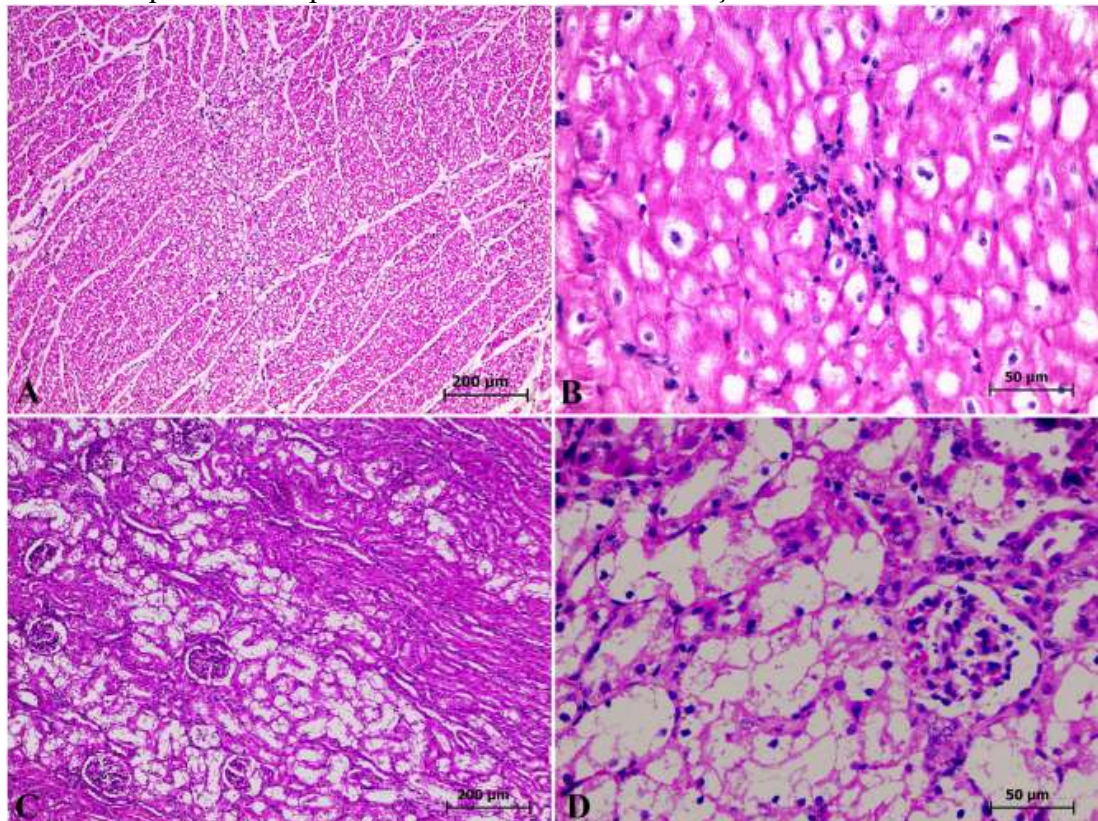
2.3.2 ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS

Na maioria dos casos por intoxicação por plantas cardiotoxícas há a presença de Degeneração Hidrópico-vacuolar (DHV) dos túbulos uriníferos contornados distais associada

à picnose nuclear (PINTO 2007; PEIXOTO 2010; TOKARNIA et al. 2000). Porém, também podem ser histologicamente verificados:

Palicourea marcgravii: Alterações regressivas e circulatórias em fígado, rim e coração, tumefação e vacuolização de cardiomiócitos, necrose de fibras cardíacas e infiltrado inflamatório mononuclear no miocárdio.

FIGURA 2 - ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS EM CAPRINOS CRONICAMENTE INTOXICADOS POR *Palicourea marcgravii*. (A)Coração: vacuolização multifocal a coalescente de cardiomiócitos. (B)Coração: tumefação, vacuolização de cardiomiócitos e infiltrado mononuclear discreto intersticial. (C)Rim: degeneração hidrópico-vacuolar tubular multifocal acentuada. (D)Rim: cariopicnose do epitélio renal e intensa vacuolização tubular. HE.



Fonte: BARBOSA et al. 2015.

Palicourea aeneofusca: Vacuolização dos hepatócitos.

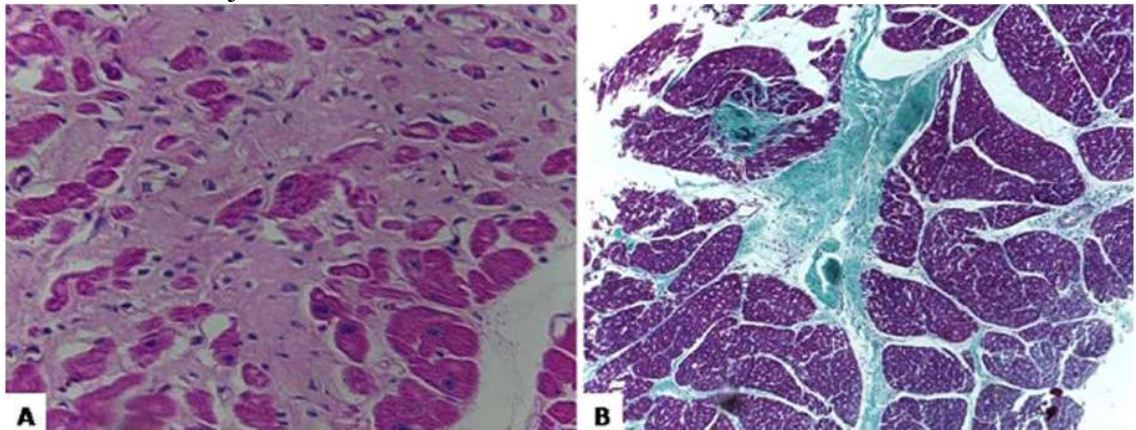
Amorimia rigida: Infiltrados linfo-histiocitários no miocárdio, edema e processos degenerativos nas fibras musculares do coração.

Amorimia aff. rigida: Em administrações repetidas, pode haver processos degenerativos, necrótico, proliferativo e inflamatório na região do músculo papilar.

***Amorimia exotropica*:** Congestão hepática centrolobular e hemorragias na mucosa do intestino delgado, leve infiltrado inflamatório linfoplasmocitário intersticial multifocal no rim e necrose de coagulação de grupos ou de fibras musculares isoladas no coração.

***Amorimia septentrionalis*:** Aumento da eosinofilia do citoplasma dos cardiomiócitos, núcleos picnóticos, cariorrexia, cariólise, perda das estriações, edema intersticial, infiltrado inflamatório intersticial mononuclear e áreas multifocais de fibrose cardíaca.

FIGURA 3 - INTOXICAÇÃO POR *Amorimia septentrionalis* EM BOVINO. (A) Necrose de coagulação no miocárdio, aumento da eosinofilia do citoplasma dos cardiomiócitos, núcleos picnóticos, cariorrexia, cariólise e perda das estriações e fibrose. HE, obj. 10x. (B) Áreas multifocais de fibrose cardíaca. Tricrômico de Gomori, obj. 4x.



Fonte: ALBUQUERQUE et al. 2014.

***Fridericia elegans*:** Leve infiltração inflamatória linfoplasmocitária intersticial multifocal e necrose hepática paracentral (JABOUR et al. 2006).

2.4 ÁCIDO MONOFLUOROACETATO

O ácido monofluoroacético ou monofluoroacetato (AMF ou MFA), também conhecido como ácido fluoroacetato de sódio (MF), monofluoroacetato de sódio (MS), veneno de Gibflaar, composto 1080 ou “mão branca”, é quimicamente cristalino, branco, sem sabor, muito estável, solúvel em água e relativamente insolúvel em solventes orgânicos (NOGUEIRA et al. 2011).

Uma vez ingerido, o MFA é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal e distribuído pelos tecidos, contudo, o quadro clínico varia conforme a espécie, mas

fundamentalmente, os sinais clínicos são neurológicos e cardiovasculares (PROUDFOOT et al. 2006).

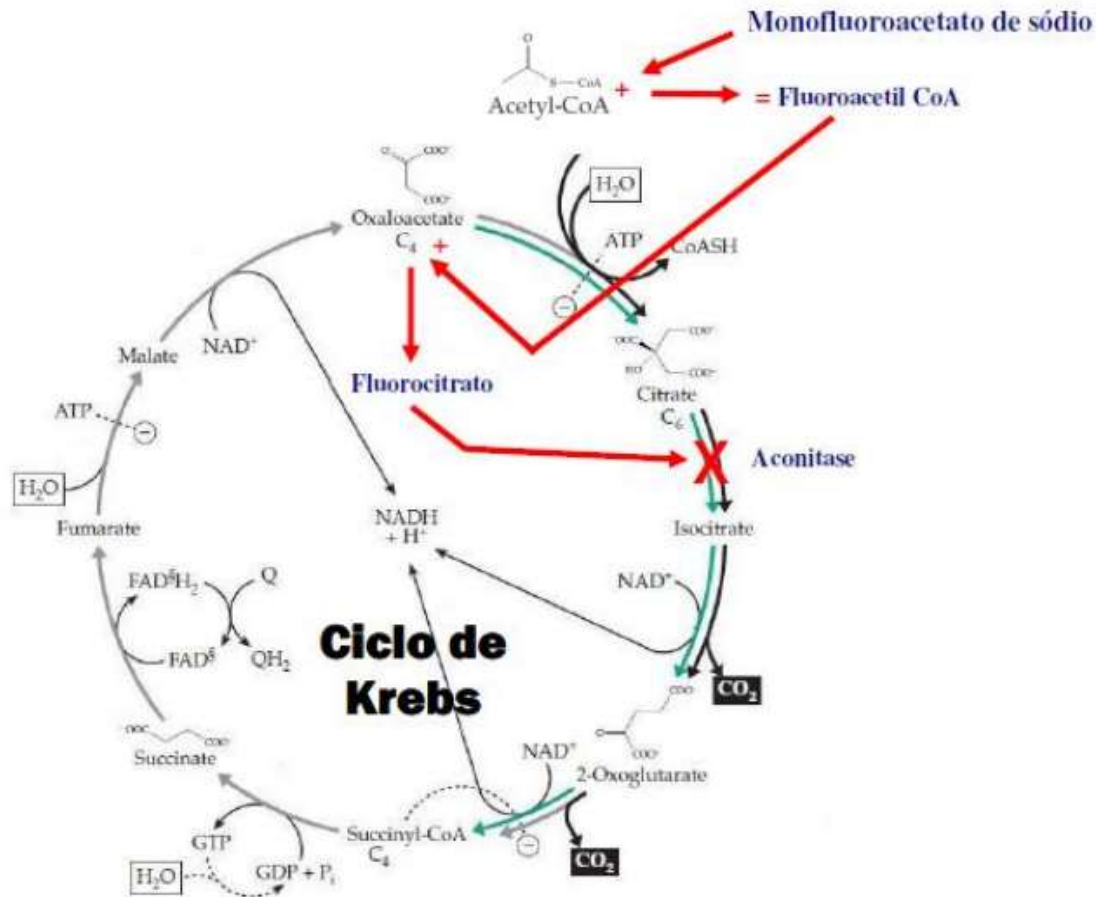
Sendo assim, esse composto é altamente tóxico para mamíferos e seus efeitos são muito variáveis em função da espécie intoxicada e da sensibilidade individual (PROUDFOOT et al. 2016; NOGUEIRA et al. 2011).

O modo de ação do AM baseia-se na formação do fluorocitrato, seu metabólito ativo, formado no organismo por meio da chamada “síntese letal” (**Figura 4**). Esse metabólito se liga à acetil Coenzima A (CoA) para formar fluoroacetil CoA, que substitui o acetilCoA no ciclo do ácido cítrico (Krebs). Esse composto bloqueia de forma competitiva a aconitase, o que impede a formação das coenzimas NADH e FADH₂ e, dessa forma, não há transferência de elétrons para a cadeia respiratória e formação de ATP a partir de ADP (CLARKE 1991; NOGUEIRA et al. 2011).

A interrupção do ciclo de Krebs provoca uma série de alterações no metabolismo energético celular, já que não há formação de NADH e FADH₂ por essa via, o que impede a transferência de elétrons para a cadeia respiratória e a, conseqüentemente, formação de ATP, comprometendo todo o funcionamento celular, em especial, de células com alta demanda energética, como os cardiomiócitos (VOET et al. 2000; PEIXOTO 2010). Em consequência desta interrupção, ocorre aumento dos níveis de ceto-substâncias no sangue, uma vez que há aumento da síntese hepática de acetoacetato e inibição de sua utilização nos tecidos (PROUDFOOT et al. 2006). Há marcada redução na utilização de piruvato e da incorporação de CO₂ nos ácidos orgânicos. O acúmulo de ácido láctico, devido ao metabolismo anaeróbio, provoca diminuição do pH sanguíneo e agrava o quadro de acidose láctica (NOVÁK; MISUSTOVÁ; HOSEK 1972). Há também um acúmulo de citrato em vários tecidos, pois não ocorre conversão do citrato em isocitrato. (CLARKE 1991; NOGUEIRA et al. 2011).

Observa-se ainda uma hipocalcemia, pois o citrato em concentrações elevadas no organismo exerce um efeito quelante sobre o cálcio (COLLICCHIO-ZUANAZE et al. 2006; OMARA; SISODIA 1990).

FIGURA 4 - BLOQUEIO DO CICLO DE KREBS PELO MONOFLUOROACETATO DE SÓDIO (MFA), DENOMINADA “SÍNTESE LETAL”.



Fonte: SANTOS 2014.

Uma grande quantidade de plantas com distribuição mundial possuem MFA como seu princípio tóxico e são responsabilizadas por mortes de animais de fazenda (BANDINELLI 2014). No Brasil essas plantas foram classificadas como pertencentes ao grupo “morte súbita” (TOKARNIA; DöBEREINER 1982), e agora integram o grupo que causam morte súbita associada ao exercício (MSAE) (DUARTE et al. 2013; PESSOA et al. 2013).

Assim, o MFA foi isolado em *Palicourea aeneofusca* (LEE et al. 2012; COOK et al. 2014), *Palicourea amapaensis*, *Palicourea grandiflora*, *Palicourea aff. juruana*, *Palicourea longiflora*, *Palicourea aff. longiflora*, *Palicourea macarthurorum*, *Palicourea nigricans* e *Palicourea vacillans* (COOK et al. 2014), *Amorimia rigida* (CUNHA et al. 2012; LEE et al. 2012), *Amorimia septentrionalis*, *Amorimia pubiflora* (LEE et al. 2012) e *Tanaecium bilabiatum* (*Arrabidaea bilabiata*) (KREBS et al. 1994). Ressalta-se que, nos estudos de detecção e quantificação de MFA, há ampla variação na concentração desse princípio tóxico

nas plantas mencionadas, o que pode ser observado até mesmo em amostras dentro de uma mesma espécie (COOK et al. 2014).

Em geral, a toxicidade do MFA é a mesma independentemente se a via de administração do composto for oral, subcutânea, intramuscular, intraperitoneal ou intravenosa (WARD; SPENCER 1947). No entanto, antes do aparecimento dos primeiros sinais clínicos, há um período de latência que varia, em geral, entre 30 minutos a duas horas e meia após a administração do MFA, independentemente da via de administração empregada (EGEKEZE; OEHME 1979). Mesmo quando doses elevadas são utilizadas, o início das manifestações clínicas não é imediato, embora o período latente seja reduzido (PATTISON 1959). Esse período de latência corresponde ao intervalo de tempo necessário para que o MFA seja absorvido, entre nas células e, em especial, para que ocorra a conversão enzimática em seu metabólito tóxico, o fluorocitrato, em quantidade suficiente para alterar as funções intracelulares e induzir os sinais clínicos (PATTISON 1959; ATZERT 1971).

Com relação ao risco de ingestão da carne de animais intoxicados por MFA, segundo Colodel (1999), conforme citado por Nogueira et al. (2011), uma indicação do eventual risco determinado pela ingestão de vísceras de animais intoxicados por plantas brasileiras que causam morte súbita (PBCMS), em experimentos para avaliar a toxidez de *Palicourea marcgravii*, depois da necropsia, a carcaça de um bovino que morreu após receber a dose de 6g/kg da planta, permaneceu ao relento e, 12 horas após, três cães foram encontrados mortos em torno do cadáver. Essa intoxicação indireta é possível, quando a espécie animal que ingeriu vísceras de herbívoro intoxicado por doses elevadas de PBCMS for sensível ao princípio tóxico. Esta concentração e a retenção de MF nos tecidos diminuem substancialmente com o tempo após a putrefação das carcaças. A intoxicação de cães pela ingestão do fígado é possível devido à sua extrema sensibilidade ao tóxico, mas pouco provável em aves, que são mais resistentes (GOONERATNE et al. 1995).

2.5 PLANTAS QUE CAUSAM INTOXICAÇÃO DE EVOLUÇÃO SUBAGUDA À CRÔNICA

2.5.1 Gênero *Ateleia*

2.5.1.1 *Ateleia glazioveana*

Planta tóxica que pertence à família *Fabaceae* e subfamília *Leguminosai-Papilionoideae* (BRAGAGNOLLO; VARELA 2014), conhecida popularmente como “timbó”, “cinamomo bravo”, “maria-preta” ou “amargo” (GAVA et al. 2001), sendo uma árvore caducifólia, na qual apresenta cerca de 5-15 metros de altura e 20-30 cm de diâmetro (BRAGAGNOLLO; VARELA 2014).

Comumente encontrada na região oeste de Santa Catarina, assim como no nordeste do Rio Grande do Sul (BRAGAGNOLLO; VARELA 2014), também no Nordeste (Rio Grande do Norte), Centro-oeste (Mato Grosso do Sul) e Sudeste (Espírito Santo, Rio de Janeiro e São Paulo), segundo Mansano (2015).

O período mais comum de intoxicação pelos rebanhos é o período das secas. Por ocorrer a diminuição do pasto, o gado busca outras alternativas para se alimentar. Esta planta é muito palatável, tanto em relação aos frutos (vagem com sementes) como as folhas (BRAGAGNOLLO; VARELA 2014).

Os animais intoxicados podem apresentar três diferentes manifestações, com sinais cardíacos, neurológicos ou reprodutivos (GARCÍA et al. 2004; RAFFI et al. 2006). Essas manifestações clínicas podem ocorrer separadamente ou em conjunto, dentro de um mesmo surto (GAVA et al. 2001). As alterações no miocárdio podem ser agudas ou crônicas, e causar morte súbita se a quantidade ingerida em uma única vez for elevada (GAVA et al. 2001; GAVA; BARROS 2001).

Alterações macro e microscópicas variam de acordo com a manifestação clínica. Lesões macroscópicas incluem áreas esbranquiçadas no miocárdio e o fígado com aspecto de noz-moscada. As alterações histológicas mais citadas são tumefação e necrose de miofibras cardíacas, fibrose intersticial no miocárdio, e degeneração esponjosa no encéfalo (GAVA et al. 2001; STIGGER et al. 2001; RAFFI et al. 2006).

2.5.2 Gênero *Niedenzuella* (anteriormente *Tetrapteryx*)

Várias espécies anteriormente classificadas como *Tetrapteryx* foram reclassificadas como *Niedenzuella* (DAVIS; ANDERSON 2010). As informações sobre as intoxicações por *N. multiglandulosa* e *N. acutifolia* (anteriormente denominadas *Tetrapteryx multiglandulosa* e *Tetrapteryx acutifolia*) estão apresentadas entre as plantas que provocam fibrose cardíaca, pois, apesar de conterem MFA como princípio tóxico, raramente provocam doença com evolução superaguda.

Niedenzuella ou *Tetrapteryx* spp. são tóxicos para animais domésticos, que determinam quadro subagudo ou crônico de insuficiência cardíaca, usualmente em animais com mais de um ano de idade (CALDAS et al. 2011), especialmente *N. multiglandulosa* A. Juss., uma planta conhecida por causar toxicidade em bovinos e ovinos (FACCO et al. 2016).

As intoxicações por *Niedenzuella* spp causam sinais clínicos relacionados à insuficiência cardíaca congestiva, como edema subcutâneo de declive, ingurgitamento e pulsação da jugular positivo, edema da região da barbela, arritmia cardíaca, edema esternal ("peito inchado"), dificuldade de locomoção, letargia, fraqueza, anorexia, tremores musculares, leve dispnéia e fezes ressequidas, com índices de letalidade é elevado (CARVALHO et al. 2006; TOKARNIA 2012).

À necropsia, as lesões mais importantes são encontradas no coração sob forma de áreas claras que podem ser vistas através do epicárdio; ao corte, observa-se manchas e feixes esbranquiçados, muito nítidos, ocupando boa parte do miocárdio, que às vezes está endurecido. Há alterações secundárias como edemas e derrames serosos em cavidades (CARVALHO et al. 2009).

O fígado apresenta, em quase todos os casos, alterações que se caracterizam por lobulação nítida, aspecto de noz-moscada e às vezes está mais firme do que o normal. Os principais achados histológicos restringem-se ao coração e fígado. (TOKARNIA et al. 2012; CARVALHO et al. 2009; CALDAS et al. 2011).

Na microscopia são observados cardiomiócitos com aumento de volume e número de núcleos, picnose, citoplasma tumefeito e eosinofílico, áreas multifocais de fibrose, às vezes, circundada por extensas áreas focais de necrose massiva (CARVALHO et al. 2006). No fígado observa-se congestão, tumefação, vacuolização e lise de hepatócitos, fibrose periportal e centrolobular (TOKARNIA et al. 1989, CALDAS et al. 2011)

Casos de intoxicação por *Niedenzuella* spp. devem ser diferenciados de intoxicações causadas por outras plantas cardiotoxícas e os casos de abortos devem ser diferenciados dos abortos infecciosos. Casos superagudos da intoxicação por *Niedenzuella* spp, com morte súbita podem ser confundidos com intoxicações com plantas aguda ou superaguda com morte súbita, sem lesões morfológicas apreciáveis macroscopicamente (TOKARNIA et al. 1989). Além disso, os casos com insuficiência cardíaca crônica devem ser diferenciados de outros casos de insuficiência cardíaca em bovinos como endocardite de tricúspide, pericardite constrictiva e leucose bovina (CARVALHO et al. 2006).

Não se conhece tratamento específico para as intoxicações por *Niedenzuella* spp. Deve-se recomendar a retirada do rebanho do pasto logo quando ocorrer os primeiros casos. Os animais doentes devem ser deixados em repouso à sombra e bem tratados. Quando a doença já está em fase adiantada, os animais invariavelmente morrem. A profilaxia consiste na erradicação da planta dos pastos e no isolamento das áreas de mata nativa, capoeiras e locais onde exista a planta (TOKARNIA et al. 2012).

2.5.2.1 *Niedenzuella multiglandulosa* (*Tetrapteryx multiglandulosa*)

Planta perene, trepadeira, com pétalas amarelas, folhas ovais a elíptico-lanceoladas, a *T. multigrandulosa* pode ser encontrada na região Sudeste do Brasil, também no Rio Grande do Sul (CARVALHO et al. 2006). São vulgarmente conhecidas como “Cipó-ouro”, “Cipó-ferro” (TOKARNIA et al. 2000), “Cipó-preto”, “Cipó-ruão”, “Cipó-vermelho” (MARTINS 1998).

As folhas são a parte tóxica da planta e contêm taninos condensados, alcalóides quaternários, glicosídeos flavônicos, esteróides e glicósidos cardiotônicos entre outros produtos químicos (MELO et al. 2001). Além de alto potencial antifúngico, relacionado com tal quantidade de metabólitos secundários (FACCO et al. 2016).

A intoxicação ocorre mais no período da seca, quando os animais passam por restrição alimentar, pois a planta tem baixa palatabilidade, exceto os brotos jovens, que apresentam boa palatabilidade. Mesmo na seca a planta se mantém verde nos pastos, atraindo os animais (MARTINS 1998).

Riet-Correa et al. (2005) afirma que as lesões cardíacas causadas pela intoxicação por essa planta são progressivas e há um período de latência entre a ingestão da planta e o aparecimento dos sinais clínicos. Adicionando aos achados que Almeida et al. (2008), que sugerem que, dependendo da dose tóxica da planta, as lesões cardíacas são progressivas por um

período, mas que posteriormente, se os animais não apresentam sinais clínicos e não morrem, são reversíveis (CARVALHO et al. 2006).

2.5.2.2 *Niedenzuella acutifolia* (*Tetrapteryx acutifolia*)

Cipó ou arbusto, da família Malpighiaceae, vulgarmente conhecida no Estado de Minas Gerais como "Cipó-ruão" ou "Cipó-preto", sendo uma planta tóxica importante em algumas áreas da região Sudeste (TOKARNIA et al. 2012; CARVALHO et al. 2009), a *T. acutifolia* é uma planta viçosa, com folhas de coloração verde bem evidente, com flores amarelas que quando frutificam adquirem coloração marrom-avermelhada (CARVALHO et al. 2009).

2.6 PLANTAS QUE CONTÊM GLICOSÍDEOS CARDIOTÓXICOS

2.6.1 Gênero *Nerium*

2.6.1.1 *Nerium oleander*

Nerium oleander é uma planta ornamental da família Apocynaceae, popularmente conhecida como “Espirradeira”, “Flor de São José”, “Loandro”, “Loureiro rosa” ou “Oleander” (LEÁNIZ et al. 2013), sendo cultivada por apresentar flores nas cores: brancas, vermelhas e rosa (PEDROZA et al. 2014). Ela é um arbusto extremamente tóxico para animais e humanos, devido a quantidade de glicosídeos cardiotoxicos que estão presentes em todas as partes de sua estrutura, como folhas, ramas, flores, raízes e seiva, frescas ou secas (ZIBBU; BATRA 2010).

Os talos contém aminoácidos como arginina, alanina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutâmico, glicina, histidina, leucina, isoleucina, lisina, fenilalanina, prolina, serina, renina, triptofano, tirosina e valina (ZIBBU; BATRA 2010).

Santhi et al. (2011) fez um estudo fitoquímico qualitativo sobre o extrato das folhas desta planta e confirmou a presença de vários compostos, como carboidratos, colesterol, proteína, aminoácidos, alcalóides, flavonóides, taninos, saponina, glicosídeos cardiotoxicos, terpenóides, etanol e clorofórmio. Onde Phabha et al. (2015) comprovou ser uma planta tóxica por conter, além de glicosídeos cardiotoxicos, taninos, atribuindo sua propriedade adstringente e indução de mal-estar em mamíferos.

Intoxicações espontâneas por essa planta já foram descritas em bovinos (SOTO-BLANCO et al. 2006; PEDROSO et al. 2009), ovinos e caprinos (KOZIKOWSKI et al. 2009),

quando a planta ou seus galhos são cortados e deixados ao alcance dos animais (RIET-CORREA; MÉNDEZ 2007).

Sinais clínicos são observados entre 1 e 24 horas após a ingestão (BASKIN et al. 2007). Uma variedade de arritmias cardíacas e bloqueio cardíaco podem ser encontradas com glicosídeos cardíacos (KNIGHT; WALTER 2001), assim como outros sinais, que incluem, andar cambaleante, polidipsia, desidratação (ASSIS 2010), sialorreia, micção frequente, ranger de dentes, tremores musculares generalizados, aumento da frequência respiratória, dificuldade de locomoção, regurgitação de conteúdo ruminal, relutância em caminhar, queda brusca do animal ao chão, decúbito lateral, movimentos de pedalagem, vocalização, intensa taquicardia, mugidos (PEDROSO et al. 2009), vômito, diarreia (às vezes sanguinolenta), ataxia, extremidades frias, dispneia, paralisia, coma e morte (BASKIN et al. 2007).

Os efeitos diuréticos da toxicidade da *N. oleander* estão ligados diretamente aos efeitos dos glicosídeos nos túbulos renais, porque a reabsorção de sódio nos rins é um processo de transporte dependente da ATPase. Assim, o efeito positivo inotrópico dos glicosídeos, especialmente nos estágios iniciais do envenenamento, resulta em elevação do fluxo sanguíneo renal e aumento da filtração glomerular e da diurese (ADAMS 1995).

As lesões macroscópicas em uma intoxicação por *Nerium oleander* não são muito específicas (LEÁNIZ et al. 2013). Como achados macroscópicos, relatam-se congestão de mucosas (ocular, bucal e vulvar) e presença de petéquias no tecido subcutâneo, nas regiões submandibular, cervical e abdominal, nos músculos intercostais, no omento, na serosa do rúmen, na pleura parietal e no epicárdio. Também pode ser encontrado hidrotórax, hidropericárdio e ascite. Na mucosa da traqueia pode ser visto hemorragias focais, com espuma na sua porção final e brônquios, com pulmão apresentando-se congesto e com edema. No abomaso, retículo e rúmen observavam-se áreas focais na superfície da mucosa com coloração avermelhada (sufusões), que se estendiam para a porção inicial do intestino delgado, encontrando-se considerável quantidade de folhas de *N. oleander* e seus fragmentos. A superfície renal apresentava-se amarelo-pálido e ao corte observavam-se petéquias na região medular e o fígado vermelho-escuro. No coração observaram-se múltiplas hemorragias sufusões no saco pericárdico e no endocárdio, com petéquias, equimoses e coágulos especialmente no átrio e ventrículo esquerdo, áreas levemente pálidas no septo interventricular e em algumas porções do miocárdio dos ventrículos (Di PAOLO et al. 2010; PEDROSO et al. 2009; ASSIS et al. 2010).

Ao exame microscópico, evidenciam-se achados em diferentes estruturas, como o coração, que pode apresentar, no miocárdio hemorragias subendoteliais locais e difusas, com infiltração de células mononucleadas no endocárdio. Nos músculos papilares dos ventrículos direito e esquerdo, áreas extensas e multifocais de degeneração e necrose hialina, picnose, aumento da eosinofilia e vacuolização nas fibras musculares, com infiltrado inflamatório mononuclear associado, hemorragia e aumento de tamanho (DI PAOLO et al. 2010). Pedroso et al. (2009) observaram também parasitas *Sarcocystis* sp. nas fibras cardíacas, tumefação, vacúolos citoplasmáticos perinucleares e, entre as miofibras, material eosinofílico frouxo. Além de algumas áreas apresentarem material proteináceo no interstício e hemorragia subendocárdica.

No fígado havia áreas focais de degeneração e necrose de hepatócitos, com hemorragia, congestão difusa acentuada, células inflamatórias no parênquima e morte individual de hepatócitos. No baço, evidenciou-se infiltrado linfocitário nos folículos e hemossiderina no interior de macrófagos (ASSIS et al 2010; PEDROSO et al. 2009; DI PAOLO et al. 2010).

O tecido renal pode apresentar congestão severa e extensa necrose nas células epiteliais dos túbulos distais e proximais, além de hemorragia e frequente pigmento hemossiderina no citoplasma de túbulos renais (ASLANI et al. 2007; DI PAOLO et al. 2010).

2.6.2 Gênero *Kalanchoe*

Erva ou subarbusto terrícola, da família Crassulaceae, segundo Zappi (2015), vulgarmente conhecidas como “Folha da fortuna”, “Folha da costa”, “Sião”, “Kalanchoe” (HYAKUTAKE et al., 1972), “Calanchê”, “Calancoê” e “Fotuninha” (SOARES et al. 2015). No mundo inteiro, as espécies de *Kalanchoe* são principalmente ornamentais e plantas de casa, mas alguns escaparam do cultivo e podem ser encontrados no campo. (SMITH 2004; MILAD et al. 2014).

Sabe-se que extratos de algumas espécies desta planta possuem capacidades antioxidantes significativas (BOGUCKA-KOCKA 2016) e, apesar do uso etnomedicinal, todos os membros de *Kalanchoe* são tóxicos (BURROWS; TYRL 2001; SMITH 2004).

As espécies de *Kalanchoe* estão no grupo de plantas que contêm glicosídeos cardíacos, que são tóxicos para animais, como bovinos jovens e adultos (OLIVEIRA et al. 2015). Além dos glicosídeos, os compostos encontrados principalmente são antocianinas, cumarinas,

bufadienólidos (principais compostos encontrados), triterpenóides, fenantenos, esteróis, ácidos graxos e sal dimalato de calanchosina (MILAD et al. 2014).

Os princípios tóxicos se localizam em todas as partes da planta (MILEWSKI; KHAN 2006), porém, a toxicidade ocorre principalmente a partir de flores, que contêm uma concentração muito maior de glicosídeos cardíacos do que os caules, folhas ou raízes (MCKENZIE et al. 1989).

As principais alterações clínicas observadas na intoxicação por *Kalanchoe* sp. são depressão, incoordenação motora, opistótono, tremores, convulsões e paralisia, seguidos de coma e óbito (ANDERSON et al. 1983; WILLIAMS; SMITH 1984; MASVINGWE; MAVENYENGWA 1997).

2.7 GLICOSÍDEOS CARDIOTÓXICOS

Os glicosídeos cardiotoxícos se caracterizam por apresentar em sua molécula uma porção esteroide acoplada em uma porção de açúcar. O efeito farmacológico está determinado pela primeira porção citada, onde o açúcar não tem efeito significativo, mas influi na lipossolubilidade. Dentro desses esteroides existem dois tipos, os cardenolídeos, principalmente a oleandrina, e os bufadienolídeos. Esta planta tem cardenolídeos caracterizados por um anel de lactona insaturado no nível C-17 da molécula esteroide (KELLERMAN et al. 1990).

A oleandrina é rapidamente absorvida quando administrada por via oral. Mais tarde, através de processos enzimáticos, se converte em oleandrigenina. Enquanto é absorvida, a oleandrina chega ao coração e causa dano imediato nas células cardíacas (LEÁNIZ et al. 2013; SOTO-BLANCO et al. 2006), pois inibem a enzima Na^+/K^+ ATPase da membrana dos cardiomiócitos, promovendo depleção do potássio intracelular (e elevação do potássio sérico) e aumento do sódio intracelular, o que leva a acúmulo de cálcio. Estes distúrbios eletrolíticos afetam a condutividade e contratibilidade do coração (SOTO-BLANCO et al. 2006). Desta forma, os glicosídeos cardíacos são definidos como cronotrópicos negativos e inotrópicos positivos. Ou seja, causam diminuição da frequência e aumento da força de contração do músculo cardíaco (PRABHA; SAHNI; NITHARWAL 2015).

Atribui-se que as diferenças na concentração de oleandrina são determinadas pelas condições ambientais, tendo em vista que as raízes, tanto naturais quanto cultivadas, podem ser consideradas boas fontes dessa substância e as flores, fontes de menor concentração (TAYOUB et al. 2014).

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS NAS INTOXICAÇÕES POR PLANTAS CARDIOTÓXICAS EM RUMINANTES NO BRASIL

Planta	Sinais	Achados macroscópicos	Achados histopatológicos
<i>P. aeneofusca</i>	(*) : Desequilíbrio dos membros pélvicos ou instabilidade, tremores musculares, respiração ofegante, opistótomo, ingurgitamento das veias jugulares com pulso venoso positivo, movimentos de pedalagem, mugidos e vocalizações, convulsões tônicas, decúbito esterno-abdominal e decúbito lateral. O exercício físico pode precipitar a morte.	Não significativo.	(**), vacuolização dos hepatócitos.
<i>P. marcgravii</i>		Hidropericárdio, palidez dos rins e do miocárdio, congestão e edema pulmonar, hemorragias no epicárdio.	(**), vacuolização de cardiomiócitos, necrose de fibras cardíacas e infiltr. inflamatório mononuclear no miocárdio.
<i>P. vacillans</i>		Não significativo.	(**) : Degeneração Hidrópico-vacuolar (DHV) dos túbulos uriníferos contornados distais associada à picnose nuclear.
<i>P. nigrican</i>			
<i>P. amapaensis</i>			
<i>P. macarthurorum</i>			
<i>P. longiflora</i>			
<i>P. aff. juruana</i>			
<i>P. grandiflora</i>			
<i>Pyschotria hoffmannseggiana</i>			
<i>T. bilabiatum</i>			
<i>F. japurensis</i>	(*), cansaço, diminuição dos movimentos ruminais, algumas vezes atonia e leve timpanismo.		
<i>F. elegans</i>	(*), micções e defecações frequentes, relutância em se mover ou andar rígido, queda com membros posteriores esticados e nistagmo.	Leve ressecamento do omaso e reto, edema pulmonar e congestão do intestino delgado.	(**), necrose hepática paracentral.
<i>A. rigida</i>	(*), taquicardia, dispneia, mucosas levemente cianóticas e respiração esparçada ou forçada.	Com administração repetida pode haver: áreas branco-acinzentadas na região do músculo papilar.	(**), infiltrado linfo-histiocitários no miocárdio.

Planta	Sinais	Achados macroscópicos	Achados histopatológicos
<i>A. septentrionalis</i>	(*), sonolência, lentidão e taquipneia.	Edema pulmonar, coração com aspecto globular com áreas esbranquiçadas, petéquias e equimoses no epicárdio, miocárdio e músculos papilares.	Aumento da eosinofilia do citoplasma dos cardiomiócitos, áreas multifocais de fibrose cardíaca, cariorrexia e cariólise.
<i>A. amazônica</i>	Não relatado.	Não relatado.	Não relatado.
<i>A. exotropa</i>	(*), cansaço.	Coloração avermelhada nas mucosas do abomaso e do intestino delgado e edema da subserosa da parede da vesícula biliar.	Congestão hepática centrolobular, necrose de coagulação de fibras musculares no coração.
<i>A. pubiflora</i>	(*), cabeça pendente e movimentos desordenados da cabeça.	Não significativo.	(**)
<i>Ateleia glazioveana</i>	Sinais cardíacos, neurológicos ou reprodutivos.	Áreas esbranquiçadas no miocárdio e fígado de noz-moscada.	Tumefação e necrose de miofibrilas cardíacas.
<i>Niedenzuella multiglandulosa</i>	Edema subcutâneo de declive, ingurgitamento e pulsação da jugular positiva, edema de barbela, arritmia, edema esternal (“peito inchado”) e fezes ressequidas.	Áreas claras no epicárdio, edemas e derrames serosos em cavidades, fígado de noz-moscada.	Maior volume de cardiomiócitos, vacuilização e lise de hepatócitos.
<i>Niedenzuella acutifolia</i>			
<i>Nerium oleander</i>	(*), polidipsia, desidratação, sialorreia, vômito, efeito diuréticos, diarreia, ataxia, extremidades frias, coma e morte.	Congestão de mucosas, petéquias no tecido subcutâneo, hidropericárdio, pulmão congesto.	Hemorragias subendoteliais no miocárdio, degeneração e necrose hialina nos ventrículos e hepatócitos.
<i>Kalanchoe blossfeldiana</i>	Salivação excessiva, depressão, taquicardia, arritmia, ataxia, taquipneia, diarreia e enterite necrótica hemorrágica	Hemorragias petequiais e equimoses no epicárdio, coágulos na mucosa intestinal.	Degeneração e necrose de hepatócitos e fibras musculares no miocárdio

Fonte: Adaptada de TOKARNIA et al. (2012), HELAYEL et al. (2009), PINTO (2007), ALBUQUERQUE et al. (2014), RIBEIRO et al. 2016.

2.8 DIAGNÓSTICO

Para o diagnóstico das intoxicações por plantas, é necessário conhecer as plantas tóxicas da região e os quadros clínico-patológicos causados por elas. É extremamente importante obter dados epidemiológicos completos, como presença da planta no local, variações de sua toxicidade, frequência da enfermidade, época de ocorrência e condições de ingestão pelos animais (LEÁNIZ et al. 2013).

Em casos de suspeita de intoxicação por plantas cardiotoxicas, é também necessário que se faça uma vistoria nas pastagens, para se verificar quais as espécies de plantas presentes e a quantidade em que estão disponíveis no ambiente (OSWEILWE 1998), além do diagnóstico basear-se no histórico de mortes após movimentação do rebanho, na presença da planta e na histopatologia (LEMOS; LEAL 2008).

A nível pecuário, para determinar as intoxicações, o principal método de investigação se baseia na experimentação animal. Em uma segunda etapa de investigação, podem ser realizados estudos com a finalidade de caracterizar os princípios ativos das plantas (TOKARNIA et al. 2000).

Para as plantas que afetam o funcionamento do coração, deve-se levar em consideração uma série de características que podem interferir no modo de ação das diferentes plantas tóxicas e seus estudos. Como doses tóxicas (dependendo do princípio ativo que a planta contém, haverá variação de sua toxicidade, porque algumas plantas vão produzir danos com doses mais baixas que outras); Efeito cumulativo; Susceptibilidade (dentro da mesma espécie animal há variações entre raças, categorias e indivíduos); Diferenças em trabalhos experimentais (deve-se reconhecer que as condições que são submetidos os animais não são as naturais); Exercício físico (desencadeante de uma sintomatologia tóxica) (LEÁNIZ et al. 2013; TOKARNIA et al. 2000).

Deve-se ter cautela na avaliação dos dados toxológicos em relação às concentrações de MFA (LIMA et al. 2016), levando-se em consideração que tais concentrações desse composto são altamente variáveis entre espécies, plantas individuais e partes da planta (LEE et al. 2014).

2.9 PROFILAXIA E MEDIDAS DE CONTROLE

A profilaxia e o controle das intoxicações por plantas no Brasil têm se realizado com base no conhecimento dos fatores associados às plantas, aos animais, ao ambiente ou ao manejo que determinam a ocorrência, frequência e distribuição geográfica das intoxicações. Em geral, algumas medidas são realizadas com o intuito de prevenir essas intoxicações, como o manejo dos animais e das pastagens, tais como evitar o pastejo excessivo, utilizar animais de espécies ou idades resistentes a determinadas plantas e evitar que animais recentemente transportados com fome ou sede sejam colocados em pastagens infestadas por plantas tóxicas; a construção de cercas para isolar áreas infestadas por plantas tóxicas; a eliminação das espécies tóxicas pela retirada manual, utilização de herbicidas, roçadas, capinas, queimadas ou pelo pastejo com animais não suscetíveis (mais eficaz para pequenas áreas); a utilização de sementes controladas para evitar a difusão de espécies tóxicas; e a confecção de feno e silagem cuja contaminação por espécies tóxicas seja evitada (RIET-CORREA et al. 1993; TOKARNIA et al. 2012). Porém, considerando que essas medidas têm apresentado resultados limitados, estão sendo desenvolvidos estudos mais aprimorados e eficientes de controle.

Para tanto, uma técnica empregada, em condições de manejo extensivo, é a aversão alimentar condicionada. Onde podem ser utilizadas diversas substâncias, como o Cloreto de Lítio (LiCl), que pode ser efetivamente implementada para prevenir o envenenamento por *Palicourea aeneofusca* em bovinos (BRITO et al. 2016), ou no consumo de *Amorimia rigida* para cabras e ovelhas (PACÍFICO DA SILVA; SOTO-BLANCO 2010). Quando administrado por uma fístula ruminal ou tubo de alimentação imediatamente após o consumo da planta, o LiCl induz aversão por produzir desconforto gastrointestinal sem grandes efeitos colaterais (RALPHS et al. 2001). A aversão pode ser resultado de uma combinação de informação sensorial (aroma distinto do alimento) e sinais de feedback (propriedades nutricionais e efeitos tóxicos na quimioterapia) únicos para cada alimento (RALPHS et al. 2001), onde o lítio atua afetando o centro emético do cérebro, causando náusea nos bovinos, sendo eficaz na eliminação da tendência do mesmo de consumir tais plantas, por, pelo menos, 12 meses (BRITO et al. 2016).

Outro método que demonstrou eficiência na resistência às intoxicações por plantas que contém MFA foi a utilização de bactérias degradadoras de MFA, isoladas de plantas e solos brasileiros, inoculadas intrarruminalmente antes ou concomitantemente à planta *Amoria septentrionalis*. Podendo também ser realizada por transferência do conteúdo ruminal dos

animais resistentes aos susceptíveis (SILVA et al. 2015). Comprovando que essa resistência deve-se à proliferação de bactérias que hidrolisam o MFA. Onde, a degradação microbiológica de MFA é catalisada por fluoroacetato dehalogenases que clivam a forte ligação do carbono-fluor (FETZNER; LINGENS 1994).

Através de pesquisas, sob condições próprias para caprinos, tem-se que a administração intrarruminal contínua de *Ralstonia* sp. e *Burkholderia* sp. promovem proteção completa contra a intoxicação por *A. septentrionalis* e a administração de *Paenibacillus* sp. e *Cupriavidus* sp. resulta na proteção parcial contra esta planta (SILVA et al. 2016). Corroborando com este método, Oliveira et al. (2013) demonstrou que a administração de doses não tóxicas repetidas de *P. aeneofusca* aumentam significativamente a resistência à intoxicação causada por essa planta. Assim como afirma Duarte et al. (2013), em que animais que recebem diariamente doses não tóxicas de *A. septentrionalis* apresentam sinais clínicos, mas geralmente se recuperam se a administração é suspensa imediatamente após a observação dos primeiros sinais.

Adversos a essas formas de controle, Santos et al. (2014) sugerem que a administração repetida de doses não tóxicas de MFA ou doses não letais crescentes não protegem contra a intoxicação aguda por este composto, embora existam ovinos, criados em áreas livres, naturalmente resistentes a essas intoxicações, por conterem em seu rúmen bactérias que degradam MFA (CAMBOIM et al. 2012).

Diversas substâncias têm sido testadas como antídoto contra a intoxicação direta por MFA ou plantas que o contêm. Dentre essas substâncias, tem-se a acetamida (CH_3CONH_2), que tem demonstrado considerável efeito protetor (PEIXOTO et al. 2012), relatando que ela evita o desenvolvimento dos sinais clínicos e a morte dos animais (PEIXOTO et al. 2011). Efeito protetor semelhante foi descrito em ovinos e caprinos intoxicados (HELAYEL et al. 2011), através da administração prévia dessa substância que possui efeito antagônico (PEIXOTO et al. 2012).

Assim, a acetamida na tentativa do tratamento de animais (sobretudo, naqueles cujo quadro clínico de intoxicação for mais protraído) ou seres humanos intoxicados por MF deve ser realizada sempre que possível. Em relação aos bovinos, todavia, o emprego da acetamida no tratamento da intoxicação por plantas que causam “morte súbita”, deve ser vista com cautela, uma vez que, para ser eficaz, este composto deve ser administrado aos animais poucas horas antes ou imediatamente após o animal ingerir a planta, o que, em termos práticos, é inviável, para a grande maioria dos casos, dada a rápida evolução clínica, bem como pelo alto valor

comercial deste antídoto e sua difícil aquisição e disponibilidade no campo (PEIXOTO et al. 2012).

Ou seja, a acetamida pode ser considerada uma alternativa preventiva mais barata e mais eficiente do que tratar animais já acometidos, que na maioria dos casos, em função de um caráter superagudo, impede qualquer solução terapêutica. Entretanto, o uso deveria ser realizado de forma contínua, em áreas de risco de intoxicações, já que o fornecimento do composto para animais comprovadamente intoxicados é quase inviável, para a grande maioria dos casos, dada a rápida evolução clínica (SANTOS 2014).

3 REFERÊNCIAS

- ADAMS, H. R. (1995). Digitalis and vasodilator drugs. In: Adams, H.R. (Ed.), **Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, seventh ed. Iowa State University Press, Ames, pp. 455–463.
- ALBUQUERQUE, J.M. (1980). **Plantas tóxicas no Jardim e no Campo**. FCAP. Belém. 120 pp.
- ALBUQUERQUE, S. S.; ROCHA, B. P.; ALMEIDA, V. M.; OLIVEIRA, J. S.; RIET-CORREA, F.; LEE, S. T.; NETO, J. E.; MENDONÇA, F. S. (2014). Cardiac fibrosis associated to the poisoning by *Amorimia septentrionalis* in cattle. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 34(5), 433-437.
- ALMEIDA, M. B.; PRIEBE, A. P. S.; RIET-CORREA, B.; RIET-CORREA, G.; FISS, L.; RAFFI, M. B.; SCHILD, A. L. (2008). Evolução e Reversibilidade das Lesões Neurológicas e Cardíacas em Ovinos Intoxicados Experimentalmente por *Ateleia glazioviana* e *Tetrapteryx multiglandulosa*. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 28(3):129-134.
- ANDERSON, L. A.; SCHULTZ, R. A.; JOUBERT, J. P.; PROZESKY, L. (1983). Krimpsiekte and acute cardiac glycoside poisoning in sheep caused by bufadienolides from the plant *Kalanchoe lanceolata* Forsk. **Ondeestepoort Journal Veterinary Research**, v. 50, p. 295-300.
- ANDERSON, W. R. (2006). Eight segregates from the neotropical genus *Mascagnia* (Malpighiaceae). **Novon**, v. 16, n. 2, p. 168-204.
- 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. **Pesquisa Veterinária Brasileira**; 30(1): 13-20.
- ATZERT, S. P. (1971). A review of sodium monofluoroacetate (Compound 1080), its properties, toxicology, and use in predator and rodent control. **Special Scientific Report – Wildlife**, n. 146, 1971, 34 p.
- BANDARRA, P. M.; COLODEL, E. M.; RAYMUNDO, D. L.; PEDROSO, P. M. O.; BORBA, M. R.; DRIEMEIER, D. (2007). **Intoxicações em ruminantes por *Mascagnia* sp. no Rio Grande do Sul diagnosticadas no Setor de Patologia Veterinária (SPV-UFRGS)**. CD-ROM. (Resumo).
- BANDINELLI, M. B.; BASSUINO, D. M.; FREDO, G.; MARI, C.; DRIEMEIER, D.; SONNE, L.; PAVARINI, S. P. (2014). Identificação e distribuição de lesões cardíacas em bovinos intoxicados por *Amorimia exotropica*. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 34(9):837-844.
- BARBOSA, E. F. G.; CARDOSO, S. P.; CABRAL FILHO, S. L. S.; BORGES, J. R. J., LIMA, E. M. M.; RIET-CORREA, F. CASTRO, M. B. (2015). Sinais clínicos e patologia da

intoxicação crônica experimental de caprinos por *Palicourea marcgravii*. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 35(3):209-215.

BARROS, M. A. B.; MENEGUETTI, D. U. O. (2014). Relato de Prováveis Mortes Súbitas em Bovinos Causadas pela Ingestão de *Amorimia (Mascagnia) sepium* (Malpighiaceae) no Estado de Rondônia, Brasil. **South American Journal of Basic Education, Technical and Technological**, Colégio de Aplicação da Universidade Federal do Acre, vol.1, p. 3-9.

BASKIN S.I., CZERWINSKI S.E., ANDERSON J.B., SEBASTIAN M.M. 2007. Cardiovascular toxicity, p.193-205. In: Gupta R.C. (Ed.), **Veterinary Toxicology**. Elsevier, New York, NY.

BOGUCKA-KOCKA, A.; ZIDORN, C.; KASPRZYCKA, M.; SZYMCZAK, G.; SZEWCZYK, K. (2016). Phenolic acid content, antioxidant and cytotoxic activities of four *Kalanchoe* species. **Saudi Journal of Biological Sciences**.

BORBOLETA, L. R.; LABARRÈRE, C. R.; RIBEIRO, A. F. C.; PAES-LEME, F. O.; PAES, P. R. O.; OCARINO, N. M.; MELO, M. M. (2011). Perfil bioquímico sanguíneo na intoxicação experimental com extrato de *Mascagnia rigida* (A. Juss.) Griseb. (Malpighiaceae) em coelhos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.63, n.5, p.1113-1123.

BRAGAGNOLLO, A. P. V.; VARELA, Q. D. (2014). **Potencial Abortivo e Letal do Timbó (*Ateleia glazioviana*) em Rebanhos no Município de Ipê, Rio Grande do Sul, Brasil**. II Congresso de Pesquisa e Extensão da FSG - Faculdade da Serra Gaúcha. Caxias do Sul – RS, de 27 a 29 de Maio de 2014.

BRITO, L. B. D.; ALBUQUERQUE, R. F.; ROCHA, B. P.; ALBUQUERQUE, S. S.; LEE, S. T.; MEDEIROS, R. M. T.; RIET-CORREA, F.; MENDONÇA, F. D. S. (2016). Spontaneous and experimental poisoning of cattle by *Palicourea aeneofusca* in the region of Pernambuco and induction of conditioned food aversion. **Ciência Rural**, 46(1), 138-143.

BURROWS, G. E.; TYRL, R. J. (2001). **Toxic plants of North America**, Ames, IA, Iowa State University Press.

BURROWS, G. E.; TYRL, R. J. (2013). **Toxic Plants of North America**. 2ed. Iowa State University Press, Ames.

CALDAS, S. A.; PEIXOTO, T. C.; NOGUEIRA, V. A.; FRANÇA, T. N.; TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P. V. (2011). Aborto em bovinos devido à intoxicação por *Tetrapteryx acutifolia* (Malpighiaceae). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 31(9):737-746.

CAMBOIM, E. K. A.; ALMEIDA, A. P.; TADRA-SFEIR, M. Z.; JUNIOR, F. G.; ANDRADE, P. P.; MCSWEENEY, C. S.; RIET-CORREA, F.; MELO, M. A. (2012). Isolation of sodium fluoroacetate degrading bacteria from caprine rumen in Brazil. **Scientific World Journal**, 2012:178254.

CARVALHO, N. M.; ALONSO, L. A.; CUNHA, T. G.; RAVEDUTTI, J.; BARROS, C. S. L.; LEMOS, R. A. A. (2006). Intoxicação de Bovinos por *Tetrapteryx multiglandulosa* (Malpighiaceae) em Mato Grosso do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 26(3):139-146.

CARVALHO, G. D.; NUNES, L. C.; BRAGANÇA, H. B. N.; PORFÍRIO, L. C. (2009). Principais Plantas Tóxicas Causadoras de Morte Súbita Em Bovinos no Estado do Espírito Santo - Brasil. **Revista Archivos de Zootecnia**. 58 (R): 87-98.

CARVALHO, F. K. L.; COOK, D.; LEE, S. T.; TAYLOR, C. M.; OLIVEIRA, J. B. S.; RIET-CORREA, F. (2016). Determination of toxicity in rabbits and corresponding detection of monofluoroacetate in four *Palicourea* (Rubiaceae) species from the Amazonas state, Brazil. **Toxicon**, 109, pp.42-44.

CLARKE, D. D. (1991). Fluoroacetate and luorocitrate: Mechanism of action. **Neurochemical Research**, 16(9):1055-1058.

COLLICCHIO-ZUANAZE, R. C.; SAKATE, M.; SCHWARTZ, D. S.; TREZZA, E.; CROCCI, A. J. (2006). Calcium gluconate and sodium succinate for therapy of sodium luoroacetate experimental intoxication in cats: Clinical and electro-cardiographic evaluation. **Human & Experimental Toxicology**, 25(4):175-182.

CONSORTE, L. B.; PEIXOTO, P. V.; TOKARNIA, C. H. (1994). Intoxicação experimental por *Pseudocalymma elegans* (Bignoniaceae) em ovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 14(4): 123-133.

COOK, D.; LEE, S. T.; TAYLOR, C. M.; BASSÜNER, B.; RIET-CORREA, F.; PFISTER, J. A.; GARDNER, D. R., (2014). Detection of toxic monofluoroacetate in *Palicourea* species. **Toxicon**, 80, pp.9-16.

CUNHA, L. C.; PÍPOLE, F.; CARVALHO, L. R.; LAGO, J. H. G.; GÓRNIK, S. L. (2012). Isolation And Characterization Of Sodium 2-Fluoroacetate From *Mascagnia Rigida* Using Chromatography And Infrared Spectroscopy. **Toxicon**, v.60, p.329-332.

DAVIS C.C., ANDERSON W.R. 2010. A complete generic phylogeny of Malpighiaceae inferred from nucleotide sequence data and morphology. **American Journal of Botany** 97: 2031-2048.

DELPRETE, P. G. (2010). **Flora dos estados de Goiás e Tocantins, Rubiaceae**. Volume 40 - Parte 2: Gênero I-R. Coleção Rizzo. Goiânia.

DI PAOLO L.A., ANCINAS M.D., TASSARA F., PERALTA L.M., HOYO L. 2010. Intoxicación natural con *Nerium oleander* en llamas (*Lama glama*) en un establecimiento de la provincia de Buenos Aires. *Veterinaria Argentina – Sitio Argentino de Producción Animal*; 27(263).

DUARTE, A. L.; MEDEIROS, R. M. T.; RIET-CORRÊA, F. (2013). Intoxicação por *Amorimia* spp. em ruminantes. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.43, n.7, p.1294-1301.

EKEKEZE, J. O.; OEHME, F. W. (1979) Sodium monofluoroacetate (SMFA, Compound 1080): A literature review. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 21, p. 411-416.

FACCO, G. G.; MULLER, J. A. I.; MATIAS, R.; BARBOSA-FERREIRA, M.; CORREA, B. O.; BONO, J. A. M.; DOURADO, D. M.; FERNANDES, C. E. S. (2016). Antifungal Potential and Phytochemistry of *Tetrapteryx multiglandulosa* CAV Aerial Parts. **Bioscience Journal**, Uberlândia, v. 32, n. 6, p. 1586-1594.

FETZNER, S.; LINGERS, F. (1994). Bacterial dehalogenases: biochemistry, genetics, and biotechnological applications. **Microbiological Reviews**, 58(4):641-685.

FREITAS, S. P.; SILVA, J. F. S.; FERREIRA, L. R. (1995). **Principais plantas tóxicas para herbívoros**. UFV. Viçosa, MG. 32 p.

GARCÍA y SANTOS, M. C.; SCHILD, A. L.; BARROS, S. S.; RIET-CORREA, F.; ELIAS, F.; RAMOS, A. T. (2004). Lesões perinatais em bovinos na intoxicação experimental por *Ateleia glazioviana* (Leg. Papilionoideae). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 24, n. 8, p. 178–184.

GAVA, A.; BARROS, C. S. L. (2001). Field Observations of *Ateleia glazioviana* Poisoning in Cattle in Southern Brazil. **Veterinary and Human Toxicology**, 43:37-41.

GAVA, A.; BARROS, C.S.L.; PILATI, C.; BARROS, S.S.; MORI, A. M. (2001). Intoxicação por *Ateleia glazioviana* (Leg. Papilionoideae) em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 21(2):49-59.

GÓRNIK, S. L.; PALERMO-NETO, J.; SPINOSA, H. S. (1987). Plantas tóxicas de interesse agropecuário: *Palicourea marcgravii*. **Hora Veterinária**, Porto Alegre, v. 39, p. 40-44.

HELAYEL, M. A.; FRANÇA, T. N.; SEIXAS, J. N.; NOGUEIRA, V. A.; CALDAS, S. A.; PEIXOTO, P. V. (2009). Morte súbita em bovinos causada pela ingestão de *Pseudocalymma elegans* (Bignoniaceae) no município de Rio Bonito, RJ. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 29(7):498-508.

HELAYEL, M. A.; CALDAS, S. A.; PEIXOTO, T. C.; FRANÇA, T. N.; TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; NOGUEIRA, V. A.; PEIXOTO, P. V. (2011). O antagonismo com acetamida em experimentos com ovinos, caprinos e coelhos indica monofluoroacetato como princípio tóxico de *Pseudocalymma elegans* (Bignoniaceae). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 31(10):867-874.

HOEHNE, F.C. (1939). **Plantas e substâncias vegetais tóxicas e medicinais**. Graphicars. São Paulo, SP. 355 p.

HYAKUTAKE, S.; GROTTA, S. (1972). Morphological and anatomical study of *Kalanchoe braziliensis cambessaedes* (Crassuleceae). **Revista de Farmarmacologia e Bioquímica da Universidade São Paulo**, v. 10, p. 217-237.

JAMES, L. F.; NIELSEN, D. B.; PANTER, K. E. (1992). Impact of poisonous plants on the livestock industry. **Journal of Range Management**, 45:3-8.

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

KELLERMAN T.S., COETZER J.A.W., NAUDÉ T.W. & BOTHA C.J. 2005. **Plant Poisonings and Mycotoxins**. Oxford University Press, Cape Town, RSA. 310p.

KISSMANN, K. G.; GROTH, D. (2000). **Plantas infestantes e nocivas**. Tomo III. 2ª ed. BASF. São Paulo, SP. 726 p.

KNIGHT A.P., WALTER R.G. 2001. **A Guide to Plant Poisoning of Animals in North America**, Teton NewMedia, Jackson, WY.

KREBS, H. C. (1987). Inhaltsstoffe aus *Pseudocalymma elegans* (V e il.) Kuhl. 1. Isolierung von Allantoin, Lamiid und Sorbarin. **Zeitschrift für Naturforschung Online**, 42b, 1361 — 1363.

LEÁNIZ, J. A. B.; UTARAVIÇIUS, E. L.; AGUIRREZABALA, S. A. (2013). **Estudio de la toxicidad de *Nerium oleander* en ovinos**. Tesis de Grado, Universidad de La República.

LEE, S. T.; COOK, D.; RIET-CORREA, F.; PFISTER, J. A.; ANDERSON, W. R.; LIMA, F. G.; GARDNER, D. (2012). Detection of monofluoroacetate in *Palicourea* and *Amorimia* species. **Toxicon**, 60:791-796.

LEE, S. T.; COOK, D.; PFISTER, J. A.; ALLEN, J. G.; COLEGATE, S. M.; RIET-CORREA, F.; TAYLOR, C. M. (2014). Monofluoroacetate-containing plants that are potentially toxic to livestock. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 62, 7345e7354.

LEMOS, R. A. A.; LEAL, C. R. B. (2008). **Doenças de Impacto Econômico em Bovinos de Corte: Perguntas e Respostas**. Campo Grande: Ed. UFMS, 450p.

LIMA, E. F.; MEDEIROS, R. M. T.; COOK, D.; LEE, S. T.; KAEHLER, M.; SANTOS-BARBOSA, J. M.; RIET-CORREA, F. (2016). Studies in regard to the classification and putative toxicity of *Fridericia japurensis* (*Arrabidaea japurensis*) in Brazil. **Toxicon**, 115, 22-27.

LOHMANN, L. G.; ALCÂNTARA, S. F.; SILVA, F. G. (2010). **Bignoniaceae in Flora brasiliensis revisitada**. Disponível em: <<http://flora.cria.org.br>>. Acesso em 08/10/2016.

LOHMANN, L. G.; TAYLOR, C. M. (2014). A new generic classification of tribe Bignonieae (Bignoniaceae). **Annals of the Missouri Botanical Garden**, 99, 348 e 489.

LOHMANN, L. G. (2015). **Bignoniaceae in Lista de Espécies da Flora do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro**. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB113368>>. Acesso em: 10 Jan. 2017.

MAGALHÃES, R. M. F.; CARNEIRO, M. S. S.; SALES, R. O. (2013). Plantas tóxicas de interesse pecuário encontradas na região nordeste do Brasil: Uma Revisão. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, v.7, n.1, p. 79 - 102.

MAMEDE, M.C.H. (2015). *Amorimia* in Lista de Espécies da Flora do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB101437>>. Acesso em: 07 jan. 2017.

MANSANO, V. F.; PINTO, R. B.; PENNINGTON, T. (2015). *Ateleia* in Lista de Espécies da Flora do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB82648>>. Acesso em: 07 Jan. 2017.

MARGALHO, L. F.; ROCHA, A. E. S. de; SECCO, R. S. (2009). Rubiaceae Juss. da restinga da APA de Algodual/Maiandeuá, Maracanã, Pará, Brasil. **Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi. Ciências Naturais**, v. 4, n. 3, p. 303-339.

MARIANE, D. B.; ROCHA, B. P.; ALMEIDA, V. M.; OLIVEIRA, J. S.; RIET-CORREA, F.; MENDONÇA, F.S. (2014). **Intoxicação por *Amorimia septentrionalis* em bovinos no Semiárido Nordestino**. VIII Encontro Nacional de Diagnóstico Veterinário – ENDIVET.

MARTINS, M. M. (1998). Plantas tóxicas para bovinos no Estado de Minas Gerais. **Caderno técnico da Escola de Veterinária da UFMG**, n.24,p.5-52,1998.

MASVINGWE, C.; MAVENYENGWA, M. (1997). *Kalanchoe lanceolata* poisoning in Brahman cattle in Zimbabwe: the first field outbreak. **Journal of the South African Veterinary Association**, v. 68, p. 18-20.

MEDEIROS, R. M. T.; GERALDO NETO, S. A.; BARBOSA, R. C.; LIMA, E. F.; RIET-CORREA, F. (2002). Sudden death caused by *Mascagnia rigida* in cattle in Paraíba, northeaster Brazil. **Veterinary and Human Toxicology**, 44(5): 286-288.

MELO, M. M.; VASCONCELOS, A. C.; DANTAS G. C.; SERAKIDES R.; ALZAMORA FILHO F. (2001). Experimental Intoxication of Pregnant Goats with *Tetrapteryx multiglandulosa* A. Juss. (Malpighiaceae). **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 53, p. 58-65.

MELO, M. M.; VERÇOSA JÚNIOR, D.; PINTO, M. C.L.; SILVEIRA, J. B.; FERRAZ, V.; ECCO, R.; PAES, P. R. (2008). Intoxicação experimental com extratos de *Mascagnia rigida*. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.60, p.631-640.

MCKENZIE, R. A.; FRANKE, F. P.; DUNSTER, P. J. (1989). The toxicity for cattle of bufadienolide cardiac glycosides from Bryophylurn tubiforum flowers. **Australian Veterinary Journal**, 66: 374 - 376.

MILAD, R.; EL-AHMADY, S.; SINGAB, A. N. (2014). Genus *Kalanchoe* (Crassulaceae): A Review of Its Ethnomedicinal, Botanical, Chemical and Pharmacological Properties. **European Journal of Medicinal Plants** 4(1): 86-104.

- MILEWSKI, L. M.; KHAN, S. (2006). A. An overview of potentially life-threatening poisonous plants in dogs and cats. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 16, n. 1, p. 25-33.
- NAVES, R. F. (2014). **Estudo Fitoquímico das Folhas de *Psychotria hoffmannseggiana* Roem. & Schult (Rubiaceae)**. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Goiás – Instituto de Química. Goiânia, Goiás, Brasil.
- NEPOKROEFF, M.; BREMER, B.; SYTSMA, K. J. (1999). Reorganization of the genus *Psychotria* and tribe Psychotrieae (Rubiaceae) inferred from ITS and rbcL sequence data. **Systematic Botany**, v. 24, n. 1, p. 5–27.
- NETO, S. A. G. (2012). **Intoxicações por Plantas em Animais de Produção nas Regiões Central e Oeste do Rio Grande do Norte**. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil.
- NOGUEIRA, V. A.; PEIXOTO, T. C.; FRANÇA, T. N.; CALDAS, S. A.; PEIXOTO, P. V. (2011). Intoxicação por monofluoroacetato em animais. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 31(10), 823-838.
- NOVÁK, L.; MISUSTOVÁ, J.; HOSEK, B. (1972). Course of respiratory Exchange and body temperature in mice after repeated administration of monofluoroacetate: As indicator of aconitase activity in vivo. **Physiol Bohemoslov**, v.21, p.53-61.
- OLIVEIRA, G. L.; OLIVEIRA, A. F. M; ANDRADE, L. H. C. (2015). Medicinal and toxic plants from Muribeca Alternative Health Center (Pernambuco, Brazil): an ethnopharmacology survey. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas**, 14 (6): 470 – 483.
- OMARA, F.; SISODIA, C. S. (1990). Evaluation of potential antidotes for sodium fluoroacetate in mice. **Veterinary and Human Toxicology**, 32(5):427-431.
- OSWELEIR G.D. **Toxicologia veterinária**. Artes Médicas, Porto Alegre, p. 526 1998.
- PACÍFICO DA SILVA, I.; SOTO-BLANCO, B. Conditioning taste aversion to *Mascagnia rigida* (Malpighiaceae) in sheep. **Research in Veterinary Science**, v.88, n.2, p.239-241,2010.
- PASSOS, D.A. (1983). **Intoxicação Experimental em Caprinos (*Capra hircus*) por *Palicourea aeneofusca* (M. Arg.) Standl. (Rubiaceae)**. Tese de Mestrado, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, PE, 40 p.
- PATTISON, F. L. (1959). **Toxic aliphatic fluorine compounds**. London: Elsevier Publishing, 227p.
- PAVARINI, S. P.; SOARES, M. P.; BANDARRA, P. M.; GOMES, D. C.; BANDINELLI, M. B.; CRUZ, C. E.; DRIEMEIER, D. (2011). Mortes súbitas em bovinos causadas por *Amorimia exotropica* (Malpighiaceae) no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 31(4), 291-296.

- PEDROSO, P. M. O.; BANDARRA, P. M.; BEZERRA JUNIOR, P. S.; RAYMUNDO, D. L.; BORBA, M. R.; LEAL, J. S.; DRIEMEIER, D. (2009). Intoxicação natural e experimental por *Nerium oleander* (Apocynaceae) em bovinos no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 29:404-408.
- PEDROZA, H. P. (2015). ***Psychotria hoffmannseggiana*: Uma Nova Espécie de Planta Tóxica para Bovinos**. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Minas Gerais – Escola de Veterinária. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.
- PEIXOTO, T. C. (2010). **Aspectos clínico-patológicos e laboratoriais da intoxicação por monofluoroacetato de sódio em ovinos**. Dissertação de mestrado, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.
- PEIXOTO, T. C.; IGLESIAS, L.; CALDAS, S. A.; CATUNDA JUNIOR, F. E. A.; CARVALHO, M. G.; FRANÇA, T. N.; PEIXOTO, P. V. (2011). Efeito protetor da acetamida sobre as intoxicações experimentais em ratos por monofluoroacetato de sódio e por algumas plantas brasileiras que causam morte súbita. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 31(11):938-952.
- PEIXOTO, T. C.; NOGUEIRA, V. A.; CALDAS, S. A.; FRANÇA, T. N.; ANJOS, B. L.; ARAGÃO, A. P.; PEIXOTO, P. V. (2012). Efeito Protetor da Acetamida em Bovinos Indica Monofluoroacetato como Princípio Tóxico de *Palicourea marcgravii* (Rubiaceae). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 32(4):219-328.
- PEREIRA, N. A.; PEREIRA, S. M. N. (2005). Contribuição ao estudo de plantas tóxicas e seus antagonistas: erva de rato, a Rubiaceae *Palicourea marcgravii*, ST. Hill. **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, v 86, n. 3, p. 109-111.
- PESSOA, C. R. M.; MEDEIROS, R. M. T.; RIET-CORREA, F. (2013). Importância econômica, epidemiologia e controle das intoxicações por plantas no Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.33, n.6, p.752-758.
- PINTO, L. F. (2007). **Efeitos dos extrato aquoso e hidroco-alcóolico e das soluções ultradiluídas da *Palicourea marcgravii* (Rubiaceae) em ratos**. 209 f. Tese (Doutorado), Instituto de Veterinária Curso de Pós Graduação em ciências Veterinária (UFRRJ), Rio de Janeiro.
- PRABHA, C.; SAHNI, K.; NITHARWAL, K. (2015). Toxicological Studies of Nerium Oleander Leaf Extract in Choice and No Choice Test against Rattus Norvegicus. **Social Research Fundation** – Periodic Research 1. E: ISSN No. 2349-9435.
- PROUDFOOT, A.T.; BRADBERRY, S.M.; VALE, J.A. (2016). Sodium fluoroacetate poisoning. **Toxicol Rewien**, v.21, n. 4, p. 213-219, 2016.
- PURISCO, E.; LEMOS, R. A. A. (1998). **Intoxicação por *Mascagnia pubiflora***. In: LEMOS, R. A. A. Principais Enfermidades de Bovinos de Corte do Mato Grosso do Sul: Reconhecimento e Diagnóstico. Campo Grande: Departamento de Medicina Veterinária – Núcleo de Ciências Veterinárias - UFMS, p. 341-343.

RAFFI, M. B.; RECH, R. R.; SALLIS, E. S. V.; RODRIGUES, A.; BARROS, C. S. L. (2006). Chronic Cardiomyopathy and Encephalic Spongy Changes in Sheep Experimentally Fed *Ateleia glazioviana*. **Ciência Rural**, v. 36, n. 6, p. 1860–1866.

RALPHS, M. H.; PROVENZA, F. D.; PFISTER, J. A.; GRAHAN, D.; DUFF, G. C.; GREATHOUSE, G. (2001). Conditioned food aversion: from theory to practice. **Rangelands**, 23(2):14-18.

RIET-CORREA, F.; DEL CARMEN MÉNDEZ, M.; SCHILD, A. L. (1993). **Intoxicações por plantas e micotoxícoses em animais domésticos**. Editorial Agropecuaria Hemisferio Sur.

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

RIET-CORREA, G.; TERRA, F. F.; SCHILD, A. L.; RIET-CORREA, F.; BARROS, S. S. (2005). Intoxicação experimental por *Tetrapteryx multiglandulosa* (Malpighiaceae) em ovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 25(2):91-96.

RIET-CORREA, F.; MENDEZ, M. C. (2007). **Plantas tóxicas e micotoxícoses**, p. 191-193. In: RIET-CORREA, F.; SCHILD, A. L.; LEMOS, R. A.; BORGES, J. R. J. 3ª edição. Doenças de ruminantes e eqüídeos, terceira edição, vol 2, Pallotti, Santa Maria.

RIET-CORREA, F.; BEZERRA, C. W. C.; MEDEIROS, R. M. T. (2011). **Plantas Tóxicas do Nordeste**. Editora Sociedade Vicente Pallotti, Santa Maria, RS, 79 p.

RODRIGUES, M. C. (2012). **Bignoniáceas de Dezoito Fragmentos Florestais Remanescentes no Noroeste Paulista, Brasil**. Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual Paulista, Botucatu, São Paulo.

SANTOS, F. C. (2014). **Uso da Acetamida na Prevenção da Intoxicação por Monofluoroacetato de Sódio nos Animais Domésticos: Revisão de literatura**. Seminário de Doutorado. Universidade Federal de Goiás. Goiânia, Goiás, Brasil.

SANTOS, A. C.; RIET-CORREA, F.; HECKLER, R. F.; LIMA, S. C.; SILVA, M. L.; REZENDE, R.; CARVALHO, N. M.; LEMOS, R. A. A. (2014). Administração repetida de doses não tóxicas de monofluoroacetato de sódio não protege contra a intoxicação por este composto em ovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 34(7):649-654.

SANTHI R, LAKSHMI G, PRIYADHARSHINI A.M, ANANDARAJ A.L. 2011. Phytochemical screening of *Nerium oleander* leaves and *Momordica charantia* leaves. **International Research Journal of Pharmacy**, 2 (1) 131- 135.

SCHILD, A. L.; SALLIS, E. S. V.; SOARES, M. P.; LADEIRA, S. R. L.; SCHRAMM, R.; PRIEBE, A. P.; ALMEIDA, M. B.; RIET-CORREA, F. (2006). Anthrax in cattle in southern Brazil, 1978-2006. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 26:243-248.

SCHONS, S.V. (2011). **Plantas tóxicas para ruminantes e eqüídeos na região central de Rondônia**. 78f. Tese (Doutorado em Patologia) – Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

SCHONS, S. V.; LOPES, T. V.; MELO, T. L.; LIMA, J. P.; RIET-CORREA, F.; BARROS, M. A. B.; SCHILD, A. L. P. (2012). Intoxicações por plantas em ruminantes e equídeos na região central de Rondônia. **Ciência Rural**, v.42, n.7, p.1257-1263.

SCHVARTSMAN, S. (1979). **Plantas venenosas**. Sarvier. São Paulo, SP. 176 p.

SCHVARTSMAN, S. (1992). **Plantas venenosas e animais peçonhentos**. Sarvier. São Paulo, SP. 288 p.

SERODIO, J. J. (2011). **Principais Plantas Tóxicas que Cursam em Sinais Neurológicos Primárias e Secundárias em Ruminantes**. Seminário de Mestrado, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, PE, 82 p.

SILVA, L. C. A.; PESSOA, D. A. N.; LOPES, R. G. L.; SILVA, L. S. A.; ALBUQUERQUE, L. G.; MEDEIROS, R. M. T.; GARINO JR., F.; RIET-CORREA, F. (2015). Resistance transference of *Amorimia septentrionalis* poisoning in goats by ruminal transference fluid from goats with induced resistance by the inoculation of sodium monofluoroacetatedegrading bacteria. **Ciência Rural**, 45 (12), 2218e2222.

SILVA, L. C.; PESSOA, D. A.; LOPES, J. R.; LAIO, G.; DA SILVA, L. S.; JUNIOR, F. G.; RIET-CORREA, F. (2016). Protection against *Amorimia septentrionalis* poisoning in goats by the continuous administration of sodium monofluoroacetate-degrading bacteria. **Toxicon**, 111, 65-68.

SOARES, M. P.; PAVARINI, S. P.; ADRIEN, M. L.; QUEVEDO, P. S.; SCHILD, A. L.; PEIXOTO, P. V.; FARIAS DA CRUZ, C. S.; DRIEMEIER, D. (2011). *Amorimia exotropicalis* poisoning as a presumptive cause of myocardial fibrosis in cattle. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, 23(6):1223-1229.

SOARES, F. C.; PARIZI, A. R. C.; CORRÊA, F. R.; BORTOLÁS, F. A.; PINHEIRO, G. L. F.; ROSA, V. P.; RUSSI, J. L. (2015). Efeito da dotação de rega em cultivares de *Kalanchoe blossfeldiana*. **Revista de Ciências Agrárias**, 2015. 38(1) 41-48.

SOARES, M. P.; PAVARINI, S. P.; BARROS, S. S.; ADRIEN, M. L.; QUEVEDO, P. S.; SCHILD, A. L.; DRIEMEIER, D. (2016). Ultrastructural lesions in the myocardium and kidneys of rabbits in experimental acute *Amorimia exotropicalis* poisoning. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 36(3), 161-166.

SOTO-BLANCO, B.; FONTENELE-NETO, J. D.; SILVA, D.M.; REIS, P. F. C. C.; NÓBREGA, J. E. (2006). Acute cattle intoxication from *Nerium oleander* pods. **Tropical Animal Health Production**; 38: 351-354.

SOUZA, N. S. L. (2014). **Ocorrência de Plantas Tóxicas para Ruminantes em Áreas de Savana e Transição Savana-Floresta no Estado de Roraima**. Bacharelado em Zootecnia. Universidade Federal de Roraima, Boa Vista, Roraima.

STEYERMARK, J. A. *Rubiaceae, part IX*. In: MAGUIRE, B.; STEERE, W. C.; IRWIN, H. S.; CRONQUIST, A. (editors), *The Botany of the Guyana Highland. Memoirs of The New York Botanical Garden*, v. 23, p. 227–832, 1972.

STIGGER, A. L.; BARROS, C. S. L.; LANGOHR, I. M.; BARROS, S. S. (2001). Intoxicação experimental por *Ateleia glazioviana* (Leg.Papilionoideae) em ovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 21, n. 3, p. 98–108.

TAYLOR, C.M. (2004). The neotropical genus *Ronadea* (Rubiaceae, Lasiatheae). **Journal of Geographical Systems**, v. 74, p. 35-42.

TAYLOR, C. (2015). **Palicourea in Lista de Espécies da Flora do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB1414>>. Acesso em 27 Dez 2016.

TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J. (1981). Poisoning by *Arrabidaea japurensis* (Bignoniaceae) in bovines in Roraima. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 1, 7e17.

TOKARNIA, C. H.; DOBEREINER, J.; COUCEIRO, J. E. M.; CORDEIRO SILVA, A. C. (1983). Intoxicação por *Palicourea aeneofusca* (Rubiaceae), A causa de mortes súbitas em bovinos na Zona da Mata Pernambucana. **Pesquisa Veterinária Brasileira** 3(3):75–79.

TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P. V.; DEBEREINER, J.; CONSORTE, L. B.; GAVA, A. (1989). *Tetrapteryx* spp. (Malpighiaceae), a causa de mortandades em bovinos caracterizadas por alterações cardíacas. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 9, n. 1, p.22-34.

TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P. V.; DÖBEREINER, J. (1990). Poisonous plants affecting heart function of cattle in Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 10(1/2):1-10.

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

TOKARNIA, C. H.; BRITO, M. F.; BARBOSA, J. D.; PEIXOTO, P. V.; DOBEREINER, J. (2012). **Plantas Tóxicas do Brasil**. Editora Helianthus, Rio de Janeiro, RJ, 586p.

VASCONCELOS, J. S.; RIET-CORREA, F.; DANTAS, A. F.; MEDEIROS, R. M. T.; DANTAS A. J. A. (2008). Mortes súbitas em bovinos causadas por *Palicourea aeneofusca* (Rubiaceae) e *Mascagnia rigida* (Malpighiaceae) na Zona da Mata Paraibana. **Pesquisa Veterinária Brasileira** 28, 457-460.

VASCONCELOS, J.S.; RIET-CORREA, F.; DANTAS, A. F. M.; MEDEIROS, R. M.; GALIZA, G. J. N.; OLIVEIRA, D. M.; PESSOA, A. F. (2008). Intoxicação por *Mascagnia rigida* (Malpighiaceae) em ovinos e caprinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.28, n.10, p.521-526.

VOET, D.; VOET, J. G.; PRATT, C. W. (2000). **Fundamentos de Bioquímica**. Editora Artmed: São Paulo, p.466-663.

WAGNER, H.; FISCHER, M.; LOTTER, H.(1985). Isolation and structure determination of daigremontianin, a novel bufadienolide from *Kalanchoe daigremontiana*. **Planta Medica**, v. 2, p. 169-170.

WARD, J. C.; SPENCER, D. A. (1978). Notes on the pharmacology of sodium fluoroacetate compound 1080. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 36, p. 59, 1947. WHITTEN, J. H. **Poisounous plants problems in Australia**, p.7-10. In: KEELER, R.; VAN KAMPEN, K. R.; JAMES, L. F. (ed.), *Effects of Poisonous Plants on Livestock*. Academic Press, New York. 600p.

WATANABE, T. T. N.; FERREIRA, H. H.; GOMES, D. C.; PEDROSO, P. M. O.; OLIVEIRA, L. G. S.; BANDARRA, P. M.; ANTONIASSI, N. A. B.; DRIEMEIER, D. (2010). Fulguração como causa de morte em bovinos no Estado do Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 30:243-245.

WILLIAMS, M. C.; SMITH, M. C. (1984). Toxicity of *Kalanchoe* spp to chicks. **American Journal Veterinary Research**, v. 45, p. 543-546.

ZAPPI, D. (2015). **Crassulaceae in Lista de Espécies da Flora do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB22580>>. Acesso em: 03 Jan 2017.

ZIBBU. G.; BATRA, A. (2010). A Review on Chemistry and Pharmacological activity of *Nerium oleander* L. **Journal of Chemical Pharmaceutical Research**; 2(6): 351-358.

4 ARTIGOS CIENTÍFICOS

4.1 PLANTAS CARDIOTÓXICAS PARA RUMINANTES NO BRASIL

Artigo formatado segundo as normas de publicação e envio à revista Pesquisa Veterinária Brasileira.

Plantas cardiotoxícas para ruminantes no Brasil¹

Naiara C. F. Nascimento² e Fábio S. Mendonça³

ABSTRACT.- Nascimento N.C.F. & Mendonça F.S. 2017. **[Cardiotoxic plants affecting ruminants in Brazil.]** Plantas cardiotoxícas para ruminantes no Brasil. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 00(0):00-00. Laboratório de Diagnóstico Animal, Universidade Federal Rural de Pernambuco. Rua Dom Manoel de Medeiros, s/n, Dois Irmãos, Recife, PE 52171-900, Brazil. E-mail: fabio.mendonca@pq.cnpq.br

This review updates information about cardiotoxic plants affecting ruminants in Brazil. Currently it is known that there are at least 131 toxic plants belonging to 79 genera. 25 species affect the functioning of the heart. Plants that contain sodium monofluoroacetate (*Palicourea* spp., *Psychotria* sp., *Amorimia* spp., *Niedenzuella* spp., *Tanaecium* sp., and *Fridericia* sp.) cause numerous outbreaks of poisoning, mainly in cattle, but buffaloes, sheep and goats are occasionally affected. Poisoning by *P. marcgravii* remains the most important due to the wide distribution of this plant in Brazil. New species of the genus *Palicourea* containing MFA, such as *P. amapaensis*, *P. longiflora*, *P. barraensis*, *P. macarthurorum*, *P. nigricans*, *P. vacillans* and *P. aff. juruana* were described in the amazon region. In the northeast region, the most important toxic plant for cattle is *A. septrionalis*. In the midwest, outbreaks of *N. stannea* poisoning have been reported in cattle in the Araguaia region and the disease needs to be better investigated for its occurrence and importance. *Tetrapteryx multiglandulosa* and *Tetrapteryx acutifolia*, two plants causing cardiac fibrosis also contain MFA and were reclassified to the genus *Niedenzuella*. These two plants and *Ateleia glazioveana*, other plant that causes cardiac fibrosis continues to be important in the southeastern and south of Brazil. Other less important, are the cardiotoxic glycoside containing plants *Nerium oleander* and *Kalanchoe blossfeldiana* wich poisonings are generally accidental. Recently, several experimental methodologies were successfully employed to avoid poisonings by MFA containing plants. These methodologies include the induction of food aversion using lithium chloride, the administration of repeatedly non-toxic doses of leaves to induce resistance, the use of acetamide to prevent poisonings and the intraruminal inoculation of MFA degrading bacteria.

INDEX TERMS: ruminants, plant poisoning, toxic plants, Brazil.

RESUMO.- [Plantas cardiotoxícas para ruminantes no Brasil.] Esta revisão atualiza informações sobre plantas cardiotoxícas que afetam os ruminantes no Brasil. Atualmente, sabe-se que existem pelo menos 131 plantas tóxicas pertencentes a 79 gêneros, onde 25 espécies afetam o funcionamento do coração. As plantas que contêm monofluoroacetato de sódio (*Palicourea* spp., *Psychotria* sp., *Amorimia* spp., *Niedenzuella* spp., *Tanaecium* sp. e *Fridericia* sp.) causam numerosos surtos de intoxicação, principalmente, em bovinos, mas búfalos, ovinos e caprinos são ocasionalmente afetados. A intoxicação por *P. marcgravii* continua a ser a mais importante devido à ampla distribuição desta planta no Brasil. Novas espécies do gênero *Palicourea* contendo MFA, como *P. amapaensis*, *P. longiflora*, *P. barraensis*, *P. macarthurorum*, *P. nigricans*, *P. vacillans* e *P. aff. juruana* foram descritas na região amazônica. Na região nordeste, a planta tóxica mais importante para bovinos é *A. septrionalis*. No Centro-Oeste, surtos de intoxicação por *N. stannea* foram relatados em bovinos na região de Araguaia e a doença precisa ser melhor investigada quanto à sua ocorrência e importância. *Tetrapteryx multiglandulosa* e *Tetrapteryx acutifolia*, duas plantas que causam fibrose cardíaca também contêm MFA e foram reclassificadas para o gênero *Niedenzuella*. Essas duas espécies e *Ateleia glazioveana*, outra planta que causa fibrose cardíaca, continuam sendo importantes no Sul e Suldeste do Brasil. Outras espécies menos importantes e que ocasionalmente provocam surtos acidentais de intoxicação são as plantas que contêm glicosídeos cardiotoxícos, *Nerium oleander* e *Kalanchoe blossfeldiana*. Recentemente, várias metodologias experimentais foram empregadas para evitar intoxicações por plantas que contêm MFA. Estas metodologias incluem a indução de aversão condicionada utilizando cloreto de lítio, a utilização de doses repetidas não tóxicas de folhas para induzir resistência, o uso de acetamida para prevenir as intoxicações e a inoculação intraruminal de bactérias degradantes de MFA.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: ruminantes, intoxicação por planta, plantas tóxicas, Brasil.

¹Recebido em

Aceito para publicação em

²Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária. Universidade Federal Rural de Pernambuco. Rua Dom Manoel de Medeiros, s/n, Dois Irmãos, Recife, PE 52171-900, Brazil.

³Laboratório de Diagnóstico Animal. Universidade Federal Rural de Pernambuco. Rua Dom Manoel de Medeiros, s/n, Dois Irmãos, Recife, PE 52171-900, Brazil. *Autor para correspondência: fabio.mendonca@pq.cnpq.br

INTRODUÇÃO

No Brasil, plantas pertencentes às famílias Rubiaceae, Malpighiaceae, Bignoniaceae, Fabaceae, Apocynaceae e Crassulaceae constituem um grupo muito importante de plantas tóxicas para animais de produção por afetarem o funcionamento do coração (LIMA et al. 2016; TOKARNIA et al. 2012). De acordo com dados dos laboratórios de diagnóstico de diferentes regiões do país, estima-se que esse grupo de plantas seja responsável por perdas anuais equivalentes a um milhão de dólares. Considerando a importância econômica desse grupo de plantas no Brasil, este trabalho tem como objetivo atualizar os principais aspectos epidemiológicos, clínicos, patológicos e formas de controle das intoxicações por plantas que afetam o funcionamento do coração de ruminantes.

REVISÃO DE LITERATURA

Plantas que provocam “morte súbita”

De uma maneira geral, as plantas que provocam morte súbita contêm concentrações elevadas de monofluoroacetato de sódio (MFA) e por esse motivo o quadro clínico patológico apresenta evolução superaguda, sem que se observem lesões cardíacas significantes. Esse grupo de plantas é atualmente representado por 22 espécies pertencentes a três famílias: Rubiaceae (*Palicourea* e *Psychotria*), Malpighiaceae (*Amorimia* e *Niedenzuella*) e Bignoniaceae (*Tanaecium* e *Fridericia*).

Plantas do gênero *Palicourea* e *Psychotria*

No gênero *Palicourea*, são importantes as intoxicações por *P. marcgravii*, *P. aeneofusca*, *P. juruana* e *P. grandiflora* (Tokarnia et al. 2012). Porém, em pesquisas recentes detectou-se monofluoroacetato de sódio em mais oito espécies: *P. amapaensis*, *P. longiflora*, *P. barraensis* (anteriormente *P. aff. longiflora*), *P. macarthurorum*, *P. nigricans*, *P. vacillans* e *P. aff. juruana*. No gênero *Psychotria*, só existem relatos de intoxicação por *Psychotria hoffmannseggiana*.

Desse grupo, *P. marcgravii* é a planta tóxica mais importante devido à sua vasta distribuição no Brasil, ocorrendo nos domínios Amazônia, Caatinga, Cerrado e Mata Atlântica. Provoca altos índices de mortalidade devido à sua boa palatabilidade, como por exemplo, na região amazônica, onde é responsável por 80% de todas as mortes relacionadas às intoxicações por plantas em bovinos (Tokarnia et al. 2012). *Palicourea aeneofusca* é importante nos estados de Pernambuco, Paraíba, leste da Bahia e Alagoas, onde ocorre em áreas de mata atlântica do litoral e zona da mata e no agreste, em matas de brejo de altitude (Vasconcelos et al. 2008, Oliveira 2013, Brito et al. 2016). A intoxicação natural é frequente em bovinos e raramente é relatada em pequenos ruminantes (Brito et al. 2016, Albuquerque et al. 2013).

Várias espécies que contêm MFA têm sua ocorrência registrada na região amazônica e podem ser encontradas em florestas de terra firme, florestas e campos de várzea, como *P. grandiflora* (Acre, Amazonas, Pará, Rondônia e Mato Grosso), *P. amapaensis* (Amazonas, Amapá e Pará), *P. macarthurorum* (Amazonas), *P. longiflora* (Amazonas, Pará e Rondônia), *P. nigricans* (Acre e Amazonas), *P. barraensis* (Amazonas, Roraima e Rondônia) e *P. aff. juruana* (Maranhão e Tocantins). *P. vacillans* encontra-se distribuída em áreas de cerrado nos estados de Minas Gerais e Bahia (Cook et al. 2014, Carvalho et al. 2016, Taylor 2015). Das espécies acima citadas, existem casos registrados de surtos de morte súbita em bovinos associados às intoxicações por *P. grandiflora*, *P. barraensis* e *P. longiflora*. Experimentalmente, *P. longiflora* e *P. barraensis* também causam intoxicação em coelhos (Cook et al. 2014, Carvalho et al. 2016).

A classificação do gênero *Psychotria* é complexa e não está totalmente resolvida, posto que algumas espécies atualmente classificadas como *Psychotria* estão mais intimamente relacionadas com o gênero *Palicourea* (Taylor, 1996, Taylor et al. 2010, Taylor 2013). Desse gênero, *Psychotria hoffmannseggiana* é provavelmente importante por ser endêmica em todo o país. *P. hoffmannseggiana* é um arbusto que mede de 0,5 a 2 m e pode ser encontrado na mata atlântica, em matas mesófilas, semidecíduas, restingas, matas ciliares e no cerrado (Taylor 2007). No Brasil, há somente dois registros de intoxicação por *P. hoffmannseggiana* em bovinos, nos estados de Minas Gerais e Rondônia (Schons 2011, Pedroza 2015). Nessas regiões, produtores rurais e médicos veterinários relatam há muito tempo surtos de mortes súbitas em bovinos. No Vale do Paraíba, *Palicourea barbiflora* (sinônimo de *Psychotria hoffmannseggiana*) foi relatada como responsável por surtos de mortes súbitas em bovinos em décadas passadas e sua toxicidade

foi confirmada experimentalmente em bovinos (Camargo 1962). A concentração de MFA em *P. hoffmannseggiana* é desconhecida.

A concentração de MFA difere entre as espécies do gênero *Palicourea*. Em um estudo mais recente com métodos mais precisos (Lee et al. 2012), as concentrações de MFA foram significativamente maiores que as relatadas em estudos anteriores, cujos valores eram de 0.00054% de MFA (Krebs et al. 1998, Tokarnia et al. 2012). No estudo publicado por Cook et al. (2014) as concentrações de MFA nas folhas maduras de *P. marcgravii* foram estabelecidas em $0,24 \pm 0,10\%$ e $0,88 \pm 0,08\%$ nas folhas jovens e em desenvolvimento. Já nas folhas de *P. aeneofusca*, a concentração foi de $0,09 \pm 0,05\%$ (Lee et al. 2012). Nas folhas de *P. longiflora* a concentração variou de 0.006% a 0.16% e nas folhas de *P. barraensis* a concentração foi de 0.01% (Carvalho et al. 2016).

As concentrações de MFA nas folhas de *P. juruana*, *P. grandiflora*, *P. amapaensis*, *P. macarthurorum*, *P. nigricans*, *P. vacillans* e *P. aff. juruana* ainda não foram determinadas. Sugeriu-se, porém, que devem ser similares às encontradas em *marcgravii*, *P. aeneofusca*, *P. barraensis* e *P. longiflora* (Cook et al. 2014, Carvalho et al. 2016). A dose letal das folhas frescas de *P. marcgravii* para bovinos foi estabelecida em 0,6g/kg, sendo similar a dose letal para pequenos ruminantes (Tokarnia et al. 2012). A menor dose de folhas frescas de *P. aeneofusca* capaz de matar um bovino foi de 0,75g/kg (Tokarnia et al. 1983). A dose letal das folhas de *P. juruana* foi estabelecida em 2,0g/kg e de *P. grandiflora* entre 1,0 e 2,0 g/kg (Peixoto et al. 2011). Para coelhos, a dose letal das folhas de *P. barraensis* e *P. longiflora* foi de 2g/kg (Carvalho et al. 2016). Assumindo-se que as concentrações de MFA são similares em *Palicourea* spp., é presumível que as doses letais e o quadro clínico-patológico sejam similares. Portanto, são potencialmente tóxicas se as folhas e frutos forem consumidos por animais de fazenda.

Plantas do Gênero *Amorimia* e *Niedenzuella*

Dentre as Malpighiaceae, são importantes as intoxicações por *A. amazonica*, *A. exotropicalis*, *A. pubiflora*, *A. rigida* e *A. septentrionalis* (Duarte et al. 2013). No gênero *Niedenzuella* são importantes as intoxicações por *N. stannea*, *N. multiglandulosa* e *N. acutifolia*. É importante ressaltar que várias espécies anteriormente classificadas como *Mascagnia* foram reclassificadas como *Amorimia* (Anderson 2006) e que várias espécies anteriormente classificadas como *Tetrapteryx* foram reclassificadas como *Niedenzuella* (Davis & Anderson 2010). As informações sobre as intoxicações por *N. multiglandulosa* e *N. acutifolia* (anteriormente denominadas *Tetrapteryx multiglandulosa* e *Tetrapteryx acutifolia*) estão apresentadas entre as plantas que provocam fibrose cardíaca, pois, apesar de conterem MFA como princípio tóxico, raramente provocam doença com evolução superaguda.

A. amazonica ocorre nas florestas de Igapó da Região Amazônica nos estados do Acre, Amazonas e Rondônia (Schons et al. 2011, Duarte et al. 2013, Mamede 2015). Nos Estados de Rondônia e Mato Grosso é responsável por surtos de mortes súbitas associadas ao exercício em bovinos e ovinos no Vale do Anari. As intoxicações ocorrem durante todo o ano, porém são mais frequentes no início do período chuvoso quando há pouca disponibilidade de forragens e *A. amazonica* está brotando (Schons et al. 2011).

A. exotropicalis ocorre em locais sombreados na Mata Atlântica do Sudeste (São Paulo) e Sul (Paraná, Rio Grande do Sul e Santa Catarina). O primeiro surto de intoxicação em bovinos foi descrito no Estado de Santa Catarina (Gava et al. 1998) e mais recentemente nas regiões metropolitanas de Porto Alegre, Serra Gaúcha e microrregião de Vacaria, Rio Grande do Sul (Parvarini et al. 2011, Bandinelli et al. 2014). As intoxicações ocorrem durante todo o ano, porém, com maior concentração de casos entre os meses de maio e agosto, período em que há escassez de alimentos no Sul do Brasil. Desta forma, os bovinos podem invadir áreas de matas ou capões à procura de alimento. Bovinos também podem se intoxicar quando adentram nas matas à procura de abrigo das chuvas e ventos frios que também se concentram nessa época (Parvarini et al. 2011).

A. pubiflora tem ocorrência registrada no Cerrado da região Centro-Oeste (Goiás, Mato Grosso do Sul e Mato Grosso) e na mata Atlântica da região Sudeste (Minas Gerais e São Paulo). Porém, surtos de intoxicação em bovinos só foram registrados em Mato Grosso e Mato Grosso do Sul. Nas regiões de sua ocorrência, *A. pubiflora* é uma das plantas tóxicas mais importantes, chegando a ser um fator limitante para expansão pecuária devido à ocorrência de mortes súbitas, com registros de mortalidade próximos a 50% (Becker et al. 2013). Em Mato Grosso do Sul, *A. pubiflora* foi responsável por vários surtos de mortes súbitas em diferentes meses do ano, mas os casos predominaram no período chuvoso com morbidade de até 3,5% e a taxa de letalidade de 100% (Lemos et al. 2011). Em Mato Grosso, as mortes de bovinos ocorrem mesmo com disponibilidade de forragem, no entanto é frequentemente relatado que as mortes se concentram principalmente no final do período da seca e início do período chuvoso (Becker et al. 2013).

A. rigida têm sua ocorrência registrada na Bahia, Espírito Santo, Minas Gerais e Rio de Janeiro; seu habitat são as áreas de caatinga e da mata atlântica (Mamede 2015) e, segundo Tokarnia et al. (1985a) ocorre nos lugares mais baixos das pastagens, pés-de-serra e beiras de rios. É possível que *A. rigida* ocorra em outros Estados do Nordeste. Porém, nos surtos mais recentes de intoxicações relatados nessa região, a espécie responsável foi *A. septentrionalis* (Vasconcelos et al. 2008, Albuquerque et al. 2014). Intoxicações por *A. rigida* ocorrem principalmente na espécie bovina (Tokarnia et al. 1961, 1994, Medeiros et al. 2002, Silva et al. 2006, Vasconcelos et al. 2008b). Em caprinos e ovinos são menos frequentes (Oliveira et al. 1978, Pacífico da Silva et al. 2008, Lago et al. 2009). A intoxicação por *A. rigida* ocorre principalmente no início do período chuvoso, quando em brotação e as outras plantas ainda não cresceram. A brotação também pode ocorrer após queimadas, período este também considerado como o de maior número de casos de intoxicações (Borboleta 2010, Tokarnia et al. 2012).

A. septentrionalis ocorre sobre afloramentos rochosos da caatinga nos estados de Alagoas, Ceará, Paraíba, Pernambuco e Rio Grande do Norte (Mamede 2015). As intoxicações têm sido descritas principalmente no Estado da Paraíba e em Pernambuco. É uma das principais plantas tóxicas para bovinos da região do Médio Capibaribe (Albuquerque et al. 2014). A doença ocorre principalmente no início do período chuvoso, quando a planta brota antes que outras forrageiras ou após o final desse período, quando algumas forrageiras secam e *A. septentrionalis* permanece verde (Vasconcelos et al. 2008a).

N. stannea tem ocorrência confirmada nas regiões Centro-Oeste (Mato Grosso e Mato Grosso do Sul) e Norte (Acre, Amazonas, Amapá, Pará, Rondônia, Tocantins) e ocorre tanto na floresta Amazônica quanto no Pantanal. Até o momento, só existem históricos de intoxicações em bovinos na região do Araguaia, Mato Grosso. Os surtos ocorrem principalmente durante a estação seca, entre junho e agosto, quando a planta está em brotação. A toxicidade da planta foi demonstrada em bovinos e ovinos pela administração de folhas jovens (Caldeira et al. 2016, Arruda et al. 2017). A evolução da intoxicação é aguda ou hiperaguda, dependendo da quantidade de planta ingerida. Experimentalmente em bovinos, doses de 15 g/kg produziram sinais clínicos seguidos de recuperação. A menor dose que provocou a morte de bovinos foi 20 g/kg (Arruda et al. 2017).

A concentração de MFA em *A. amazonica*, *A. exotropa*, *A. pubiflora*, *A. rigida* e *A. septentrionalis* foram determinadas em amostras de herbário, com concentrações nas folhas de 0,0007%, 0,02%, 0,06%, 0,002% e 0,002% respectivamente. Porém, nessas espécies sabe-se que existe variação da quantidade de MFA tanto nas folhas quanto nas flores, caules e sementes (Lee et al. 2012). Experimentalmente, sinais clínicos de intoxicação foram observados com doses únicas entre 3,0 e 6,0 g/Kg das folhas de *A. amazonica*. Doses únicas entre 7,5-10g/kg de folhas frescas de *A. exotropa* causaram intoxicação e morte de bovinos (Gava et al. 1998) e doses entre 5-20 g/kg das folhas de *A. pubiflora* também foram capazes de causar sinais clínicos de intoxicação em bovinos. Devido à significativa variação da toxidez de *A. rigida* para bovinos, não se determinou a dose letal para essa espécie (Tokarnia et al. 2012). Porém, em coelhos, a dose letal foi de 4g/kg das folhas dessecadas e 0,25 g/kg dos frutos dessecados (Tokarnia et al. 1987). Na reprodução experimental da intoxicação por *A. septentrionalis* em caprinos e ovinos, doses únicas de 10 e 20g/kg foram letais. Já animais que receberam a dose de 5g/kg apresentaram sinais discretos e se recuperaram da intoxicação (Vasconcelos et al. 2008a).

As concentrações de MFA foram altamente variáveis entre as diferentes partes de *N. stannea*. As concentrações foram maiores nas sementes (0,06%), seguidas de frutos (0,0008 a 0,02%), flores (0,0003 a 0,006%) e folhas (0,0003%). Experimentalmente em bovinos, doses de 15 g/kg provocaram apenas sinais clínicos com consequente recuperação dos animais. Doses entre 20-30 g/kg provocaram sinais clínicos e morte (Arruda et al. 2017).

Plantas do Gênero *Tanaecium* e *Fridericia*

Dentre as Bignoniaceae, são importantes as intoxicações por *Tanaecium bilabiatum* (anteriormente denominada *Arrabidea bilabiata*) e *Fridericia elegans* (anteriormente denominada *Pseudocalymma elegans*) (Lima et al. 2016, Santos-Barbosa et al. 2017). *T. bilabiatum* tem ampla ocorrência registrada no país e pode ser encontrada na floresta amazônica, caatinga, cerrado, mata atlântica, pampa e pantanal (Lohmann & Taylor 2014). Na Bacia Amazônica, essa planta é responsável por numerosas mortes de bovinos que ocorrem em extensas regiões de várzea e segundo Tokarnia et al. (2012), depois de *P. marcgravii*, é a principal planta tóxica da região Amazônica para bovinos.

No Estado de Roraima, surtos de intoxicações em bovinos com quadro clínico de mortes súbitas são atribuídos à *Fridericia japurensis* (anteriormente denominada *Arrabidea japurensis*) (Tokarnia & Dobereiner, 1981a). No entanto, recentemente descobriu-se que a identificação de *F. japurensis* a partir de

amostras de plantas coletadas em fazendas dessa região estava incorreta. Também se verificou que não existe MFA em *F. japurensis*, tanto em amostras coletadas em fazendas com casos confirmados de mortes súbitas, quanto em amostras de herbário. Na verdade, a planta responsável por surtos de mortes súbitas de bovinos no Estado de Roraima é também *T. bilabiatum* (Lima et al. 2016).

Fridericia elegans tem seu registro confirmado apenas no Rio de Janeiro, onde cresce no bioma Mata Atlântica, especificamente nas costas dos morros de florestas caducifólia e ombrifólia (Lohmann 2015). Sabe-se de sua ocorrência nos municípios de São Miguel Pereira, Pacarambi, Saquarema, Rio Bonito e Campo Grande (Tokarnia et al. 2012). Sob condições naturais, a intoxicação por esta planta tem sido observada em bovinos (Helayel et al. 2009) e há histórico de intoxicação em equinos. Experimentalmente podem ser intoxicados bovinos, equinos, coelhos, caprinos e ovinos (Tokarnia et al. 1993, Consorte et al. 1994, Helayel et al. 2009, Tokarnia et al. 2012).

A concentração de MFA nas folhas de *T. bilabiatum* variou significativamente de acordo com os locais de coleta, sendo determinada entre 0,0001% e 0,039% (Lima et al. 2016) e experimentalmente em coelhos, a menor dose que causou morte foi de 0,5g/kg com a brotação coletada na época da seca. Já com as folhas maduras, a menor dose que causou a morte dos coelhos foi de 4,0g/kg (Jabour et al. 2006). Para bovinos, 1,25 g/kg das folhas frescas causaram sinais graves de intoxicação, enquanto 2,5g/kg provocaram a morte (Döbereiner et al. 1983). A concentração de MFA em *F. elegans* não foi determinada. A administração, por via oral, de doses entre 0,5 e 1g/kg da brotação da planta causou sinais clínicos de intoxicação e morte de bovinos, enquanto a dose de 0,25g/kg foi capaz de causar apenas sinais clínicos, mas não levou a morte (Helayel et al. 2009).

Sinais clínicos, lesões macro e microscópicas associadas às intoxicações por plantas que contém MFA.

O MFA é altamente tóxico para todas as espécies de mamíferos, incluindo humanos. No entanto, seus efeitos são muito variáveis em função da espécie intoxicada, da sensibilidade individual e dose ingerida (Humphreys 1988, McIlroy 1981, Tokarnia et al. 2012). Porém, em ruminantes o quadro clínico consiste principalmente em intoxicações com evolução hiperaguda. O início dos sinais clínicos se dá poucas horas após a ingestão da dose tóxica e o exercício físico ou movimentação pode precipitar ou causar os sinais clínicos (entre 4-30 horas) (Tokarnia et al. 2012). Os sinais clínicos da intoxicação em bovinos, búfalos, caprinos e ovinos consistem em anorexia, apatia, letargia, micções frequentes, decúbito esternal prolongado, pulso venoso positivo, taquicardia, taquipneia, dispneia, instabilidade, tremores musculares, quedas e durante a fase agônica apresentam decúbito lateral, movimentos de pedalagem, opistótono, vocalizações e morte. Também podem estar presentes sinais clínicos decorrentes do decúbito prolongado, tais como diminuição dos movimentos ruminais, algumas vezes atonia, leve timpanismo e fezes ressecadas (Helayel et al. 2009). Esses sinais clínicos podem variar nas intoxicações, tendo em vista que a quantidade de MFA é significativamente variável nas espécies descritas neste trabalho.

Os achados de necropsia são ausentes na maioria dos casos de intoxicação por plantas que contém MFA em ruminantes. Porém, lesões inespecíficas tais como hemorragias petequiais no epicárdio, endocárdio e músculos papilares podem ser observadas e são geralmente decorrentes da fase agônica de morte. Outros achados consistem em hidropericárdio, edema e congestão pulmonar, palidez dos rins, congestão de grandes vasos e da mucosa do intestino delgado. Os achados histológicos são escassos, ou quando presentes são condizentes com alterações degenerativas ou circulatórias, tais como degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais renais, principalmente dos túbulos contorcidos distais com evidente picnose nuclear. Na intoxicação por *P. aeneofusca* descreveram-se lesões inespecíficas no coração, tais como áreas difusas de hemorragia, edema das células de fibras de Purkinje e necrose coagulativa de fibras miocárdicas, com fibras em cariólise ou picose, aumento da eosinofilia citoplasmática e perda das estriações transversais. Nos miocardiócitos podem ser observados vacúolos intranucleares discretos com marginalização da cromatina e nos espaços intersticiais pode haver edema discreto, depósitos de fibrina e infiltração de células mononucleares (Brito et al. 2016, Arruda et al. 2017). Possivelmente essas lesões também podem ser encontradas em outras intoxicações por plantas que contêm MFA.

Na intoxicação por *Amorimia* spp. em ruminantes, o quadro clínico e as lesões macro e microscópicas também são típicas de insuficiência cardíaca aguda. Porém, adicionalmente, podem incluir coágulos no interior do ventrículo esquerdo, congestão hepática e do trato gastrointestinal (Tokarnia et al. 1961, 1994, Paraguassu 1983, Pacífico da Silva et al. 2008, Vasconcelos et al. 2008b, Pavarini et al. 2011). Como as concentrações de MFA são menores em *Amorimia* spp., a letalidade é relativamente mais baixa do que a letalidade de *Palicourea* spp. (Medeiros et al. 2002). Em alguns casos, como nas intoxicações por *A.*

exotropa, *A. amazonica* e *A. septentrionalis*, a evolução pode ser subaguda e, dessa forma, o coração pode exibir aspecto globular com áreas esbranquiçadas no miocárdio, além de áreas focais vermelhas entremeadas por áreas brancacentas na musculatura papilar esquerda (Soares et al. 2012, Bandinelli et al. 2014, Brito et al. 2016). Sendo assim, pode haver necrose de coagulação com infiltrado inflamatório composto por macrófagos, linfócitos, neutrófilos degenerados, além de tecido conjuntivo (fibrose) e debris necróticos (Bandinelli et al. 2014, Brito et al. 2016).

Diagnóstico, tratamento e medidas preventivas ou de controle

Para o diagnóstico é fundamental o conhecimento das plantas que contém MFA que ocorrem em cada região. A presença dessas plantas associadas ao histórico de que os ruminantes morrem ou adoecem ao serem movimentados sugerem o diagnóstico de intoxicação. A lesão microscópica dos rins, quando presente, é de grande valor diagnóstico. A presença de fibrose cardíaca também é de valor diagnóstico para os casos de intoxicação subaguda por *Amorimia* spp. (Tokarnia et al. 2012). Recentemente foi demonstrado que o MFA pode ser detectado no soro sanguíneo de animais que foram intoxicados por plantas que contém esse composto. Porém esse método ainda não está disponível na rotina médico- veterinária (Santos-Barbosa et al. 2017).

Não existe tratamento para as intoxicações por plantas que contém MFA. O controle das intoxicações é difícil, especialmente em fazendas muito extensas. Nesses casos, a utilização de cercas ou a remoção manual das plantas não são medidas eficazes. A utilização de herbicidas é dispendiosa e só é eficaz em pequenas áreas, as quais também podem ser cercadas (Riet-Correia & Medeiros 2001).

A utilização de doses entre 2,0 e 3,0 g/kg de acetamida pode ser eficaz para a prevenção da intoxicação, uma vez que esse composto apresenta efeito protetor contra o MFA. Em um estudo realizado no Brasil, o tratamento prévio com acetamida evitou o aparecimento de sinais clínicos e o óbito de ovinos e caprinos intoxicados por *F. elegans* (Helayel et al. 2011). No entanto, a eficácia da acetamida depende de diversos fatores, como a toxidez da planta em questão, tempo decorrido entre a intoxicação e fornecimento do antídoto e doses de acetamida administradas (Egyed & Schultz 1986).

Em bovinos foi induzida experimentalmente aversão alimentar condicionada em condições de campo, administrando-se cloreto de lítio após a ingestão de *P. aeneofusca*. Nessa espécie, o efeito aversivo perdurou por 12 meses, mostrando-se um método eficaz (Brito et al. 2016). Em ovinos (Pacífico da Silva et al. 2010) e caprinos (Barbosa et al. 2008) a mesma técnica foi utilizada para prevenir a intoxicação por *A. septentrionalis* com resultados satisfatórios em condições experimentais. Também foi comprovado que a administração de doses não tóxicas repetidas de folhas de *A. septentrionalis* induz resistência à intoxicação por essa planta e que essa resistência pode ser transmitida de animais resistentes para animais susceptíveis pela transfaunação de líquido ruminal (Duarte 2012). A mesma técnica foi utilizada com sucesso contra a intoxicação por *A. pubiflora* (Becker et al. 2016).

Em outro estudo, a inoculação intraruminal de bactérias degradadoras de MFA foi recentemente utilizada com sucesso para a prevenção da intoxicação por *A. septentrionalis* em que a administração intraruminal contínua de *Ralstonia* sp. e *Burkholderia* sp. proporcionou proteção completa em caprinos (Da Silva et al. 2016). Entratanto, esses métodos não estão disponíveis comercialmente. Em fazendas onde a intoxicação é frequente, um método eficaz pode ser deixar os animais sem movimentação, em áreas em que não existem as plantas, por um período de 7 a 15 dias (Tokarnia et al. 2012).

Plantas que provocam fibrose cardíaca

Nesse grupo existem três espécies de plantas tóxicas pertencentes à duas famílias: Malpighiaceae (*Niedenzuella multiglandulosa* - anteriormente denominada *Tetrapteryx multiglandulosa* - e *Niedenzuella acutifolia* - anteriormente *Tetrapteryx acutifolia*) (Anderson 2006) e Fabaceae (*Ateleia gazioveana*) e por produzirem intoxicações bastante semelhantes em relação aos quadros clínicos e patológicos, serão apresentadas em conjunto. De uma forma geral, as intoxicações por esse grupo de plantas apresentam evolução subaguda à crônica e cursam com alterações degenerativas e fibrose cardíaca.

N. multiglandulosa tem ocorrência registrada nos Estados da Bahia, Goiás, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo e Paraná. *N. acutifolia* tem ocorrência registrada no Acre, Amazonas, Mato Grosso, Goiás, Tocantins, Maranhão, Pernambuco, Bahia, Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná e Santa Catarina, podendo ocorrer no cerrado, mata atlântica e floresta amazônica (Mamede 2015). Os casos de intoxicação por *N. multiglandulosa* foram registrados no Rio de Janeiro, São Paulo e Mato Grosso do Sul. Os casos de intoxicação por *N. acutifolia* foram constatados em

diversos municípios dos estados do Rio de Janeiro, São Paulo, Minas Gerais e Espírito Santo. As intoxicações ocorrem durante todo o ano e a morbidade varia de 6 a 28%, com letalidade próxima a 100% (Tokarnia et al. 1989, Riet-Correa et al. 2001).

As intoxicações naturais ocorrem somente em bovinos e, diferentemente das intoxicações por *N. stannea*, as intoxicações por *N. multiglandulosa* e *N. acutifolia* tem evolução subaguda à crônica (Carvalho et al. 2006). A doença foi reproduzida experimentalmente em bovinos por ingestão dos brotos frescos nas doses de 5g/kg durante 60 dias, 10 g/kg durante 13 a 41 dias e 20 g/kg durante 10 dias. Em um experimento com bovinos, doses únicas de 100 g/kg não provocaram morte súbita. Constataram-se apenas sinais clínicos discretos (Tokarnia et al. 1989). Experimentalmente a intoxicação também foi reproduzida em ovinos (Cardinal et al. 2010).

Ateleia glazioveana, árvore com cerca de 5-15 metros de altura e 20-30 cm de diâmetro, ocorre na Mata Atlântica, nas florestas estacionais semidecíduais e em florestas ombrófilas, principalmente nos Estados do Paraná, Rio Grande do Sul e Santa Catarina. Mas também possui ocorrência registrada nos Estados do Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo, Mato Grosso do Sul e Rio Grande do Norte (Mansano et al. 2015). Sob condições naturais, surtos de intoxicações foram descritos principalmente em bovinos no Oeste de Santa Catarina e Noroeste, Centro-Norte e Planalto Médio do Rio Grande do Sul (Gava et al. 2001, Rissi et al. 2007). Intoxicações em ovinos também podem ocorrer (Gava et al. 2003).

As intoxicações em bovinos geralmente estão associadas ao período de escassez de alimentos, principalmente quando ocorre seca no outono ou em invernos mais rigorosos. A maior maturação das folhas que ocorre no outono e a maior produção de sementes são fatores importantes para a ocorrência da doença, pois nesses casos a planta apresenta maior toxicidade (Gava et al. 2001). A intoxicação por *A. glazioveana* foi reproduzida experimentalmente em bovinos que consumiram entre 40 e 50g/kg das folhas verdes uma única vez. Lesões cardíacas crônicas foram reproduzidas experimentalmente em bovinos, com doses fracionadas de 2,5, 5,0 e 7,5g/kg por longo período e com dose inicial de 1g/kg, acrescida de 1g/kg/dia até atingir 15 g/kg, num total de 120g/kg (Gava et al. 2001). Em ovinos, doses fracionadas totalizando 60 ou 80g/kg até 125g/kg das folhas de *A. glazioveana* causaram lesões cardíacas. (Stigger et al. 2001, Raffi et al. 2006, Almeida et al. 2008).

O princípio tóxico de *A. glazioveana* é desconhecido. Porém, as lesões cardíacas observadas nessa intoxicação são semelhantes às observadas nas intoxicações por plantas da família Rubiaceae do Sul da África, que contêm como toxina uma substância do grupo das poliaminas denominada pavetamina, (García y Santos et al. 2004, Riet-Correa et al. 2005). Mais recentemente demonstrou-se que uma isoflavona extraída das folhas de *A. glazioveana*, denominada glaziovina A, apresenta efeito citotóxico por inibir a polimerização de microtúbulos (Hayakawa et al. 2016). Porém, ainda não foram realizados experimentos para determinar se essa substância é responsável pelas lesões cardíacas presentes em bovinos intoxicados por *A. glazioveana*.

N. multiglandulosa e *N. acutifolia* apresentam MFA como princípio ativo. Porém, as concentrações dessa toxina não foram publicadas, pois a detecção foi realizada em espécimes de herbário (Santos-Barbosa et al. 2017). Tendo em vista que as intoxicações apresentam evolução subaguda a crônica, é possível que a quantidade de MFA nessas espécies seja significativamente menor do que em *Palicourea* spp. ou que haja interação com outras substâncias tóxicas, possivelmente toxinas do grupo das poliaminas, similar ao que se sugere como princípio tóxico da *Ateleia glazioveana* (García y Santos et al. 2004, Riet-Correa et al. 2005).

Sinais clínicos, lesões macro e microscópicas associadas às intoxicações por plantas que provocam fibrose cardíaca

Diferentemente das outras intoxicações por plantas que contém MFA, as intoxicações por *N. multiglandulosa* e *N. acutifolia* cursam sinais clínicos relacionados à insuficiência cardíaca congestiva, cujos principais sinais clínicos são edemas subcutâneos nos locais de declive como edema de barbeta e edema esternal ("peito inchado"), ingurgitamento e pulso venoso positivo da jugular, arritmia cardíaca, dispnéia, letargia, anorexia, fraqueza, dificuldade de locomoção, tremores musculares e fezes ressequidas (Carvalho et al. 2006, Tokarnia 2012). Nesses casos são observadas lesões cardíacas que consistem em áreas claras que podem ser vistas no epicárdio, manchas e feixes esbranquiçados, muito nítidos, ocupando áreas extensas do miocárdio, que às vezes está endurecido. Há alterações secundárias como edemas e derrames serosos em cavidades. O fígado apresenta, em quase todos os casos, alterações que consistem em aumento do padrão lobular e às vezes está mais firme do que o normal. Os principais achados histológicos restringem-se ao coração e fígado, sendo observados cardiomiócitos com aumento de volume e número de núcleos, picnose, citoplasma tumefeito e eosinofílico, áreas multifocais de fibrose, às vezes, circundada por extensas áreas

focais de necrose massiva no coração e, no fígado, observa-se congestão, tumefação, vacuolização e lise de hepatócitos, fibrose periportal e centrolobular (Tokarnia et al. 2012, Carvalho et al. 2009, Caldas et al. 2011).

Bovinos intoxicados por *A. glazioveana* podem apresentar três diferentes manifestações, com sinais cardíacos, neurológicos ou reprodutivos (García et al. 2004, Raffi et al. 2006). Esses sinais podem ocorrer separadamente ou em conjunto dentro de um mesmo surto (Gava et al. 2001, Gava & Barros 2001). Os sinais clínicos mais comuns, para bovinos e ovinos intoxicados naturalmente ou experimentalmente incluem apatia, depressão, letargia, cegueira, andar lento e cambaleante, salivação, fezes secas, emagrecimento progressivo, decúbito frequente, podendo ocorrer mandíbula apoiada ao chão, ingurgitamento da jugular e leve edema na região esternal, taquicardia e taquipneia, relutância em mover-se, cabeça baixa, instabilidade dos membros pélvicos, movimentos de pedalagem e morte espontânea devido ao esforço (Gava et al. 2001; Stigger et al. 2001). O quadro clínico-patológico manifestado pelos bovinos intoxicados por *A. glazioveana* é semelhante ao produzido pela intoxicação por *N. multiglandulosa* e *N. acutifolia*. Essa planta, quando ingerida pelos bovinos em grande quantidade e por um curto período não causa lesões cardíacas significativas, mas, se ingerida em doses fracionadas por períodos mais longos, produz lesões cardíacas associadas a insuficiência cardíaca crônica com edemas de declive (Tokarnia et al. 1989b, Gava et al. 2001). No entanto, na intoxicação por *A. glazioveana*, dependendo da quantidade de planta ingerida, ocorre um quadro de letargia que não é descrito nas intoxicações por *N. multiglandulosa* e *N. acutifolia* (Gava et al. 2001).

Alterações macro e microscópicas causadas pela intoxicação por *A. glazioveana* variam de acordo com a manifestação clínica (cardíaca, neurológica ou reprodutiva). Lesões macroscópicas incluem áreas esbranquiçadas no miocárdio e o fígado com aspecto de noz-moscada. As alterações histológicas mais citadas são tumefação e necrose de miofibras cardíacas, fibrose intersticial no miocárdio, e degeneração esponjosa no encéfalo (Gava et al. 2001, Stigger et al. 2001, Raffi et al. 2006).

Diagnóstico, tratamento e medidas preventivas ou de controle

O diagnóstico das intoxicações por plantas que provocam fibrose cardíaca deve ser baseado nos dados epidemiológicos, em que há presença das plantas e histórico de seu consumo associados à presença do quadro clínico bastante característico de insuficiência cardíaca, com evidente edema de barbela, edema da região esternal e ingurgitamento de jugulares em bovinos adultos. Em bovinos jovens esses sinais clínicos são menos característicos.

No diagnóstico diferencial deve se levar em consideração outras doenças cardíacas de bovinos como a pericardite traumática e as endocardites (Gava et al. 2001) que podem ser confundidas clinicamente com a intoxicação crônica por plantas que provocam fibrose cardíaca. Porém, esses casos não ocorrem sob a forma de surtos, as lesões de necropsia são características e permitem o diagnóstico definitivo. Lesões cardíacas semelhantes também podem ser observadas nas intoxicações pelas sementes de *Senna occidentalis*, *Senna obtusifolia*, intoxicação por antibióticos ionóforos e deficiência de selênio (Nogueira et al. 2009, Carmo et al. 2011, Tokarnia et al. 2012, Carvalho et al. 2014). Nessas condições a musculatura esquelética também é afetada, o que não ocorre nas intoxicações por *A. glazioveana*, *N. multiglandulosa* e *N. acutifolia*. Outra enfermidade que ocorre em bovinos adultos na região da Serra Geral de Santa Catarina, chamada de “doença do peito inchado”, deve ser levada em consideração por apresentar quadro clínico similar às intoxicações por *A. glazioveana*, *N. multiglandulosa* e *N. acutifolia*. Porém, a lesão característica é uma intensa fibrose intersticial do miocárdio, não ocorrendo lesões degenerativo-necróticas.

Não se conhece tratamento eficaz para as intoxicações por plantas que provocam fibrose cardíaca. A profilaxia consiste na erradicação das plantas das áreas de pastagens. No caso de *A. glazioveana* a erradicação pode ser difícil porque o corte das árvores favorece a brotação, facilitando o acesso aos bovinos.

Plantas que contêm glicosídeos cardiotóxicos

As plantas tóxicas pertencentes a esta categoria, se caracterizam por apresentar em sua estrutura uma porção esteróide, os cardenolídeos (principalmente a oleandrina) ou bufadienolídeos (Kellerman et al. 1990). No Brasil, há relatos de intoxicação em ruminantes por *Nerium oleander* (Apocynaceae) e *Kalanchoe blossfeldiana* (Crassulaceae).

Nerium oleander é uma planta originária da Ásia e do Mediterrâneo (Knight & Walter 2001). É uma árvore arbustiva, que pode atingir 4 metros de altura e folhas com comprimento entre 10 e 22 centímetros (Zibbu & Batra 2010). Extremamente tóxica para animais e humanos devido à elevada quantidade de cardenolídeos ou glicosídeos cardiotóxicos, sobretudo a oleandrina, presentes em todas as partes de sua estrutura, como folhas, ramos, flores, raízes e seiva, frescas ou secas (Zibbu & Batra 2010). Os cardenolídeos

inibem a enzima Na⁺/K⁺ ATPase da membrana dos cardiomiócitos, promovendo redução do potássio e aumento do sódio intracelular, resultando no acúmulo de cálcio. Esses distúrbios eletrolíticos afetam a condutividade e contratilidade do coração (Soto-Blanco et al. 2006).

Vulgarmente conhecida como “espirradeira” (Armién et al. 1994), é cultivada como planta ornamental e apresenta flores de coloração branca, rosa e vermelha (Soto-Blanco et al. 2006). Estimou-se que a toxicidade da planta variava de acordo com a cor da flor, sendo a vermelha mais tóxica que a branca (Karawya et al. 1973). No entanto, segundo Pedroza et al. (2015) as concentrações de oleandrina nas folhas foram de 6,20±4,08mg g⁻¹, 4,16±3,44mg g⁻¹ e 4,31±1,99mg g⁻¹ para as flores branca, rosa clara e vermelha, respectivamente. Apesar de nenhuma poder ser considerada atóxica, estes valores mostraram que não há diferença estatística significativa no teor tóxico entre as variedades de cores.

A planta não é endêmica do Brasil e possui ocorrência confirmada nos estados de Tocantins, Alagoas, Bahia, Ceará, Maranhão, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte, Sergipe, Distrito Federal, Goiás, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso, Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Rio Grande do Sul e Santa Catarina (Koch et al. 2015). Apesar de não ser comum em animais de interesse pecuário, a vasta distribuição da *N. oleander* no Brasil tem predisposto a manifestação de novos casos (Pedroso et al. 2009). Intoxicações espontâneas por essa planta já foram descritas em bovinos (Soto-Blanco et al. 2006, Pedroso et al. 2009), ovinos e caprinos (Kozikowski et al. 2009), ocorrendo quando a planta ou seus galhos são cortados e deixados ao alcance dos animais (Riet-Correa & Méndez 2007). Experimentalmente, em bovinos, as quantidades de 0,5 e 1,0g/Kg de folhas de *N. oleander* desencadearam sinais clínicos e morte (Pedroso et al. 2009). De acordo com Soto-Blanco et al. (2006), a dose letal para esta espécie seria de 0,005% do peso corporal do animal de folhas secas. Em ovinos, a dose letal foi estimada entre 0,5 e 1g/Kg de peso corporal de folhas verdes (Armién et al. 1994).

Kalanchoe blossfeldiana é uma planta ornamental, pertencente à família Crassulaceae, conhecida popularmente como “folha da fortuna”, “folha da costa” e “fortuninha” (Soares et al. 2015). É uma suculenta de aproximadamente 45cm de altura e com hábito perene. As folhas são de cor verde escura, opostas e têm aspecto elíptico e espatulado. Suas flores têm longa duração e cores que variam de branco a amarelo e tons de vermelho, e florescem no fim do inverno e início da primavera (Costa 2011). Apresentam pequeno risco para a pecuária, pois não são comumente encontradas nas pastagens, porém, há relatos de intoxicação em bovinos no agreste de Pernambuco (Ribeiro et al. 2016).

Contêm bufadienólidos (glicosídeos cardiotoxicos), que se localizam em todas as partes da planta, embora a toxicidade ocorra principalmente a partir de flores, e prejudicam o funcionamento do coração (MILEWSKI; KHAN 2006, Costa 2011). Segundo RIBEIRO et al. (2016), a dose letal das flores e das folhas de *Kalanchoe* spp. para bovinos foi estimada em 7g/kg e 40g/kg, respectivamente.

Sinais clínicos, lesões macro e microscópicas associadas às intoxicações por plantas que contêm glicosídeos cardiotoxicos

A oleandrina presente na *N. oleander* é rapidamente absorvida quando administrada por via oral, onde chega ao coração e causa dano imediato nas células cardíacas (Leániz et al. 2013, Soto-Blanco et al. 2006), sendo então definidos como cronotrópicos negativos e inotrópicos positivos. Ou seja, causam diminuição da frequência e aumento da força de contração do músculo cardíaco (Prabha et al. 2015).

Os talos da *N. oleander* contêm aminoácidos como arginina, alanina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutâmico, glicina, histidina, leucina, isoleucina, lisina, fenilalanina, prolina, serina, renina, triptofano, tirosina e valina (Zibbu & Batra 2010), além de outros compostos como carboidratos, colesterol, proteína, aminoácidos, alcalóides, flavonóides, taninos, saponina, glicosídeos cardiotoxicos, terpenóides, etanol e clorofórmio (Santhi et al. 2011), causando assim indução de mal-estar em mamíferos (Phabha et al. 2015).

Sinais clínicos são observados entre 1 e 24 horas após a ingestão (Baskin et al. 2007), apresentando-se como uma variedade de arritmias cardíacas e bloqueio cardíaco devido aos glicosídeos cardíacos (Knight & Walter 2001), assim como andar cambaleante, polidipsia, desidratação, sialorreia, micção frequente, ranger de dentes, tremores musculares generalizados, aumento da frequência respiratória, dificuldade de locomoção, regurgitação de conteúdo ruminal, relutância em caminhar, queda brusca do animal ao chão, decúbito lateral, movimentos de pedalagem, vocalização, intensa taquicardia, mugidos, vômito, diarreia (às vezes sanguinolenta), ataxia, extremidades frias, dispneia, paralisia, coma e morte (Assis 2010, Pedroso et al. 2009, Baskin et al. 2007). Há também efeitos diuréticos na toxicidade por essa planta, que estão ligados diretamente aos efeitos dos glicosídeos nos túbulos renais, especialmente nos

estágios iniciais do envenenamento, resultando em elevação do fluxo sanguíneo renal e aumento da filtração glomerular e da diurese (Adams 1995). Também pode ser encontrado hidrotórax, hidropericárdio e ascite.

As lesões macroscópicas em uma intoxicação por *N. oleander* não são muito específicas (Leániz et al. 2013), relatando-se congestão de mucosas (ocular, bucal e vulvar) e presença de petéquias no tecido subcutâneo, nas regiões submandibular, cervical e abdominal, nos músculos intercostais, no omento, na serosa do rúmen, na pleura parietal e no epicárdio. Na mucosa da traqueia pode ser visto hemorragias focais, com espuma na sua porção final e brônquios, com pulmão apresentando-se congesto e com edema. No abomaso, retículo e rúmen observavam-se áreas focais na superfície da mucosa com coloração avermelhada (sufusões), que se estendem para a porção inicial do intestino delgado. Pode ser visualizada uma superfície renal amarelo-pálido, com petéquias na região medular e o fígado vermelho-escuro. No coração observaram-se múltiplas hemorragias, sufusões no saco pericárdico e no endocárdio, com petéquias, equimoses e coágulos especialmente no átrio e ventrículo esquerdo, áreas levemente pálidas no septo interventricular e em algumas porções do miocárdio dos ventrículos (Di Paolo et al. 2010, Pedroso et al. 2009, Assis et al. 2010).

Ao exame microscópico nota-se achados em diferentes estruturas, como o miocárdio, com hemorragias subendoteliais locais e difusas, com infiltração de células mononucleadas no endocárdio, nos músculos papilares dos ventrículos direito e esquerdo, áreas extensas e multifocais de degeneração e necrose hialina, picnose, aumento da eosinofilia e vacuolização nas fibras musculares, com infiltrado inflamatório mononuclear associado, hemorragia e aumento de tamanho, além de serem observados também tumefação, vacúolos citoplasmáticos perinucleares e entre as miofibras, material eosinofílico frouxo, podendo haver áreas com material proteináceo no interstício e hemorragia subendocárdica (Di Paolo et al. 2010, Pedroso et al. 2009). No fígado pode haver áreas focais de degeneração e necrose de hepatócitos, com hemorragia, congestão difusa acentuada, células inflamatórias no parênquima e morte individual de hepatócitos e, no baço, infiltrado linfocitário nos folículos e hemossiderina no interior de macrófagos (Assis et al. 2010, Pedroso et al. 2009, Di Paolo et al. 2010). O tecido renal pode apresentar congestão severa e extensa necrose nas células epiteliais dos túbulos distais e proximais, além de hemorragia e frequente pigmento de hemossiderina no citoplasma de túbulos renais (Aslani et al. 2007, Di Paolo et al. 2010).

Os sinais clínicos da intoxicação por *Kalanchoe blossfeldiana* surgem algumas horas após a ingestão da planta e incluem sialorreia, depressão, taquicardia, arritmia, ataxia, taquipneia, diarreia e enterite necrótica hemorrágica (Reppas 1995). Em estudo recente, Ribeiro et al. (2016) descreveu os seguintes aspectos em um caso de intoxicação espontânea que acometeu 17 bovinos: os sinais clínicos observados consistiram em anorexia, inquietação, mucosas conjuntivais e vasos episclerais congestos, desidratação, mufla nasal ressecado, taquipneia, taquicardia, atonia ruminal, diarreia hemorrágica, prostração e decúbito lateral permanente seguido de morte. À necropsia havia hemorragias petequiais e equimoses nas aurículas, epicárdio e músculos papilares. O fígado estava aumentado de volume, congesto e vesícula biliar apresentava-se distendida. O intestino delgado apresentava áreas de congestão severa e de hemorragias petequiais nas serosas. A mucosa intestinal apresentava conteúdo hemorrágico, por vezes contendo coágulos. Microscopicamente havia áreas focais de degeneração e necrose de hepatócitos e no miocárdio havia áreas extensas e multifocais de degeneração e necrose de fibras musculares. Na submucosa do intestino delgado havia edema, presença de infiltrado inflamatório mononuclear e macrófagos contendo pigmento acastanhado; já na mucosa foi observado hemorragia, diminuição da altura das vilosidades e necrose do epitélio, que estava associada à presença de infiltrado inflamatório de polimorfonucleares. Na aurícula as principais lesões consistiram em edema intersticial, infiltrado inflamatório, hemorragia e necrose de coagulação de fibras musculares. A evolução do quadro clínico durou uma média de 4 a 5 dias.

Os glicosídeos de *Kalanchoe* spp. também podem afetar diretamente o trato digestório causando enterite hemorrágica, dor abdominal e diarreia, como descrito por Reppas (1995). Esses sinais aparecem principalmente nos estágios iniciais da doença, que progridem para colapso cardíaco em aproximadamente 12 à 24h (Ribeiro et al. 2016).

Diagnóstico, tratamento e medidas preventivas ou de controle

O diagnóstico de intoxicação por *K. blossfeldiana* e *N. oleander* é baseado no histórico de consumo das plantas pelos animais, na epidemiologia, sinais clínicos, lesões macroscópicas e achados histológicos compatíveis com intoxicações por plantas que contém glicosídeos cardiotoxícos.

Não existe tratamento para a intoxicação por *K. blossfeldiana* e *N. oleander* em ruminantes. O tratamento deve ser sintomático e de suporte (Smith 2004).

REFERÊNCIAS

- Adams H.R. 1995. Digitalis and vasodilator drugs. In: Adams, H.R. (Ed.), *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, seventh ed. Iowa State University Press, Ames, pp. 455-463.
- Albuquerque S.S., Brito L.B., Tavares R.M., Rocha B.P., Andrade M.L., Mendonça F.S. 2013. Mortes súbitas em caprinos associadas à intoxicação por *palicourea aeneofusca* (Rubiaceae) no Agreste de Pernambuco. *Archives of Veterinary Science*, 18(3).
- Albuquerque S.S., Rocha B.P., Almeida V.M., Oliveira J.S., Riet-Correa F., Lee S.T., Neto J.E., Mendonça F.S. 2014. Cardiac fibrosis associated to the poisoning by *Amorimia septentrionalis* in cattle. *Pesq. Vet. Bras.*, 34(5), 433-437.
- Almeida M.B., Priebe A.P.S., Riet-Correa B., Riet-Correa G., Fiss L., Raffi M.B., Schild A.L. 2008. Evolução e Reversibilidade das Lesões Neurológicas e Cardíacas em Ovinos Intoxicados Experimentalmente por *Ateleia glazioviana* e *Tetrapteryx multiglandulosa*. *Pesq. Vet. Bras.* 28(3):129-134.
- Anderson W.R. 2006. Eight segregates from the neotropical genus *Mascagnia* (Malpighiaceae). *Novon*, v. 16, n. 2, p. 168-204.
- Armién AG, Peixoto PV, Barbosa JD, Tokarnia CH (1994). Intoxicação experimental por *Nerium oleander* (Apocinaceae) em ovinos. *Pesq Vet Bras*; 14: 85-93.
- Arruda F.P.D., Caldeira F.H.B., Ducatti K.R., Bezerra K.S., Marcolongo-Pereira C., Lee S.T., Cook D., Riet-Correa F., Colodel E.M. 2017. Experimental poisoning by *Niedenzuella stannea* in cattle and corresponding detection of monofluoroacetate. *Ciência Rural*, 47(3).
- 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.
- Bandinelli M.B., Bassuino D.M., Fredo G., Mari C., Driemeier D., Sonne L., Pavarini S.P. 2014. Identificação e distribuição de lesões cardíacas em bovinos intoxicados por *Amorimia exotropa*. *Pesq. Vet. Bras.*, 34(9):837-844.
- Baskin S.I., Czerwinski S.E., Anderson J.B., Sebastian M.M. 2007. Cardiovascular toxicity, p.193-205. In: Gupta R.C. (Ed.), *Veterinary Toxicology*. Elsevier, New York, NY.
- Becker M., Caldeira F.H.B., Carneiro F.M., Oliveira L.P.D., Tokarnia C.H., Riet-Correa F., Lee S.T., Colodel E. M. 2013. The importance of poisoning by *Amorimia pubiflora* (Malpighiaceae) in cattle in Mato Grosso: experimental reproduction of the poisoning in sheep and cattle. *Pesq. Vet. Bras.*, 33(9), 1049-1056.
- Becker M., Carneiro F.M., Oliveira L.P.D., Silva M.I.V.D., Riet-Correa F., Lee S.T., Pescador C.A., Nakazato L., Colodel E.M. 2016. Induction and transfer of resistance to poisoning by *Amorimia pubiflora* in sheep with non-toxic dosis of the plant and ruminal content. *Ciência Rural*, 46(4), 674-680.
- Bragagnollo A.P.V., Varela Q. D. 2014. Potencial Abortivo e Letal do Timbó (*Ateleia glazioviana*) em Rebanhos no Município de Ipê, Rio Grande do Sul, Brasil. II Congresso de Pesquisa e Extensão da FSG - Faculdade da Serra Gaúcha. Caxias do Sul – RS, de 27 a 29 de Maio de 2014.
- Bruto L.B.D., Albuquerque, R.F., Rocha, B.P., Albuquerque S.S., Lee S.T., Medeiros R.M.T., Riet-Correa F., Mendonça, F. D. S. 2016. Spontaneous and experimental poisoning of cattle by *Palicourea aeneofusca* in the region of Pernambuco and induction of conditioned food aversion. *Ciência Rural*, 46(1), 138-143.
- Caldas S.A., Peixoto T.C., Nogueira V.A., França T.N., Tokarnia, C.H., Peixoto, P. V. 2011. Aborto em bovinos devido à intoxicação por *Tetrapteryx acutifolia* (Malpighiaceae). *Pesq. Vet. Bras.*, 31(9):737-746.
- Caldeira F.B., Dias G.B., Arruda F.P., Lourenço F.M., Bezerra K.S., Riet-Correa F., Colodel E. M. 2016. Sudden death associated with *Niedenzuella stannea* (Malpighiaceae) in cattle in the State of Mato Grosso, Brazil: importance and epidemiological aspects. *Pesq. Vet. Bras.*, 36, 147-149.
- Cardinal S.G., Aniz A.C., Santos B.S., Carvalho N.M. & Lemos R.A.A. 2010. Lesões perinatais em cordeiros induzidas pela administração de *Tetrapteryx multiglandulosa* (Malpighiaceae) a ovelhas em diferentes estágios de gestação. *Pesq. Vet. Bras.* 30(1):73-78.
- Carmo P.M.S., Irigoyen L.F., Lucena R.B., Figuera R.A., Kommers G.D. & Barros C.S.L. 2011. Spontaneous coffee senna poisoning in cattle: Report on 16 outbreaks. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 31(2):139-146.
- Carvalho A.Q., Carvalho N.M., Vieira G.P., Santos A.C., Franco G.L., Pott A., Barros C.S.L. & Lemos R.A.A. 2014. Intoxicação espontânea por *Senna obtusifolia* em bovinos no Pantanal Sul-Mato-Grossense. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 34(2):147-152.
- Carvalho N.M., Alonso L.A., Cunha T.G., Ravedutti J., Barros C.S.L., Lemos R.A.A. 2006. Intoxicação de Bovinos por *Tetrapteryx multiglandulosa* (Malpighiaceae) em Mato Grosso do Sul. *Pesq. Vet. Bras.*, 26(3):139-146.

- Carvalho, G.D., Nunes, L.C., Bragança, H.B.N., Porfírio, L.C. 2009. Principais Plantas Tóxicas Causadoras de Morte Súbita Em Bovinos no Estado do Espírito Santo - Brasil. *Revista Archivos de Zootecnia*. 58 (R): 87-98.
- Cook, D., Lee S.T., Taylor C.M., Bassüner B., Riet-Correa F., Pfister J.A., Gardner D.R. 2014. Detection of toxic monofluoroacetate in *Palicourea* species. *Toxicon*, 80, pp.9-16.
- Costa T.N. 2011. Alterações hematológicas e bioquímicas séricas nas intoxicações de cães, gatos e ruminantes por plantas. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Goiás, Goiânia. 30p
- Davis C.C., Anderson W.R. 2010. A complete generic phylogeny of Malpighiaceae inferred from nucleotide sequence data and morphology. *American Journal of Botany* 97: 2031-2048.
- da Silva L.C.A., Pessoa D.A.N., Lopes J.R.G., Laio G.A., da Silva L.S.A., Junior F.G., Riet-Correa F. 2016. Protection against *Amorimia septentrionalis* poisoning in goats by the continuous administration of sodium monofluoroacetate-degrading bacteria. *Toxicon*, 111, 65-68.
- Di Paolo L.A., Ancinas M.D., Tassara F., Peralta L.M., Hoyo L. 2010. Intoxicación natural con *Nerium oleander* en llamas (*Lama glama*) en un establecimiento de la provincia de Buenos Aires. *Veterinaria Argentina - Sitio Argentino de Producción Animal*; 27(263).
- Duarte A.L., Medeiros R.M.T., Riet-Corrêa F. 2013. Intoxicação por *Amorimia* spp. em ruminantes. *Ciência Rural*, Santa Maria, v.43, n.7, p.1294-1301.
- Egyed M.N., Schultz R.A. 1986. The efficacy of acetamide for the treatment of experimental *Dichapetalum cymosum* (gifblaar) poisoning in sheep. *Onderstepoort J. vet. Res.* 53, 231-234.
- Facco G.G., Muller J.A.I., Matias R., Barbosa-Ferreira M., Correa B.O., Bono J.A.M., Dourado D.M., Fernandes C.E.S. 2016. Antifungal Potential and Phytochemistry of *Tetrapteryx multiglandulosa* CAV Aerial Parts. *Bioscience Journal*, Uberlândia, v. 32, n. 6, p. 1586-1594.
- García & Santos M.C., Schild A.L., Barros S.S., Riet-Correa F., Elias F., Ramos A.T. 2004. Lesões perinatais em bovinos na intoxicação experimental por *Ateleia glazioviana* (Leg. Papilionoideae). *Pesq. Vet. Bras.*, v. 24, n. 8, p. 178-184.
- Gava A., Barros C.S.L., Pilati C., Barros S.S., Mori, A. M. 2001. Intoxicação por *Ateleia glazioviana* (Leg. Papilionoideae) em bovinos. *Pesq. Vet. Bras.*, 21(2):49-59.
- Gava A., Barros, C.S.L. 2001. Field Observations of *Ateleia glazioviana* Poisoning in Cattle in Southern Brazil. *Veterinary and Human Toxicology*, 43:37-41.
- Gava D. Reis R.N., Rocha T.S., Pasquale E. & Gava A. 2003. Intoxicação natural por *Ateleia glazioviana* (Leg.Papilionoideae) em ovinos. XI Encontro Nacional de Patologia Veterinária, Botucatu, SP, 21-25 de julho, p.60.
- Hayakawa I., Shioda S., Chinen T., Hatanaka T., Ebisu H., Sakakura A., Usui T., Kigoshi H. 2016. Discovery of O6 -benzyl glaziovianin A, a potent cytotoxic substance and a potent inhibitor of a,b-tubulin polymerization. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 24(21):5639-5645
- Helayel M.A., Caldas S.A., Peixoto T.C., França T.N., Tokarnia C.H., Döbereiner J., Nogueira V.A., Peixoto P.V. 2011. Antagonism of acetamid in experiments with sheep, goats and rabbits indicates that monofluoroacetate is the toxic principle of *Pseudocalymma elegans* Bignoniaceae. *Pesq. Vet. Bras.*, 31(10), 867-874.
- Helayel M.A., França T.N., Seixas J.N., Nogueira V.A., Caldas S.A., Peixoto P.V. 2009. Morte súbita em bovinos causada pela ingestão de *Pseudocalymma elegans* (Bignoniaceae) no município de Rio Bonito, RJ. *Pesq. Vet. Bras.*, 29(7), 498-508.
- Jabour F.F., Seixas J.N., Tokarnia C.H., Brito M.F. 2006. Variation of the toxicity of Kellerman T.S., Coetzer J.A.W., Naudé T.W. & Botha C.J. 2005. *Plant Poisonings and Mycotoxicoses*. Oxford University Press, Cape Town, RSA. 310p.
- Karawya, M.S. et al. Estimation of cardenolides in *Nerium oleander*. 1973. *Planta Medica*, v.23, p.70-73.
- Knight A.P., Walter R.G. 2001. *A Guide to Plant Poisoning of Animals in North America*, Teton NewMedia, Jackson, WY.
- Jabour. F.F., Seixas, J. N., Tokarnia, C. H., Brito, M. F. *Arrabidaea bilabiata* (Bignoniaceae) in rabbits. *Pesq. Vet. Bras.*, 26(3), 171-176.
- Koch, I., Rapini, A., Simões, A.O., Kinoshita, L.S., Spina, A.P., Castello, A.C.D. 2015. Apocynaceae in Lista de Espécies da Flora do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB33737>>. Acesso em: 12 Jul. 2017.
- Krebs H.C., Kemmerling W., Habermehl G. 1994. Qualitative and quantitative determination of fluoroacetic acid in *Arrabidaea bilabiata* and *Palicourea marcgravii* by ¹⁹F-NMR spectroscopy. *Toxicon*, 32(8), 909-913.

- Leániz J.A.B., Utaravičius E.L., Aguirrezabala S. A. 2013. Estudio de la toxicidad de *Nerium oleander* en ovinos. Tesis de Grado, Universidad de La República.
- Lee S.T., Cook D., Riet-Correa F., Pfister J.A., Anderson W.R., Lima F.G., Gardner D. 2012. Detection of monofluoroacetate in *Palicourea* and *Amorimia* species. *Toxicon*, 60:791-796.
- Lohmann L.G. 2015. Bignoniaceae in Lista de Espécies da Flora do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB113368>>.
- Lohmann L.G., Taylor C.M. 2014. A new generic classification of tribe Bignonieae (Bignoniaceae) 1. *Annals of the Missouri Botanical Garden*, 99(3), 348-489.
- Mamede M.C.H. 2015. *Amorimia* in Lista de Espécies da Flora do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB101437>>. Acesso em: 07 jan. 2017.
- Mansano V.F., Pinto R.B., Pennington T. 2015. *Ateleia* in Lista de Espécies da Flora do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB82648>>. Acesso em: 07 Jan. 2017.
- Martins M.M. 1998. Plantas tóxicas para bovinos no Estado de Minas Gerais. Caderno técnico da Escola de Veterinária da UFMG, n.24,p.5-52,1998.
- Medeiros R.M.T., Geraldo Neto S.A., Barbosa R.C., Lima E.F., Riet-Correa F. 2002. Sudden death caused by *Mascagnia rigida* in cattle in Paraíba, northeaster Brazil. *Veterinary and Human Toxicology*, 44(5): 286-288.
- Nogueira V.A., França T.N. & Peixoto P.V. 2009. Intoxicação por antibióticos ionóforos em animais. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 29(3):191-197.
- Ortega G.G., Schenkel E.P., Athayde M.L., Knorst M.T. Rotina em folhas de *Ateleia glazioviana* Baill (Leguminosae - Papilionoideae). *Rev. bras. farmacogn. São Paulo*. v. 1, n. 2, dez.
- Pavarini S.P., Soares M.P., Bandarra P.M., Gomes D.C., Bandinelli M.B., Cruz C.E., Driemeier D. 2011. Mortes súbitas em bovinos causadas por *Amorimia exotropa* (Malpighiaceae) no Rio Grande do Sul. *Pesq. Vet. Bras.*, 31(4), 291-296.
- Pedroso P.M.O., Bandarra P.M., Bezerra Junior P.S., Raymundo D.L., Borba M.R., Leal J.S., Driemeier D. 2009. Intoxicação natural e experimental por *Nerium oleander* (Apocynaceae) em bovinos no Rio Grande do Sul. *Pesq. Vet. Bras.*, 29:404-408.
- Pedroza H.P. 2015. *Psychotria hoffmannseggiana*: Uma Nova Espécie de Planta Tóxica para Bovinos. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Minas Gerais – Escola de Veterinária. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.
- Pedroza H.P., Ferreira M.G., Carvalho J.G., Melo K.D.A., Keller K.M., Melo M.M., Soto-Blanco B. 2015. Concentrações de oleandrina nas folhas de *Nerium oleander* de diferentes cores da floração. *Ciência Rural*, v.45, n.5. p.864-866.
- Peixoto T.C., Iglesias L., Caldas S.A., Catunda Junior F.E.A., Carvalho M.G., França T.N., Peixoto P.V. 2011. Efeito protetor da acetamida sobre as intoxicações experimentais em ratos por monofluoroacetato de sódio e por algumas plantas brasileiras que causam morte súbita. *Pesq. Vet. Bras.*, 31(11):938-952.
- Prabha C., Sahni K., Nitharwal K. 2015. Toxicological Studies of *Nerium Oleander* Leaf Extract in Choice and No Choice Test against *Rattus Norvegicus*. *Social Research Fundation – Periodic Research* 1. E: ISSN No. 2349-9435.
- Raffi M.B., Rech R.R., Sallis E.S.V., Rodrigues A., Barros C.S.L. 2006. Chronic Cardiomyopathy and Encephalic Spongy Changes in Sheep Experimentally Fed *Ateleia glazioviana*. *Ciência Rural*, v. 36, n. 6, p. 1860–1866.
- Reppas G.P. 1995. *Bryophyllum pinnatum* poisoning of cattle. *Aust. Vet. J.* 72:425-427.
- Ribeiro D.P., Silva Filho G.B., Chaves H.A.S., Lemos B.O., Aguiar Filho C.R., Brito L.B., Almeida V.A. & Mendonça F.S. 2016. Intoxicação espontânea por *Kalanchoe blossfeldiana* em bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 36(Supl.2):90-91.
- Riet-Correa F., Medeiros R.M. 2001. Intoxicações por plantas em ruminantes no Brasil e no Uruguai: importância econômica, controle e riscos para a saúde pública. *Pesq. Vet. Bras.*, 21(1), 38-42.
- Riet-Correa F, Mendez M. C. 2007. Plantas tóxicas e micotóxicas, p. 191-193. In: RIET-CORREA, F.; SCHILD, A. L.; LEMOS, R. A.; BORGES, J. R. J. 3a edição. Doenças de ruminantes e eqüídeos, terceira edição, vol 2, Pallotti, Santa Maria.
- Riet-Correa G., Terra F.F., Schild A.L., Riet-Correa F., Barros, S.S. 2005. Intoxicação experimental por *Tetrapteryx multiglandulosa* (Malpighiaceae) em ovinos. *Pesq. Vet. Bras.* 25(2):91-96.
- Riet-Correa, F., A.L. Schild, M.C. Mendez and R.A.A. Lemos. 2001. Doenças de ruminantes e equinos. Vol.2. Editora Varela. São Paulo, SP. 573 p.

- Rissi D.R., Rech R.R., Pierezan F., Gabriel A.L., Trost M.E., Brum J.S., Kommers G.D. & Barros C.S.L. 2007. Intoxicações por plantas e micotoxinas associadas a plantas em bovinos no Rio Grande do Sul: 461 casos. *Pesq. Vet. Bras.* 27(7):261-268.
- Santhi R, Lakshmi G, Priyadharshini A.M, Anandaraj A.L. 2011. Phytochemical screening of *Nerium oleander* leaves and *Momordica charantia* leaves. *Int. Res. J. Pharm.* 2 (1) 131- 135.
- Santos-Barbosa J. M., Lee S.T., Cook D., Gardner D.R., Viana L.H., Ré N. 2017. A Gas Chromatography–Mass Spectrometry Method for the Detection and Quantitation of Monofluoroacetate in Plants Toxic to Livestock. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65(7), 1428-1433.
- Schons S.. 2011. Plantas tóxicas para ruminantes e equídeos na região central de Rondônia. 78f. Tese (Doutorado em Patologia) – Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.
- Smith G. 2004. Toxicology brief: *Kalanchoe* species poisoning in pets. *Vet. Med.* 11(1):933-936.
- Soto-Blanco B., Fontenele-Neto J.D., Silva D.M., Reis P.F.C.C., Nóbrega J.E. 2006. Acute cattle intoxication from *Nerium oleander* pods. *Tropical Animal Health Production*; 38: 351-354.
- Stigger A.L., Barros C.S.L., Langohr I.M., Barros S.S. 2001. Intoxicação experimental por *Ateleia glazioviana* (Leg.Papilionoideae) em ovinos. *Pesq. Vet. Bras.*, v. 21, n. 3, p. 98–108.
- Tokarnia C.H., Brito M.F., Barbosa J.D., Peixoto P.V., Döbereiner J. 2012. Plantas Tóxicas do Brasil. Editora Helianthus, Rio de Janeiro, RJ, 586p.
- Tokarnia C.H., Döbereiner J. 1981. Intoxicação por *Arrabidaea japurensis* (Bignoniaceae) em bovinos em Roraima. *Pesq. Vet. Bras.* 1(1), 7-17.
- Tokarnia C.H., Döbereiner J., Couceiro J.E.M., Cordeiro Silva A.C. 1983. Intoxicação por *Palicourea aeneofusca* (Rubiaceae), A causa de mortes súbitas em bovinos na Zona da Mata Pernambucana. *Pesq. Vet. Bras.* 3(3):75–79.
- Tokarnia C.H., Peixoto P.V., Döbereiner J., Consorte I.B. & Gava A. 1989. *Tetrapteryx* spp. (Malpighiaceae): a causa de mortandades em bovinos caracterizadas por alterações cardíacas. *Pesq. Vet. Bras.* 9:23-44.
- Vasconcelos J.S., Riet-Correa F., Dantas A.F., Medeiros R.M.T., Dantas A.J.A. 2008. Mortes súbitas em bovinos causadas por *Palicourea aeneofusca* (Rubiaceae) e *Mascagnia rigida* (Malpighiaceae) na Zona da Mata Paraibana. *Pesq. Vet. Bras.* 28, 457-460.
- Vasconcelos J.S., Riet-Correa F., Dantas A.F., Medeiros R.M.T., Dantas A.J.A. 2008. Mortes súbitas em bovinos causadas por *Palicourea aeneofusca* (Rubiaceae) e *Mascagnia rigida* (Malpighiaceae) na Zona da Mata Paraibana. *Pesq. Vet. Bras.* 28, 457-460.
- Vasconcelos J.S., Riet-Correa F., Dantas A.F.M., Medeiros R.M., Galiza G.J.N., Oliveira D.M., Pessoa A.F. 2008. Intoxicação por *Mascagnia rigida* (Malpighiaceae) em ovinos e caprinos. *Pesq. Vet. Bras.*, v.28, n.10, p.521-526.
- Vasconcelos J.S., Riet-Correa F., Dantas A.F.M., Medeiros R.M., Galiza G.J.N., Oliveira D.M., Pessoa A.F. 2008. Intoxicação por *Mascagnia rigida* (Malpighiaceae) em ovinos e caprinos. *Pesq. Vet. Bras.*, v.28, n.10, p.521-526.
- Zibbu G., Batra A. 2010. A Review on Chemistry and Pharmacological activity of *Nerium oleander* L. *Journal of Chemical Pharmaceutical Research*; 2(6): 351-358.

4.2 INTOXICAÇÃO POR *Kalanchoe blossfeldiana* EM BOVINOS NO NORDESTE DO BRASIL¹

Artigo formatado segundo as normas de publicação e envio à revista Pesquisa Veterinária Brasileira.

Intoxicação por *Kalanchoe blossfeldiana* em bovinos no semiárido nordestino, Brasil¹

Naiara C. F. Nascimento¹, Valdir M. Almeida², Marcelo M. Silveira², Daniele P. Ribeiro⁴, Hisadora A.S. Chaves⁴, Givaldo B. Silva Filho³, Franklin Riet Correa⁴ & Fábio S. Mendonça^{6*}

RESUMO. - Nascimento N.C.F., Almeida V.A., Silveira M.M., Ribeiro D.P., Chaves H.A.S., Silva Filho G.B., Riet-Correa F. & Mendonça F.S. 2016. **Intoxicação por *Kalanchoe blossfeldiana* em bovinos no semiárido nordestino, Brasil.** *Pesquisa Veterinária Brasileira* 00(0):00-00. Universidade Federal Rural de Pernambuco, Rua Dom Manoel de Medeiros, s/n, Dois Irmãos, Recife, PE 52171-900, Brazil. E-mail: fabio.mendonca@pq.cnpq.br

Este estudo teve como objetivo descrever os aspectos epidemiológicos, clínicos e patológicos de um surto de intoxicação por *Kalanchoe blossfeldiana* em bovinos da região semiárida de Pernambuco, Brasil. Dois bovinos foram necropsiados e posteriormente foram coletados tecidos das cavidades torácica, abdominal e do sistema nervoso central, estes foram fixados em formalina a 10%, processados rotineiramente, corados pela hematoxilina-eosina (HE) e avaliados histologicamente. Ademais, foi realizada uma inspeção das áreas de pastagem do gado para investigar a presença de plantas tóxicas que poderiam ser consideradas no diagnóstico diferencial. Dezesete bovinos apresentaram sinais clínicos e treze morreram 4 a 5 dias após a primeira observação dos sinais clínicos. Os principais sinais clínicos consistiram em taquipneia, taquicardia, atonia ruminal e diarreia hemorrágica. Na necropsia foi observado hemorragias petequiais e equimoses nas aurículas, epicárdio e músculos papilares. O intestino delgado continha áreas com congestão severa e hemorragias petequiais na camada serosa. A mucosa do intestino delgado apresentava conteúdo hemorrágico, por vezes contendo coágulos. Através da análise histológica, foi observado que nas áreas de sangramento cardíaco houve infiltrado inflamatório e necrose da coagulação das fibras musculares. Na submucosa do intestino delgado, houve edema, infiltração de células mononucleares e macrófagos contendo pigmento castanho; na mucosa houve hemorragia, redução da altura das vilosidades e necrose do epitélio. Os sinais clínicos e lesões presentes nos bovinos vítimas deste surto são consistentes com intoxicação por plantas que contêm glicosídeos cardiotóxicos.

TERMOS DO ÍNDICE: Plantas tóxicas, intoxicação por plantas, glicosídeos cardiotóxicos, enterite necrótica.

¹Recebido em xx de setembro de 2016

Aceito para publicação em xx de xx de xxx

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

³Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal Tropical, UFRPE. Rua Dom Manoel de Medeiros, s/n, Dois Irmãos, Recife, PE 52171-900, Brasil.

⁴Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE). Rua Dom Manoel de Medeiros, s/n, Dois Irmãos, Recife, PE 52171-900, Brasil.

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

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

INTRODUÇÃO

O gênero *Kalanchoe* inclui aproximadamente 150 espécies nativas principalmente da Arábia, sul da África, Madagascar, Austrália e Brasil (Adenike & Eretan 2004, Smith 2004, Milad et al. 2014). No mundo inteiro, as espécies de *Kalanchoe* são principalmente ornamentais e plantas de casa, mas algumas espécies não são cultivadas e podem ser encontrados no campo. Atualmente, este gênero tem sido introduzido em muitas regiões e pode ser encontrado crescendo em habitats áridos e semiáridos no México, Flórida, Havaí, Índias Ocidentais, Venezuela, Espanha, Portugal, Itália, Austrália, África do Sul e em várias ilhas no Pacífico (Smith, 2004, Milad et al., 2014). O gênero *Kalanchoe* também é conhecido como *Bryophyllum* e *Cotyledon* (Maurice 1993). *Kalanchoe blossfeldiana* (Fig. 1A) é um arbusto perene com folhas suculentas, verde escuro com a borda do limbo recortada e flores agrupadas em grandes cachos de umbela que ficam acima das folhas. Tem um crescimento vertical, multi-ramificado e suas folhas com bordas lobadas atingem 7,7 cm de comprimento por até 3,8 cm de largura. São encontradas atualmente, diversos híbridos com uma ampla variedade de tamanhos e coloração das flores que variam de vermelho a amarelo, laranjas e todas as cores intermediárias (Houghton 1934, Maurício 1993).

Em medicina veterinária, plantas pertencentes as famílias Liliaceae, Iridaceae, Crassulaceae, Apocynaceae, Scrophulariaceae, Santalaceae, Asclepiadaceae e Melianthaceae são conhecidas por causarem numerosas mortes entre os herbívoros domésticos, devido ao seu conteúdo de glicosídeos cardiotoxícos (Burrows & Tyrl 2001). Diversos autores têm isolado e identificado diversos compostos em diferentes espécies de *Kalanchoe*. Além dos glicosídeos, os principais compostos encontrados são as antocianinas, cumarinas, bufadienolídeos, triterpenóides, fenantrenos, esteróis, ácidos graxos e o dimolato de kalanchosina (Milad et al. 2014). Devido à variedade de compostos, o uso de espécies de *Kalanchoe* na etnomedicina é comum em diversas partes do mundo. (Akinpelu 2000, Milad et al. 2014, Rossi-Bergman et al. 1994); por exemplo, no Brasil, *K. brasilienses* é usada no tratamento de doenças periodontais, queilite, lábios rachados em crianças, contusões e feridas (Mourão et al. 1999).

Apesar do uso etnomedicinal, todos os membros de *Kalanchoe* são tóxicos (Burrows & Tyrl 2001, Smith 2004). *Kalanchoe* spp. contém bufadienolídeos, que são glicosídeos cardiotoxícos potentes que inibem a atividade da Na-K adenosina trifosfato na membrana celular miocárdica (Anderson et al. 1983, Supratman et al. 2001, Wu et al. 2006, Kuo et al. 2008). Os principais sinais clínicos relatados em animais intoxicados por plantas contendo glicosídeos cardiotoxícos incluem distúrbios gastrointestinais, cardiovasculares e neuromusculares. As perdas de gado por ingestão destas plantas ocorrem principalmente na África do Sul e na Austrália devido à escassez de forragem apropriada (Burrows & Tyrl 2001). Nesses países, as intoxicações em bovinos e ovinos são causadas por *K. tubiflorum*, *K. daigremontianum*, *K. pinnatum* e *K. proliferum* (Mckenzie et al. 1987). No Brasil, não há relatos de intoxicação espontânea por espécies de *Kalanchoe* em animais. O objetivo deste estudo é descrever os aspectos epidemiológicos, clínicos e patológicos de um surto de intoxicação por *K. blossfeldiana* em bovinos no semiárido de Pernambuco, Brasil.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi conduzido em um rebanho bovino da raça vermelho Sindhi, no município de Bezerros, região semiárida de Pernambuco (08° 14' 00" S 35° 47' 41" W).

Dados epidemiológicos e clínicos de intoxicação por *K. blossfeldiana* em bovinos foram obtidos dos proprietários e veterinários durante as visitas técnicas. Também foi realizada uma inspeção das áreas de pastagem de gado para investigar a presença de plantas tóxicas que pudessem ser consideradas no diagnóstico diferencial.

Uma fêmea, com idade média de 5 anos e um bezerro apresentaram um quadro clínico grave de diarreia hemorrágica e foram necropsiados após morte espontânea. Foram coletados o cérebro, medula espinhal e fragmentos de fígado, rim, coração, pulmão, baço, rúmen, retículo, omaso, abomaso e intestinos, que foram fixados em formalina a 10%, processados rotineiramente, corados com hematoxilina e eosina (HE) e examinados microscopicamente.

Quatro vacas do mesmo rebanho com sinais clínicos moderados foram removidas e mantidas em um curral durante 21 dias para tratamento sintomático/de suporte e avaliação clínica. O rebanho foi avaliado como descrito por Stöber (1993) e Dirksen (1993) quanto ao seu estado geral, comportamento, atitude, apetite, cor das mucosas, temperatura retal, frequência cardíaca e respiratória, forma do abdômen e motilidade rúmen/retículo. O tratamento consistiu de uma terapia fluida com uma solução comercial salina hipertônica (5 ml/kg administrada lentamente durante um período de 4 minutos), uma transfaunação (10L de fluido ruminal de uma vaca saudável seguido de administração de carvão ativado 200mL/500kg BID durante 3 dias) e duas aplicações de fenilbutazona (4mg/kg/IM). Além disso, foram ofertados no cocho capim *buffel* picado e água *ad libitum*.

RESULTADOS

A intoxicação por *K. blossfeldiana* neste rebanho ocorreu durante o verão e após um longo período de seca. O clima na região é semiárido, a precipitação média anual é de 650 mm, e a vegetação consiste em Caatinga brasileira. As áreas de forrageamento do gado foram degradadas (Fig. 1B) e a manutenção do rebanho estava sendo feita a partir de pastagem picada e alimentos comerciais no cocho. Durante a investigação epidemiológica verificou-se que uma quantidade significativa de *K. blossfeldiana* tinha sido podada e disposta na área onde o rebanho foi liberado. Esta planta foi cultivada em larga escala como planta ornamental. O rebanho consistiu de 23 bovinos vermelhos Sindhi onde 17 destes consumiram *K. blossfeldiana* e adoeceram. Os sinais clínicos foram observados um dia pós-ingestão. Um macho, uma fêmea e onze bezerros morreram 4-5 dias após a apresentação dos primeiros sinais clínicos de intoxicação. Quatro vacas que apresentaram sinais clínicos leves receberam tratamento sintomático/de suporte e recuperaram-se totalmente após 15 dias.

Os sinais clínicos foram semelhantes em todos os bovinos afetados e diferiram apenas na intensidade. Os bezerros foram mais severamente afetados do que os bovinos adultos. Os principais sinais clínicos consistiam em depressão, perda de peso, mucosas e vasos episclerais congestos, salivação, extremidades frias, desidratação grave, narinas e focinho secos, taquipneia, taquiarritmia, atonia ruminal, diarreia hemorrágica (Fig. 1C), prostração e decúbito lateral permanente, seguido de morte. Todos esses sinais persistiram até a morte.



Fig. 1. Intoxicação por *Kalanchoe blossfeldiana* em bovinos. (A) *Kalanchoe blossfeldiana* com flores. (B) Área de pastagem do rebanho afetado. Observa-se ausência de forragem apropriada. (C) Diarreia hemorrágica grave em um bezerro.

Na necropsia houve petéquias e hemorragias equimóticas dispersas nas aurículas, epicárdio, músculos papilares e congestão miocárdica (Fig. 2A e B). O conteúdo do rúmen estava seco e o conteúdo do abomaso era volumoso e fluido. Também foi observado hiperemia de mucosa abomasal e dobras edematosas. O fígado apresentava-se aumentado, congesto e teve a vesícula biliar distendida. O intestino delgado, principalmente o duodeno, apresentava áreas de congestão severa e hemorragias petequiais na serosa e na mucosa intestinal, apresentando conteúdo hemorrágico, contendo, às vezes, coágulos (Fig. 2C e D). A submucosa era edematosa. Os linfonodos mesentéricos foram aumentados, apresentaram edemas e também hemorragias petequiais.

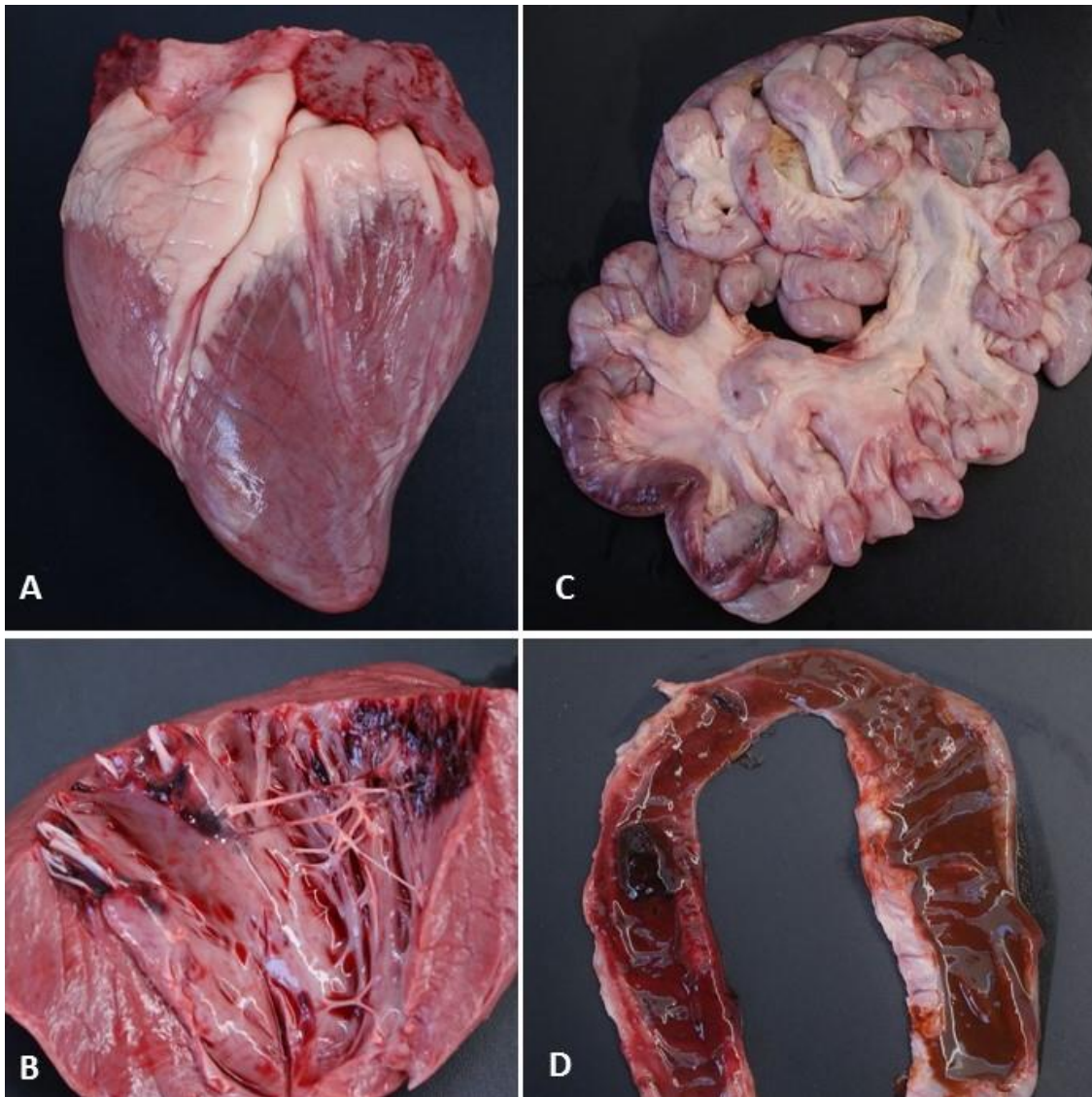


Fig. 2. Intoxicação por *Kalanchoe blossfeldiana* em bovinos. (A) Hemorragias petequiais no epicárdio e aurículas. (B) Hemorragias petequiais e ecimóticas no endocárdio e nos músculos papilares. (C) Congestão, necrose e hemorragia estendida para todas as superfícies da serosa do intestino delgado. (D) Enterite hemorrágica com coágulos de sangue na mucosa do duodeno

Os achados microscópicos consistiram de áreas multifocais e extensas de necrose e degeneração de fibras musculares no miocárdio (Fig. 3A). Hemorragias no miocárdio também estavam presentes. Na aurícula, as principais lesões consistiram de edema intersticial, infiltrado inflamatório mononuclear e necrose de coagulação das fibras musculares (Fig. 3B). No fígado, havia áreas focais de degeneração e necrose de hepatócitos. Na submucosa do duodeno houve edema e presença de infiltrado de células polimórficas e mononucleares e macrófagos contendo pigmento acastanhado. Na mucosa houve hemorragia, redução de estatura ou perda de vilosidades intestinais e necrose do epitélio com infiltração de células inflamatórias mono e polimorfonucleares (Fig. 3C e D).

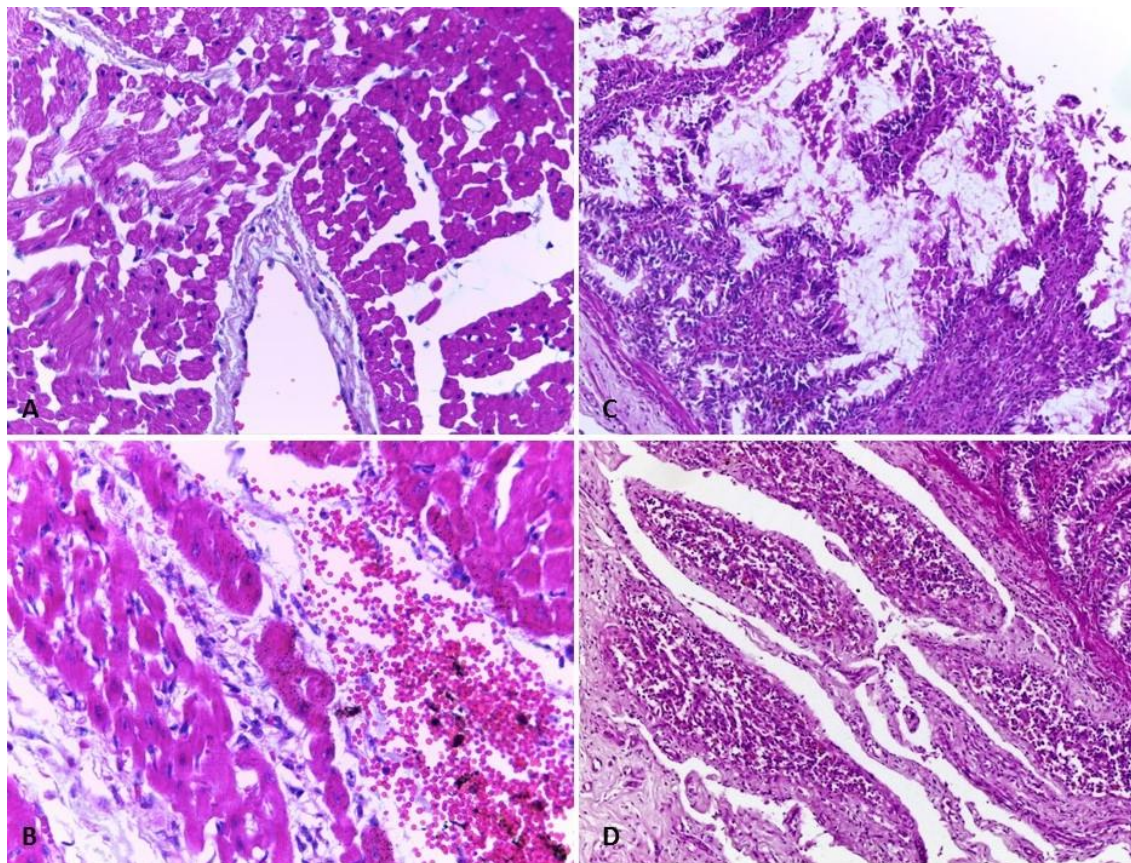


Fig. 3. Intoxicação por *Kalanchoe blossfeldiana* em bovinos. (A) Miócitos com degeneração e necrose. Alguns miócitos estão fragmentados e apresentam núcleo cariolítico. Obj. 40x, coloração HE. (B) Fibras musculares da aurícula apresentando necrose. Há edema, hemorragia e infiltração de células inflamatórias. Obj. 40x, coloração HE. (C) Necrose do epitélio da mucosa do duodeno. Com infiltrado de células inflamatórias. Obj. 10x, Coloração HE. (D) Camada submucosa do duodeno. Há edema e presença de polimorfismo e infiltração de células mononucleares e macrófagos contendo pigmento acastanhado. Obj. 10x, coloração HE.

DISCUSSÃO

O diagnóstico de intoxicação por *K. blossfeldiana* baseou-se no histórico de consumo da planta, na epidemiologia, nos sinais clínicos, bem como, nas lesões macroscópicas e histológicas consistentes com os glicosídeos cardiotoxícos que a planta possui.

A condição determinante para a ocorrência da intoxicação nesse rebanho foi a escassez de alimento e o manejo inadequado na poda das plantas. *K. blossfeldiana* é uma espécie nativa de Madagascar, contudo, no município de Bezerros, pode ser encontrada em diversas fazendas. Outra espécie tóxica nativa do Brasil, *K. brasiliensis*, pode ser encontrada em muitas áreas do Nordeste ao Sudeste do país (Souza & Lorenzi 2005). Porém, casos de intoxicação em animais e humanos ainda não foram descritos. No Brasil, *Nerium oleander* L., um arbusto da família Apocynaceae, até hoje é a principal planta contendo glicosídeos cardiotoxícos que afeta os rebanhos de gado. Contudo, a maioria dos casos de intoxicação ocorreram devido à ingestão acidental das folhas quando elas eram podadas e dadas ao rebanho (Soto-Blanco et al. 2006, Barbosa et al. 2008, Pedrosa et al. 2009). Além disso, considerando a quantidade significativa de plantas cardiotoxícas

no Brasil (por exemplo, *Palicourea* spp e *Amorimia* spp.) (Lee et al. 2012), *N. oleander* e *Kalanchoe* spp apresentam uma menor importância econômica.

Os glicosídeos cardiotóxicos (Bufadienolídeos) de *Kalanchoe* spp apresentam um efeito cronotrópico adverso e no início, uma bradicardia e bradiarritmias podem ser discerníveis, no entanto, a frequência cardíaca logo se acelera e as taquiarritmias são audíveis na auscultação (Botha 2013). Taquiarritmias foram as alterações cardíacas mais observadas no rebanho que sobreviveu e são importantes para a conclusão do diagnóstico quando há um histórico de consumo da planta. Os bufadienolídeos presentes em *Kalanchoe* spp são responsáveis pela inibição da bomba de sódio e potássio e pela produção de efeitos cardiotóxicos semelhantes às arritmias causadas por compostos cardioglicosídeos ventriculares (McKenzie et al. 1986, Kuo et al 2008). Estes são os principais mecanismos responsáveis pelas lesões cardíacas nos bovinos neste estudo.

Adicionalmente, bufadienolídeos também podem afetar diretamente o trato digestivo causando enterites hemorrágicas, dores abdominais e diarreia. Estes sinais clínicos devem ser identificados precocemente porque em casos experimentais de intoxicação de bovinos por plantas contendo bufadienolídeos o tratamento foi realizado com sucesso com carvão ativado (McKenzie et al. 1987). Neste surto, diarreias hemorrágicas apareceram particularmente nos primeiros estágios da doença e o progresso para a insuficiência cardíaca ocorreu em aproximadamente 24 a 48 horas. É importante ressaltar que em casos onde a quantidade de plantas consumidas é pequena, o curso clínico da intoxicação pode durar de 4 a 5 dias (McKenzie et al. 1986, McKenzie et al. 1987).

A dose letal de flores e folhas contendo bufadienolídeos para bovinos foi estimada em 7g / kg e 40g / kg respectivamente. A planta florida é mais tóxica e animais jovens são afetados mais severamente (McKenzie et al. 1986, McKenzie et al. 1987). Folhas de quatro cultivares de *K. blossfeldiana* foram testadas quanto à toxicidade a níveis de dosagem de 8 a 12 mg / g de peso corporal e todas as cultivares foram não tóxicas nos níveis de dosagem mais elevados testados (Williams et al., 1984). No caso do gado, não é conhecida a dose letal de folhas de *K. blossfeldiana*.

Não há antídoto para intoxicação do gado por *K. blossfeldiana*. Em um rebanho intoxicado é urgente evitar a absorção de glicosídeos pelo sistema digestivo e corrigir as anormalidades eletrolíticas. O diagnóstico diferencial dos sinais gastrointestinais de *K. blossfeldiana* inclui a ingestão de outros glicosídeos cardiotóxicos presentes em plantas, irritações gastrointestinais, obstrução de vias externas do corpo e gastroenterite infecciosa.

CONCLUSÃO

Embora a intoxicação do gado por *Kalanchoe blossfeldiana* não seja comum, a ampla distribuição dessa planta ornamental no Brasil predispõe o surgimento de casos de intoxicação. O consumo de *K. blossfeldiana* deve ser considerado em casos de morte súbita em bovinos no Nordeste do Brasil.

REFERÊNCIAS

- Adenike K. and Eretan O.B. 2004. Purification and partial characterization of a lectin from the fresh leaves of *Kalanchoe crenata* (Andr.) Haw. Bioch. Mol. Bio. 37(2):229-233.

- Akinpelu DA. 2000. Antimicrobial activity of *Bryophyllum* pinnatum leaves. *Fitoterapia*. 71(2):193-194.
- Anderson L.A., Schultz R.A., Joubert J.P., Prozesky L., Kellerman T.S., Erasmus G.L. & Procos J. 1983. Krimpsiekte and acute cardiac glycoside poisoning in sheep caused by bufadienolides from the plant *Kalanchoe lanceolata* Forsk. *Onderstepoort. J. Vet. Res.* 50(4):295-300
- Barbosa R.R., Fontenele-Neto J.D. & Soto-Blanco B. 2008. Toxicity in goats caused by oleander (*Nerium oleander*). *Res. Vet. Sci.* 85(2):279-281.
- Botha C. 2013. Cardiac glycoside intoxication. University of Pretoria, South Africa, p. 1-21. <Available in http://www.afrivip.org/sites/default/files/cardiac_glycoside_intoxication_complete_2.pdf
- Burrows G.E. and Tyrl R.J. 2001. *Toxic plants of North America*, Ames, IA, Iowa State University Press.
- Houghton A. D. 1934. *Kalanchoe blossfeldiana* von Poellnitz. [Cact. Succ. J.](#) 6:183–184.
- Kuo P.C., Kuo T.H., Su C.R., Liou M.J. & Wu T.S. 2008. Cytotoxic principles and α -pyrone ring- opening derivatives of bufadienolides from *Kalanchoe hybrida*. *Tetrahedron*. 64(15):3392- 3396.
- Lee S.T., Cook D., Riet-Correa F., Pfister J., Anderson W.R., Lima F.G. & Gardner D.R. 2012. Detection of monofluoroacetate in *Palicourea* and *Amorimia* species. *Toxicon* 60(5):791–796
- Maurice M. 1993. *Handbook of African Medicinal Plant*. CRC press, Boca Raton, Ann Arbor, London, Tokyo. 506p.
- McKenzie, R.A.; Dunster, P.J.: Hearts and flowers: *Bryophyllum* poisoning of cattle. *Aust. Vet. J.* 63 (7):222-227; 1986.
- McKenzie R.A., [Franke F.P.](#) & [Dunster PJ.](#) 1987. The toxicity to cattle and bufadienolide content of six *Bryophyllum* species. *Aust. Vet. J.* 64 (10):298-301.
- Milad R., El-Ahmady S. and Singab A.N. 2014. Genus *Kalanchoe* (Crassulaceae): A Review of Its Ethnomedicinal, Botanical, Chemical and Pharmacological Properties. *Eur. J. Med. Plants* 4(1): 86-104.
- Mourão R.H.V., Santos F.O., Franzotti E.M., Moreno M.P.N. & Antonioli A.R. 1999. Antiinflammatory activity and acute toxicity (LD50) of the juice of *Kalanchoe brasiliensis* comb. leaves picked before and during blooming. *Phyt. Res.* 13(4):352-354.
- Pedroso P.M.O., Bandarra P.M., Bezerra Júnior P.S., Raymundo D.L., Borba M.R., Leal J.S. & Driemeier D. 2009. Natural and experimental poisoning by *Nerium oleander* (Apocynaceae) in cattle in Rio Grande do Sul. *Pesq. Vet. Bras.* 29(5):404-408.
- Rossi-Bergmann B., Costa S.S., Borges M.B.S., Silva S.A., Noletto G.R., Souza M.L.M. & Moraes V.L.G. 1994. Immunosuppressive effect of the aqueous extract of *Kalanchoe pinnata* in mice. *Phyt. Res.* 8(7):399-402.
- Smith G. 2004. Toxicology brief: *Kalanchoe* species poisoning in pets. *Vet. Med.* 11(1):933-936.

- Soto-Blanco B., Fontenele-Neto J.D., Silva D.M., Reis P.F.C.C. & Nóbrega J.E. 2006. Acute cattle intoxication from *Nerium oleander* pods. Trop. Anim. Hlth Prod. 38(6):451-454.
- Souza V. and Lorenzi H. 2005. Botânica sistemática: guia ilustrado para identificação das famílias de Angiospermas da flora brasileira, baseada em APO II. Nova Odessa: Instituto Plantarum.
- Supratman U., Fujita T., Akiyama K., Hayashi H., Murakami A., Sakai H., Koshimizu K. & Ohigashi H. 2001. Anti-tumor promoting activity of bufadienolides from *Kalanchoe pinnata* and *Kalanchoe daigremontiana* × *tubiflora*. Biosc. Biotech. Biochem. 65(4): 947-949.
- Williams M.C. and Smith M.C. 1984. Toxicity of *Kalanchoe* spp to chicks. Am J Vet Res. 45(3): 543-546.
- Wu P.L., Hsu Y.L., Wu T.S., Bastow .KF. & Lee KH. 2006. Kalanchosides A-C, new cytotoxic bufadienolides from the aerial parts of *Kalanchoe gracilis*. Org. Lett. 8(23):5207-5210.