

**DAYANE DIAS COUTINHO CAVALCANTI DE LIMA**

**ALTERAÇÕES REPRODUTIVAS EM CABRAS COM DOENÇA DE  
DEPÓSITO LISSOMAL**

**RECIFE  
2018**



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

**DAYANE DIAS COUTINHO CAVALCANTI DE LIMA**

**ALTERAÇÕES REPRODUTIVAS EM CABRAS COM DOENÇA DE  
DEPÓSITO LISOSSOMAL**

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

Orientador:  
Prof. Dr. Fábio de Souza Mendonça

**RECIFE  
2018**

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

L732a Lima, Dayane Dias Coutinho Cavalcanti de.  
Alterações reprodutivas em cabras com Doença de Depósito Lisossomal /  
Dayane Dias Coutinho Cavalcanti de Lima. – Recife, 2018.  
62 f. : il.

Orientador(a): Fábio de Souza Mendonça.  
Tese (Doutorado) – Universidade Federal Rural de  
Pernambuco, Programa de Pós-Graduação em Medicina  
Veterinária, Recife, BR-PE, 2018.  
Inclui referências e apêndices.

1. Caprinos - Doenças 2. Caprinos - Reprodução 3. Plantas venenosas  
4. *Ipomoea carnea* 5. *swainsonina* I. Mendonça, Fábio de Souza, orient.  
II. Título

CDD 636.089

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

**ALTERAÇÕES REPRODUTIVAS EM CABRAS COM DOENÇA DE  
DEPÓSITO LISSOMAL**

Tese de Doutorado elaborada por

**DAYANE DIAS COUTINHO CAVALCANTI DE LIMA**

Aprovada em ...../...../.....

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof. Dr. Fábio de Souza Mendonça - Presidente**

Orientador e Presidente da Banca  
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal  
Universidade Federal Rural de Pernambuco

---

**Dr. Cristiano Rocha de Aguiar Filho**

Secretaria de Estado do Desenvolvimento da Agropecuária e da Pesca- PB

---

**Prof. Dr. Francisco de Assis Leite Souza**

Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal  
Universidade Federal Rural de Pernambuco

---

**Prof. Dr. Samuel Salgado Cavalcanti de Albuquerque**

Instituto Federal de Pernambuco

---

**Prof. Dr. Valdir Moraes de Almeida**

Centro de Saúde e Tecnologia Rural  
Universidade Federal de Campina Grande

*Dedico este trabalho à minha doce e generosa mãe, pelas inúmeras demonstrações de amor incondicional, e por ser a maior incentivadora de meu crescimento moral e profissional.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus por todas as oportunidades que me foram concedidas, e as pessoas incríveis que Ele colocou em meu caminho, sem as quais eu não conseguiria alcançar tantas conquistas.

Ao orientador, Prof. Dr. FÁBIO DE SOUZA MENDONÇA, pela orientação nesse estudo e, sobretudo, pela competência, dedicação, compreensão, cumplicidade e profissionalismo. Agradeço a confiança e oportunidade de fazer parte de uma equipe tão eficiente e dedicada.

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

Ao meu pai ISRAEL CAVALCANTI DE LIMA, pela educação e exemplos de um homem de bem, trabalhador e responsável. Imprescindíveis para meu desenvolvimento moral e muitas conquistas em minha vida.

À minha filha ELIS DIAS SILVA, pelo papel importante que exerce em minha vida. Pela representação mais pura do que é amor. Pelos exemplos de alegria e vitalidade que me incentivam a buscar o crescimento pessoal e profissional.

Ao meu parceiro MICHAEL JASON DA SILVA pela imprescindível colaboração com a parte gráfica, formatação e organização desse trabalho e, principalmente por todo carinho, amor e compreensão com a importância de tudo isso em minha vida.

Ao Prof. Dr. VALDIR MORAIS DE ALMEIDA pela relevante contribuição com seus conhecimentos e experiência em reprodução. Imprescindíveis para a realização de parte muito importante deste trabalho. Agradeço sua disponibilidade e boa vontade na execução de importantes etapas desse estudo.

Ao discente de graduação GIVALDO BOM DA SILVA FILHO, pelo comprometimento e participação ativa em todo o delineamento experimental, desde o manejo

dos animais ao processamento e análise das amostras. Realizando todas as etapas com muito profissionalismo, boa vontade, seriedade e dedicação.

A Doutoranda MARIA DAS GRAÇAS SANTA ROSA por abrir as portas da Estação Experimental de Pequenos Animais de Carpina (EEPAC), cedendo gentilmente toda a estrutura física e humana da Estação para a execução da parte experimental desse trabalho.

Aos funcionários da EEPAC, em especial a VICENTE e Sr. ANTÔNIO, por toda atenção e simpatia, e pela grande ajuda com o manejo e contenção dos animais para a realização dos procedimentos.

Aos discentes de graduação HISADORA ADVÍNCULA DA SILVA CHAVES, THAIZA CAMPELO BRAGA, DANIELLE PIMENTEL RIBEIRO E LORENA D'ANDRANDE pela relevante colaboração em todas as etapas do experimento, coletas e processamento das amostras. A essa equipe coesa, focada e responsável, que esteve presente ativamente em todas as etapas desse trabalho.

Ao professor HÉLIO MANSO e sua orientada de doutorado MÔNICA, pela disponibilidade para o uso do laboratório (BIOPA), bem como sua gentileza na elaboração dos testes realizados neste local.

Ao Médico Veterinário e amigo LUIZ ROBERTO DIAS MEDEIROS, pela ajuda na aquisição das cabras utilizadas nesse experimento, por toda amizade e parceria ao longo de alguns anos em que tive o prazer de trabalharmos juntos.

Aos meus amigos ELLEN CRISTINY DE GÓIS, IKLEIBER LINO ARRUDA DA SILVA, KAMILA MARTINS MORENO, NIEDJA MARIA DE SANTANA E VALÉRIA LIMA por toda amizade e cumplicidade demonstrada em todos os momentos da minha vida. Por serem as pessoas com quem sempre posso contar.

À BANCA EXAMIDORA deste trabalho pela pré-disposição de todos a fazerem parte desse processo, contribuindo com seus conhecimentos e experiências no aprimoramento desse trabalho.

À ADAGRO, a instituição da qual faço parte, que por meio de uma gestão incentivadora e construtiva, permitiu a conclusão desse trabalho.

À excelente e qualificada equipe de professores do Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, pela rica contribuição acadêmica para minha formação.

À Universidade Federal Rural de Pernambuco pelo acolhimento em todos os passos que dei para chegar até essa tão almejada conquista. À essa academia responsável por minha formação profissional.

À Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco – FACEPE, pelo apoio financeiro indispensável para a dedicação a esse estudo.

Aos produtores rurais, sobretudo o forte e guerreiro nordestino que com muita força, competência e dignidade, mesmo perante a tantas adversidades climáticas e cenário econômico desfavorável, têm resistido e desempenhado um papel tão importante para o desenvolvimento do país.

Aos animais, que de forma submissa e involuntária contribuem para o desenvolvimento da ciência nos mais diversos ramos. Merecem portanto, o devido respeito de todos os humanos que de alguma forma dependem deles para alimentação e, conseqüentemente, manutenção da vida.

A todos aqueles que direta ou indiretamente colaboraram para a concretização deste trabalho, que representa uma grande conquista.

*“Sonhar mais um sonho impossível, lutar quando é fácil ceder, vencer o inimigo invencível, negar quando a regra é vender. Sofrer a tortura implacável, romper a incabível prisão, voar num limite improvável, tocar o inacessível chão.”*

*Chico Buarque*

## RESUMO

Com o objetivo de caracterizar alterações reprodutivas em cabras com doença de depósito lisossomal induzida pelo consumo de *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa*, foram utilizadas seis fêmeas caprinas, distribuídas em grupo controle e grupo teste, formado por dois e quatro animais, respectivamente. As fêmeas do grupo teste receberam misturadas à ração, *I. carnea*, contendo 0,02% de swainsonina na dose de 2g/ kg de Peso Vivo durante 60 dias. Foram realizados exames clínicos e neurológicos, utilizando o *Head Raising Test* e *Stand up Test*. As funções reprodutivas foram avaliadas através de citologia vaginal, avaliações laparoscópicas dos ovários, análises histopatológicas do útero, tubas uterinas, ovários, hipófise, tireóide, encéfalo, pâncreas, rins e fígado, além de dosagem de progesterona (ELISA). As concentrações de progesterona foram analisadas pelo programa SAEG 7.0, aplicando análise de variância e regressão. Alterações reprodutivas foram observadas após 25 dias de início do fornecimento da planta e não cursaram com sinais neurológicos característicos de doença de depósito lisossomal. Estes só foram manifestados após 40 dias de consumo de *I. carnea*. Na fase de adaptação, todas as fêmeas apresentaram cio, ovulação e citologia vaginal compatível com as fases do ciclo. A partir de 21 dias de experimento, as fêmeas do grupo teste não demonstravam comportamento de cio. A análise dos esfregaços vaginais demonstrou alterações a partir do segundo ciclo avaliado, que consistiram de celularidade incompatível com a fase do ciclo estral, diferindo das fêmeas controles. À laparoscopia observou-se ausência de ovulação durante o período experimental, com observação de recrutamento folicular. As concentrações de progesterona das fêmeas teste e controles não diferiram entre si, levando em consideração as dosagens de todo o período experimental. Na avaliação do período correspondente aos dois últimos ciclos, houve diferença significativa. Foram observadas vacuolizações em neurônios de Purkinje, células foliculares da tireóide e epiteliais do pâncreas e em hepatócitos. Foi observada vacuolização e degeneração das células da teca. Concluiu-se que fêmeas caprinas intoxicadas por *I. carnea*, mesmo que em pequenas quantidades da planta, podem apresentar alterações reprodutivas. A doença de depósito lisossomal por ingestão de swainsonina, além do sistema nervoso central, afeta a reprodução desses animais, comprometendo o ciclo estral por alterações no perfil hormonal da progesterona, provavelmente associadas a lesões celulares nos ovários.

**Palavras-chave:** Plantas tóxicas, swainsonina, falhas reprodutivas, caprinos, reprodução.

## ABSTRACT

The objective of this study was to characterize reproductive failures in goats with lysosomal deposit disease induced by the consumption of *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa*, using six goat females, divided in control group and test group, formed by two and four animals, respectively. The test group females were feed with commercial ration mixed with *I. carnea*, containing 0.02% swainsonine at a dose of 2 g / kg of Live Weight for 60 days. Clinical and neurological examinations were performed using the Head Raising Test and Stand up Test. The reproductive functions were evaluated through vaginal cytology, laparoscopic evaluations of the ovaries, histopathological analyzes of the uterus, uterine tubes, ovaries, pituitary, thyroid, encephalon, pancreas, kidneys and liver were performed, as well as serum progesterone through ELISA. The progesterone concentrations were analyzed by the SAEG 7.0 program, applying analysis of variance and regression. Reproductive failures were observed after 25 days of initiation of the plant supply and did not present with nerve signals characteristic of lysosomal deposit disease. These were only manifested after 40 days of consumption of *I. carnea*. In the adaptation phase, all females (test group and control group) presented estrus, ovulation and cytology compatible with the phases of the cycle. From 21 days of experiment, the females of the test group showed no estrus behavior. Analysis of the vaginal smears showed changes from the second cycle evaluated, which consisted of cellularity incompatible with the estrous cycle phase, differing from the control females. Laparoscopy showed no ovulation during the experimental period, with observation of follicular recruitment. Serum progesterone concentrations of test and control goats did not differ from each other, taking into account the dosages throughout the experimental period. In the evaluation of the period corresponding to the last two cycles, there was a significant difference. Vacuolation lesions were observed in Purkinje neurons, follicular thyroid cells, pancreatic epithelial cells and hepatocytes. Vacuolation and degeneration of the teak cells were observed. It was concluded that goats intoxicated by *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa*, even in small amounts of the plant, may present reproductive failures. Lysosomal storage disease due to swainsonine intake, in addition to the nervous system, also affects the reproduction of goat females, compromising the estrous cycle due to changes in the progesterone hormone profile, probably associated with cell lesions in the ovaries.

**Keywords:** Toxic plants, swainsonina, reproductive failures, goats, reproduction.

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

ADAGRO- Agência de Defesa e Fiscalização Agropecuária de Pernambuco

CH- Corpo Hemorrágico

CL-Corpo Lúteo

EEPAC- Estação Experimental de Pequenos Animais de Carpina

FSH- Hormônio Folículo Estimulante

GnRH- Hormônio liberador de gonadotrofinas

HE- Hematoxilina- Eosina

HR- Head Raising

IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

LH- Hormônio Luteinizante

Obj- Objetivas

P4- Progesterona

PGF2 $\alpha$ - Prostaglandina

PV- Peso Vivo

SNC- Sistema Nervoso Central

SRD- Sem Raça Definida

Subsp.- Subespécie

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Esquema representando onda folicular.....24
- Figura 2. Apresentação dos resultados das análises laparoscópicas das fêmeas caprinas. Os resultados são apresentados por ciclo reprodutivo, identificados pela letra C seguido do numeral romano na sequência (C-I, C-II, C-III e C-IV).....44
- Figura 3. Representação gráfica das concentrações de progesterona (ng/ml) obtidas de 15 coletas durante o período experimental das fêmeas caprinas do grupo teste e grupo controle.  
.....45
- Figura 4. Doença de depósito lisossomal em fêmea caprina intoxicada experimentalmente por *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa*. Animal apresentando dificuldade em se levantar, ataxia e incoordenação motora em resposta ao *Stand up Test*.....46
- Figura 5. Lesões no sistema nervoso central das cabras com Doença de Depósito Lisossomal. Células de Purkinje com aspecto tumefeito devido à vacuolização citoplasmática. Núcleo deslocado para a periferia e citoplasma pálido. HE, Obj.40x.....47
- Figura 6: Presença de células em necrose na neurohipófise, evidenciadas pela observação de núcleos eosinofílicos e picnóticos. HE, Obj.40x.....48
- Figura 7: Lesões em ovários das cabras com Doença de Depósito Lisossomal. Teca interna do ovário de cabra com doença de depósito lisossomal, com a presença de vacuolização celular. Observa-se células da teça aumentadas de volume e citoplasma pálido. HE Obj. 40x.....49

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	14
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1. Caprinocultura .....	17
2.2. Aspectos reprodutivos em fêmeas caprinas .....	17
2.2.1. Morfofisiologia da reprodução .....	18
2.2.2. Ciclo estral de cabras .....	21
2.2.3. Progesterona e dinâmica folicular .....	21
2.3. Intoxicação por plantas em animais de produção .....	24
2.3.1. Importância econômica .....	24
2.4. Plantas que afetam o sistema reprodutor .....	25
2.4.1. <i>Aspidosperma pyrifolium</i> .....	25
2.4.2. <i>Ateleia glazioviana</i> .....	26
2.4.3. <i>Mimosa tenuiflora</i> .....	26
2.4.4. <i>Ipomoea carnea</i> subsp. <i>fistulosa</i> .....	26
2.5. Plantas que causam Doença de Depósito Lisossomal .....	27
2.5.1. <i>Ipomoea carnea</i> subsp. <i>fistulosa</i> .....	30
2.5.2. <i>Ipomoea sericophylla</i> .....	32
2.5.3. <i>Ipomoea riedelii</i> .....	33
2.5.4. <i>Ipomoea marcellia</i> .....	33
2.5.5. <i>Turbina cordata</i> .....	35
2.5.6. <i>Sida carpinifolia</i> .....	36
2.5.7. <i>Solanum fastigiatum</i> .....	37
2.5.8. <i>Solanum paniculatum</i> .....	38
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	39
3.1. Comitê ético .....	39
3.2. Desenvolvimento do experimento .....	39
3.3. Avaliação e acompanhamento do ciclo estral .....	40
3.4. Dosagem de progesterona .....	41
3.5. Análise clínica e histopatológica .....	41
3.6. Análise estatística.....	42
4. RESULTADOS .....	42
5. DISCUSSÃO .....	49
6. CONCLUSÃO.....	54
4. REFERÊNCIAS.....	54

## 1.INTRODUÇÃO

*Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa* é uma planta tóxica de característica arbustiva, ereta e leitosa da família Convolvulaceae, amplamente distribuída no Nordeste do Brasil onde é conhecida popularmente como, “algodão-bravo”, “algodoeiro”, “canudo”, “capa-bode” e “manjorana” (FREY, 1995; TOKARNIA et al., 2012; AUSTIN & HUAMAN, 1996). Swainsonina e calisteginas foram isolados de folhas moídas de *I. carnea* subsp. *fistulosa* e identificadas como o princípio ativo da planta (De BALOGH et al., 1999; HARAGUSHI et al., 2003), responsável por Doença de Depósito Lisossomal (DDL) em caprinos (ARMIÉN et al., 2007; De BALOGH et al., 1999; OLIVEIRA et al., 2009; OLIVEIRA et al., 2011; SILVA et al., 2006), bovinos (ANTONIASSI et al., 2007), e em ovinos (ARMIÉN et al., 2011).

As células afetadas ficam com um aspecto tumefeito, devido à vacuolização que ocorre em decorrência da ação da swainsonina, que inibe as enzimas alfa-manosidase lisossomal e alfa-manosidase II do aparelho de Golgi. As atividades dessas enzimas quando diminuídas, resultam no acúmulo lisossomal de oligossacarídeos não metabolizados, causando dilatação da organela (De BALOGH et al., 1999; RIET-CORREA et al., 2011). O comprometimento das células resulta em disfunção na adesão celular a moléculas, hormônios e receptores de membranas, levando a manifestação dos sinais clínicos (RIET-CORREA et al., 2009).

Animais intoxicados demonstram principalmente sinais de origem nervosa, caracterizados por desordens cerebelares como incoordenação, hipermetria, tremores, desequilíbrio e outras alterações motoras e proprioceptivas (ARMIÉN et al., 2011; LIMA et al., 2013). Outros sinais, tais como sonolência, emagrecimento progressivo, pelos arrepiados, opacos e quebradiços também podem ser observados (OLIVEIRA et al., 2009; TOKARNIA et al., 2012; OLIVEIRA JÚNIOR et al., 2013).

Alterações reprodutivas são pouco relatadas nas doenças de depósito lisossomal resultantes de intoxicações por *I. carnea* subsp. *fistulosa*. Porém, já se sabe que essa planta afeta seriamente a reprodução de animais de criação (OLIVEIRA JUNIOR et al., 2011). Desordens reprodutivas já foram descritas por Armién et al. (2011) e Gotardo et al. (2012), e consistiram de aborto e alterações teratogênicas, respectivamente. Gotardo et al. (2014) concluíram que *I. carnea* subsp. *fistulosa* é um potencial desregulador endócrino para a

espécie caprina. Estudando os efeitos da intoxicação para a reprodução, os autores relataram alterações hormonais e espermáticas relacionadas à degeneração vacuolar de células de Sertoli,

Em condições de campo, observa-se distúrbios reprodutivos em fêmeas caprinas criadas sob pastagens invadidas por essas plantas. E apesar da importância econômica, notadamente em criações extensivas, valores sobre perdas reprodutivas causadas por abortos, infertilidade e malformações associadas ao consumo de plantas tóxicas também são raramente obtidos (PESSOA et al., 2013). Recentemente, Gotardo et al (2016) concluíram que fêmeas caprinas que ingerem *I. carnea* durante a gestação, desenvolvem menor aptidão materna, demonstrando menor dedicação às crias, comprometendo a sobrevivência dos cabritos. Os autores verificaram ainda que suas crias apresentavam maior dificuldade para manter-se em pé, comprometendo sua amamentação e a aquisição da imunidade passiva.

Diante da importância econômica que as perdas reprodutivas representam para a pecuária, e os prejuízos evidentes no cenário da caprinocultura, esse estudo objetiva caracterizar as alterações reprodutivas em fêmeas caprinas com doença de depósito lisossomal induzida pelo *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa*, uma planta amplamente distribuída nas pastagens, principalmente na região semiárida do Nordeste do Brasil, ocorrendo também em outras regiões.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. Caprinocultura

A região Nordeste do Brasil possui uma área de 1.662.947 km<sup>2</sup> e nela está inserida a região semiárida que totaliza, aproximadamente, 969.589 km<sup>2</sup> (IBGE, 2008). O clima característico da região é o tropical seco, com evaporação excedendo a precipitação, uma estação chuvosa curta e de verão-outono bem definidos (ARAÚJO FILHO et al., 1995). Essas características climáticas favorecem a exploração pecuária da espécie caprina que tem como características rusticidade e adaptabilidade às condições ambientais favorecendo um bom desempenho produtivo e reprodutivo (OLIVEIRA & LIMA, 1994). Além das características climáticas favoráveis à caprinocultura, o Nordeste possui o maior mercado brasileiro para caprinos e ovinos.

Os caprinos estão entre os primeiros animais domesticados. São importantes na produção de leite, carne e fibra, podendo representar a principal fonte de proteína nos trópicos (HAFEZ & HAFEZ, 2004).

Nas últimas décadas intensificou-se o crescimento da caprinocultura em nível mundial, sobretudo em países em desenvolvimento. O rebanho nacional de caprinos contabilizado em 2016 foi de 9,79 milhões de animais, mostrando uma tendência de crescimento desde 2012, mesmo com a escassez das chuvas. O rebanho caprino no Brasil, é concentrado principalmente na região Nordeste, que detém mais de 9 milhões de cabeças, correspondendo a 93% do plantel nacional (IBGE, 2016). Em Pernambuco, o rebanho caprino é de 2.861.541 cabeças, correspondendo a quase 30% do efetivo do Brasil (ADAGRO, 2018). O estado tem demonstrado crescimento praticamente contínuo nos últimos 10 anos, segundo o IBGE (2016).

A região Nordeste tem sido apontada como uma área de vocação para a pecuária, e tem como destaque no setor, a criação de ruminantes domésticos, onde os caprinos se sobressaem por sua característica de adaptação a ecossistemas adversos, associada a hábitos alimentares bastantes versáteis (SIMPLÍCIO et al., 2006). O rebanho caprino do Brasil é basicamente o efetivo do Nordeste somado a pequenas participações de outros estados e, embora a alta concentração nessa região, o Sudeste tem desenvolvido experiências de destaque na caprinocultura, onde a produção de leite de cabra e seus derivados tem ganhado o mercado, ocupando nichos com produtos de maior valor agregado (IBGE, 2016).

Um fato que pode ter contribuído para esse aumento em nível nacional foi uma reviravolta na caprinoovinocultura brasileira em meados da década de 1990, onde vários produtores de leite bovino deixaram a atividade e passaram a adotar as criações de caprinos e ovinos. Paralelamente a esse cenário nacional, no Nordeste houve vários incentivos à atividade, como programas de adição de leite de cabra a merendas escolares e a importação de raças como Boer, Savana, Alpina Britânica e Kalahari.

Apesar de um evidente crescimento da caprinoovinocultura e ampla extensão territorial em comparação a outros países produtores, o Brasil ainda consome muita carne e genética de caprinos e ovinos da Argentina, Uruguai, Austrália, Nova Zelândia, em contraste com sua liderança na produção de carne bovina, suína e de aves, produtos consolidados de exportação para diversos países (BARCHET & FREITAS, 2012; VIANA et al., 2015).

## **2.2. Aspectos reprodutivos em fêmeas caprinas**

No Brasil, devido às suas características climáticas, as cabras podem se reproduzir durante o ano todo, perdendo a estacionalidade característica das raças de clima temperado (HAFEZ & HAFEZ, 2004). Essas e outras peculiaridades da reprodução dos caprinos, tornam o conhecimento dessas particularidades de extrema importância e fundamental para facilitar o manejo da reprodução destes animais (ANDRIOLI et al., 2003).

A atividade reprodutiva das cabras é afetada pelo fotoperíodo. As fêmeas caprinas são poliéstricas estacionais de dias curtos. A diminuição do número de horas de luz por dia, é o estímulo para a manifestação e/ou intensificação dos fenômenos reprodutivos nas cabras, cuja atividade reprodutiva é dividida em estações de anestro (início do inverno ao início do verão), de transição (verão) e de acasalamento (final do verão ao início do inverno). Apresentando no outono, sua melhor capacidade reprodutiva. Porém, esta estacionalidade reprodutiva é reduzida ou inexistente à medida que se aproxima da linha do Equador. Em áreas subequatoriais, as cabras podem ciclar todo o ano desde que apresentem boas condições nutricionais. Além da influência da luminosidade, a atividade reprodutiva das cabras também é fortemente influenciada pelo fator racial. Caprinos das raças Canindé, Moxotó e Sem Raça Definida (SRD) de raças nativas brasileiras apresentam ciclicidade durante todo o ano, mesmo em áreas próximas aos trópicos. O mesmo não é observado em caprinos de raças leiteiras como Saanen, Alpina e Toggenburg (HAFEZ & HAFEZ, 2004; OLIVEIRA & LIMA, 1994).

A primeira ovulação das cabras, caracterizada pela puberdade, momento em que esses animais alcançam a maturidade sexual, ocorre entre 5 e 7 meses. Algumas raças de amadurecimento precoce pode atingir a puberdade aos 3 a 4 meses. As cabras apresentam ovulação espontânea, entre 24 e 36 horas após o início do cio. Porém, raças de ciclo estral mais longo, como a Nubiana, podem ovular mais tarde. Algumas raças podem ainda, ovular sem que desenvolvam sinais de cio, com a ovulação ocorrendo antes do início da estação de monta. A taxa de ovulação nas cabras é de 2-3 por ciclo. Essa taxa aumenta com a idade, atingindo sua máxima eficiência aos 3 a 6 anos, e reduz gradualmente após essa idade. Entretanto, a taxa de ovulação também varia de acordo com fatores ambientais, sobretudo nutricionais e fatores genéticos (HAFEZ & HAFEZ, 2004).

### **2.2.1. Morfofisiologia da reprodução**

O conhecimento da anatomia associado ao funcionamento de cada órgão ou segmento do sistema reprodutor das cabras permite, entender algumas peculiaridades reprodutivas dessa espécie. Seu sistema reprodutor é formado pelos ovários, tubas uterinas, útero, cérvix, vagina, vulva e clitóris.

As gônadas femininas têm como funções a liberação de gametas (função exócrina) e produção de hormônios esteróides e peptídeos (função endócrina). Diferenciam-se histologicamente a medula onde se encontram tecido conjuntivo fibroelástico, vasos sanguíneos e nervos. E o córtex, o tecido mais externo, constituído por tecido conjuntivo frouxo e os folículos ovarianos e/ou corpo lúteo em diferentes estágios de desenvolvimento (HAFEZ & HAFEZ, 2004).

Os folículos ovarianos representam a unidade funcional dos ovários. Estão presentes no córtex ovariano, sustentando o crescimento e maturação do oócito (CORTVRINDT & SMITZ, 2001). De acordo com Figueiredo et al. (2002), os folículos podem ser classificados como pré-antrais ou não cavitários e antrais de acordo com o grau de evolução.

A constituição vascular dos ovários se modifica de acordo com a fase do ciclo estral e as variações hormonais determinantes de cada fase, conferindo o suprimento sanguíneo adequado às necessidades do órgão. Essas variações hemodinâmicas parecem atuar no controle da função e manutenção do corpo lúteo (HAFEZ & HAFEZ, 2004).

As tubas uterinas captam os oócitos dos ovários através das fímbrias, e os conduzem até o útero, através de movimentos facilitados por uma mucosa ciliada e movimentos

contráteis. Distalmente possui uma região dilatada denominada ampola, onde ocorre a fecundação. Esses segmentos das tubas uterinas fundem-se ao istmo, uma porção estreita do oviduto, que se liga ao útero. Na espécie caprina, essa junção útero-tubárica é caracterizada por uma flexura (HAFEZ & HAFEZ, 2004).

O útero das cabras é composto por dois cornos uterinos, um corpo e uma cérvix. Nessa espécie é considerado bipartido, pois os dois cornos são separados do corpo uterino por um septo. O útero apresenta uma série de funções importantes no processo reprodutivo. É um órgão altamente especializado. Sua composição histológica e o metabolismo das células endometriais, são adaptados para aceitar e nutrir o embrião, desde a implantação até o parto. É no útero onde ocorre o início da implantação do embrião, bem como seu desenvolvimento, gestação e parto, a partir de grandes modificações no tamanho, na estrutura e topografia, propiciando a perfeita acomodação das necessidades requeridas pelo crescimento fetal (HAFEZ & HAFEZ, 2004).

Uma função importante do útero é o transporte dos espermatozoides do ponto de ejaculação, que nas cabras ocorre próximo à cérvix, até o local de fertilização, na ampola do oviduto. Esse transporte se dá por atividades contráteis do miométrio, cuja frequência e amplitude são coordenadas por padrões hormonais. Durante o trajeto ao longo do lúmen uterino, os espermatozoides passam pelo processo de capacitação nas secreções das glândulas endometriais, que oferecem um ambiente favorável à sobrevivência dessas células. Essas secreções também proporcionam viabilidade e aporte nutricional para a clivagem no blastocisto jovem antes da implantação no epitélio uterino. Essa nutrição é provida pelo metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas para suprir os requerimentos para o desenvolvimento do concepto através de um adequado suprimento vascular (PANSANI & BELTRAN, 2009).

No parto, o útero desempenha papel importante na expulsão fetal, desencadeada por mecanismos fetais e uma complexa interação hormonal, resultando nas contrações uterinas que, associadas a outros fatores viabilizam a eliminação do feto. Essa habilidade do útero em contrair é um dos principais processos mecânicos responsáveis pelo sucesso da parição. Após o parto, o útero passa por um processo chamado de involução, no qual ele readquire suas condições e tamanho aproximados às características de antes da gestação. Esse processo é acompanhado pela destruição do tecido endometrial e redução do leito vascular endometrial.

No miométrio ocorre a redução das células em número e tamanho (PANSANI & BELTRAN, 2009).

Assim como o útero, a cérvix responde por um processo mecânico fundamental para o sucesso do parto. Trata-se da sua capacidade de dilatar-se o suficiente para a passagem do feto. A cérvix é um órgão fibroso, constituído predominantemente por tecido conjuntivo e em menores proporções de musculatura lisa. Essa constituição forma uma estrutura semelhante a um esfíncter, caracterizado por uma parede espessa e lúmen constricto. Nos ruminantes, esse órgão possui saliências conhecidas como anéis, dispostos de modo a ocluir a cérvix, que permanece fechada, relaxando levemente durante o cio para permitir a passagem dos espermatozoides para o interior do útero (GEORGE et al., 1998).

Além do seu relaxamento, a cérvix viabiliza a migração espermática para o útero, através do muco cervical. Esse segmento do aparelho reprodutor também funciona como reservatório de espermatozoides, que ficam alojados entre as criptas cervicais, podendo ser liberados para o trato reprodutivo ou permanecendo nas criptas de modo a impedir o número excessivo de células espermáticas no local da fertilização. Esse mecanismo tem um efeito seletivo, impedindo a passagem de espermatozoides inviáveis e defeituosos (PANSANI & BELTRAN, 2009).

Outra importante função da cérvix é durante a gestação, onde ela fica completamente ocluída através de um muco altamente viscoso, espesso e turvo, denominado tampão cervical ou tampão mucoso. Essa barreira impede a entrada de espermatozóides e microorganismos, protegendo o interior uterino, prevenindo infecções uterinas e no feto. Fisiologicamente a cérvix abre-se apenas antes do parto, pela liquefação do tampão mucoso e dilatação cervical, permitindo a passagem do feto e das membranas fetais (PANSANI & BELTRAN, 2009).

A vagina é o órgão copulatório da fêmea, e constitui o canal do parto. Nas cabras, o comprimento da vagina é de cerca de 8 a 9 cm (GEORGE et al., 1998). É o local de deposição do sêmen na maioria das espécies, atuando como reservatório de sêmen, liberando os espermatozoides para as criptas cervicais. A maior parte do plasma seminal do ejaculado, é expelida ou absorvida através da parede vaginal. Sua estrutura histológica composta por uma superfície epitelial, uma camada muscular de forma rombóide e uma camada serosa, permite a distensão vaginal durante a cópula e no momento parto (PANSANI & BELTRAN, 2009).

Constituída pela vulva, clitóris e glândulas vestibulares, a genitália externa é responsável pelo fechamento externo do trato genital feminino (PANSANI & BELTRAN, 2009).

A junção entre os lábios forma a comissura ventral da vulva. Encoberta por essa região, encontra-se o clitóris que é composto de tecido erétil e bem suprido de terminações nervosas e sensitivas. Tem a mesma origem embrionária do pênis (GRANADOS et al., 2006; HAFEZ & HAFEZ, 2004).

### **2.2.2. Ciclo estral de cabras**

As características do ciclo estral das cabras é um ponto importante a ser considerado no entendimento do processo reprodutivo dessa espécie (ALI AL AHMAD et al., 2006). Os hormônios do hipotálamo, hipófise, ovários e útero induzem os processos de crescimento folicular, ovulação e formação de corpo lúteo. Esses eventos acontecem através de um processo cíclico de retroalimentação que resulta na liberação ou inibição desses hormônios e suas respectivas ações nos diversos tecidos que compõem o aparelho reprodutor das fêmeas caprinas (HAFEZ & HAFEZ, 2004).

O ciclo estral de cabras tem duração de 21 dias, apresentando uma fase luteínica de 17 dias e uma fase folicular de 4 dias. O início do ciclo constitui a fase de estro, período em que há uma predominância da atuação do estradiol que se encontra em nível crescente e elevado, resultando em manifestações que caracterizam o comportamento de estro (HAFEZ & HAFEZ, 2004).

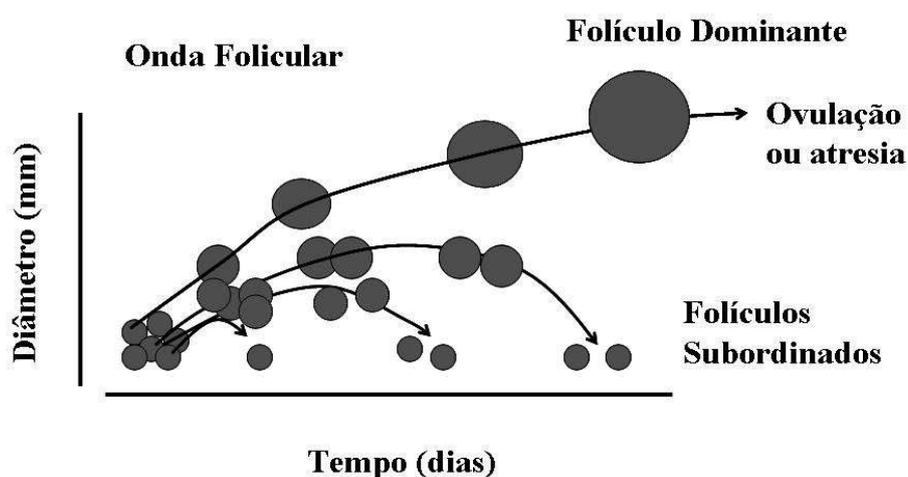
Os níveis elevados de estradiol acarretam numa descarga dos hormônios luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH) pela hipófise através de um mecanismo de retroalimentação positiva, provocando a ovulação e, posteriormente, a luteinização do folículo ovulado, constituindo estímulo para o bloqueio da secreção de estradiol. A luteinização folicular resulta na formação do corpo lúteo, cuja principal função é a secreção de progesterona. Esse hormônio exerce uma retroalimentação negativa sobre a secreção de LH e, conseqüentemente, cessa a descarga cíclica do mesmo durante a presença do corpo lúteo, promovendo, em caso de fecundação, a manutenção da gestação nesse período inicial (LEGA et al., 2005).

O corpo lúteo das cabras mantém-se ativo por 16-17 dias do ciclo, quando então sofrem a luteólise por ação das prostaglandinas uterinas. A lise do corpo lúteo resulta numa

queda dos níveis de progesterona. Voltam a aumentar os pulsos de LH e FSH, estimulando o crescimento folicular e sua atividade estrogênica. Os níveis elevados de estradiol, resultam novamente nas manifestações do comportamento de estro, reiniciando um novo ciclo (FREITAS & LOPES JÚNIOR, 2002).

### 2.2.3. Progesterona e dinâmica folicular

Dinâmica folicular é um processo contínuo que ocorre num padrão de crescimento e regressão folicular em ondas, permitindo o desenvolvimento dos folículos antrais até fase pré-ovulatória (LUCY et al., 1992,; GINTHER & KOT 1994; MEDAN et al., 2003; SIMÕES et al., 2006; LASSALA et al., 2004). Uma onda é definida como a emergência de um grupo de pequenos folículos antrais dos quais, normalmente, um ou dois folículos alcançam um diâmetro de, no mínimo, 5 mm em cabras (figura 1).



**Figura 1.** Esquema representando onda folicular (Fonte: BRANDÃO, 2010).

Em um estudo com cabras em anestro, Cruz et al. (2005) verificaram que existe um padrão de crescimento folicular de duas a quatro ondas por um período correspondente a um ciclo, com os folículos maiores de cada onda atingindo diâmetro médio de 6,6 mm (milímetros). Esse é o padrão encontrado por diversos autores.

Em pequenos ruminantes, o intervalo entre ondas e o período entre a emergência do maior folículo de duas ondas consecutivas, é de, aproximadamente, sete dias. O dia de emergência de cada onda folicular é variável e depende do número de ondas em cada ciclo.

Sendo, portanto, muito difícil prever o dia da emergência de cada onda folicular, com exceção da primeira onda do ciclo. Todos os estudos em caprinos e ovinos relatam que a primeira onda emerge em torno do dia da ovulação (Dia 0) do ciclo anterior (BRANDÃO, 2010).

De acordo com Rubianes & Menchaca (2003), em estudo sobre as características das ondas foliculares de cabras, é observado pelo menos um folículo alcançando o diâmetro de, no mínimo, 5 mm por onda e, o maior folículo de cada onda cresce por 5 a 7 dias, com a taxa de crescimento em torno de 1 mm por dia. Com a evolução da fase luteal e o incremento das concentrações séricas de progesterona, a renovação folicular é facilitada e os intervalos entre ondas são menores que durante a fase luteal inicial; a maioria dos folículos que são maiores no dia da luteólise são os dominantes.

Há uma importante relação da progesterona com a dinâmica folicular, evidenciada a partir da observação de que, em torno do dia 16 ou 17 do ciclo estral, diversas alterações nas características da onda folicular ocorreram. O início da onda ovulatória ocorreu depois e com menor variabilidade do que o dia de início da última onda de um ovário anovulatório sugerindo que uma nova onda foi selecionada durante a luteólise natural (SIMOES et al., 2006).

Sobre influências das gonadotrofinas hipofisárias, FSH e LH, há a ocorrência de três eventos durante uma onda folicular, o recrutamento, a seleção e dominância (ZAMBRINE et al., 2006). Essa dominância consiste de um mecanismo no qual um folículo de um pool de recrutados, mantém seu crescimento até a ovulação, enquanto os outros entram em atresia (DUGGAVATHI et al., 2005). Esse folículo secreta uma grande quantidade de estradiol estabelecendo uma retroalimentação positiva com o eixo hipotálamo-hipofisário que provê um suporte de FSH, fundamentais para a expressão de receptores de LH nas células da granulosa, promovendo o crescimento folicular até o diâmetro pré-ovulatório que, em cabras é de aproximadamente 5 mm (CRUZ et al., 2008; MENCHACA & RUBIANES, 2002; VIÑOLES et al., 2003).

A progesterona promove um feedback negativo sobre a secreção e pulsatilidade de LH (GOODMAN & KARSH, 1990). De modo que baixas concentrações de progesterona promovem feedback positivo sobre as concentrações de estradiol produzido pelo folículo dominante em crescimento e as concentrações de GnRH e LH a partir do eixo hipotálamo-hipofisário, induzindo o pico pré-ovulatório de LH e consequente ovulação. Por outro lado, altas concentrações de progesterona, tem um efeito positivo sobre a renovação folicular,

umentando o número de folículos jovens grandes com potencial para ovular. Níveis supraluteais de progesterona afetam a dominância do maior folículo da Onda 1, induzindo a regressão precoce e acelerando a emergência da próxima onda folicular (MENCHACA & RUBIANES, 2002).

Cruz et al. (2005) evidenciaram que há uma estreita relação entre os níveis de progesterona e a dinâmica folicular, demonstrando que cabras com maiores concentrações plasmáticas desse hormônio apresentaram maior número de ondas foliculares.

### **2.3. Intoxicação por plantas em animais de produção**

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

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

#### **2.3.1. Importância econômica**

As intoxicações por plantas são responsáveis por perdas diretas e indiretas no rebanho brasileiro e mundial (TOKARNIA et al., 2000; RIET-CORREA & MEDEIROS, 2001; PANTER et al., 2007). As perdas diretas são causadas pelas mortes de animais, diminuição dos índices reprodutivos devido a abortos, infertilidade, malformações, redução da produtividade nos animais intoxicados e outras alterações devidas a doenças transitórias, enfermidades subclínicas com diminuição da produção de leite, carne ou lã, e aumento à susceptibilidade a outras doenças devido a depressão imunológica. As perdas indiretas

incluem os custos de controlar as plantas tóxicas nas pastagens, o investimento em cercas e pastoreio alternativo para evitar as intoxicações, a redução do valor da forragem devido ao atraso na sua utilização, a redução do valor da terra, a compra de gado para substituir os animais mortos e os gastos com o diagnóstico das intoxicações e tratamento dos animais (RIET-CORREA et al., 1993).

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

Nesse cenário das intoxicações por plantas, merece destaque as plantas que contêm swainsonina como princípio ativo. Com um grupo considerável de espécies, distribuídas por todo o mundo, essas plantas causam prejuízos importantes à pecuária devido a seus efeitos negativos para o desempenho produtivo dos animais (MENDONÇA et al., 2012; OLIVEIRA JUNIOR et al., 2013). Essas plantas têm sido demonstradas como causadoras de alterações reprodutivas em animais de produção, passando a compor o grupo importante de plantas que afetam esse sistema (ARMIÉN, et al., 2011; OLIVEIRA et al., 2011; GOTARDO et al., 2014).

## **2.4. Plantas que afetam o Sistema Reprodutor**

Diversas plantas tóxicas têm sido demonstradas como causadoras de alterações reprodutivas em animais de criação. Muitas, antes conhecidas por atuarem em outros sistemas, com os avanços das pesquisas nessa área, têm sido reconhecidas por causar falhas reprodutivas.

### **2.4.1. *Aspidosperma pyrifolium***

Um grupo importante de plantas tóxicas que afetam esse sistema, envolve as plantas que causam aborto. *Aspidosperma pyrifolium*, conhecido popularmente como pereiro causa abortos ou nascimento de animais prematuros e perdas embrionárias com repetição de cio, em cabras que ingerem a planta em diferentes fases da gestação (MEDEIROS et al., 2004; RIET-CORREA et al., 2011). Os abortos ocorrem principalmente, após um período seco

seguido de chuvas que favorece a rebrotação rápida de *A. prifolium*. Sua resistência e capacidade de manter-se verde, quando há pouca disponibilidade de forragem, favorecem a intoxicação. Pereiro pode afetar também bovinos e ovinos (SILVA et al., 2006) na região semi-árida do Nordeste.

#### **2.4.2. *Ateleia glazioviana***

*A. glazioviana*, provavelmente, a principal causa de abortos em bovinos em Santa Catarina e norte do Rio Grande do Sul (RIET-CORREA et al. 2007). Conhecida popularmente como “timbó”, “maria-preta”, “cinamomo bravo”, também tem sido diagnosticada como causa de abortos em ovinos e equinos (RIET-CORREA et al., 2011).

#### **2.4.3. *Mimosa tenuiflora***

Outras alterações reprodutivas bastante observadas em intoxicações por plantas, são as malformações. Uma das principais plantas tóxicas no Nordeste causadora de malformações principalmente em ovinos, afetando também caprinos e, menos frequente bovinos, é a *Mimosa tenuiflora* (jurema preta) (PESSOA et al., 2013). Também há relatos de abortos e perdas embrionárias quando a planta é ingerida nos primeiros 45 dias de gestação (RIET-CORREA et al., 2011).

#### **2.4.4. *Ipomoea carnea* subsp. *Fistulosa***

Demonstrada inicialmente como causadora de alterações neurológicas (DE BALOGH et al., 1999, ARMIÉN et al., 2007, OLIVEIRA et al., 2009), estudos mais recentes apontam *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa* como uma planta com efeito tóxico para as funções reprodutivas.

Armién et al. (2011) relataram a ocorrência de aborto em ovelhas atribuído à ingestão de *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa*. Observaram também que fetos de fêmeas intoxicadas apresentavam lesões de vacuolização em neurônios. Essas lesões também foram observadas na placenta.

Gotardo et al. (2012), avaliando a teratogenicidade através de ultrassonografia, constataram que *I. carnea* subsp. *fistulosa* possui potencial teratogênico em caprinos. Outros efeitos reprodutivos dessa planta em caprinos, foram observados por Gotardo et al. (2016) e

Gotardo et al. (2014), e consistiram de diminuição da aptidão materna e alterações hormonais espermiáticas com degeneração vacuolar de células de Sertoli, respectivamente. Esses efeitos levaram os autores a classificarem a planta como um potencial desregulador endócrino, comprovando sua toxicidade para o sistema reprodutor.

## **2.5. Plantas que causam Doença de Depósito Lisossomal**

A Doença de depósito lisossomal é um distúrbio que envolve o Sistema Nervoso Central. Caracteriza-se por depósito de substratos não metabolizados, que se acumulam nos lisossomos de neurônios devido à atividade deficiente de uma enzima catabólica (JAMES, 1972, SMITH, 2006). As alterações bioquímicas consistem de lipídoses, mucopolissacaridoses, glicogenoses, mucolipídoses, oligossacaridoses e lipofuscinoses neuronais (PLATT e WALKLEY, 2004).

As doenças de depósito lisossomal são classificadas de acordo com os mecanismos envolvidos na sua manifestação, podendo ser genéticas ou adquiridas (JAMES, 1972, SMITH, 2006). King e Alroy (2000) descreveram nove fatores causadores da doença: ausência de síntese de uma enzima imunologicamente detectável (Doenças de Hurler, Tay-Sachs, Sandhodd e Pompe); síntese de um polipeptídeo cataliticamente inativo (Gangliosidose GM<sub>1</sub>, mucopolissacaridose VI, doenças de Pompe e Tay Sachs); síntese de uma enzima cataliticamente ativa, porém, sem sua migração para o interior dos lisossomos (doença da célula I, polidistrofia pseudo-Hurler); síntese de uma enzima cataliticamente ativa, porém instável em compartimentos pré-lisossômicos ou lisossômicos (Leucodistrofia metacromática de surgimento tardio, deficiência de múltiplas sulfatases, doença de Pompe de surgimento tardio, deficiência de neuraminidase, beta-galactosidase); falta de proteínas ativadoras de hidrolases degradadoras de lipídeos (variante AB da gangliosidose GM<sub>2</sub>, variantes das doenças de Gaucher e Farber e da leucodistrofia metacromática); e gene estrutural normal para as hidrolases, com ocorrência de uma mutação no gene ou genes que codificam a modificação pós-translacional das hidrolases (deficiências de múltiplas sulfatases); deficiências enzimáticas resultantes intoxicação com inibidores naturais ou sintéticos das enzimas lisossômicas (moléstia por alcalóide indolizidínico, por medicamentos anfófilos catiônicos); diminuição no transporte do produto final da degradação para fora dos lisossomos (doença de Salla, sialidose infantil, cistinose); e aporte excessivo de substrato (algumas leucemias que estão associadas a doença de Gaucher).

As doenças de depósito lisossomal adquiridas resultam da ingestão de plantas que contêm inibidores específicos de uma ou mais enzimas catabólicas lisossômicas. Plantas dos gêneros *Astragalus*, *Oxytropis* e *Swainsona*, conhecidas como “locoweed”, causam  $\alpha$ -manosidoses em equinos, bovinos, ovinos e caprinos no oeste do Canadá, Estados Unidos, nordeste do México e Austrália (JAMES, 1972; SMITH, 2006).

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

O princípio ativo envolvido nas doenças de depósito lisossomal é a swainsonina, um alcalóide indolizidínico, que constitui o princípio ativo de diversas plantas tóxicas. Esse alcaloide age nas células inibindo as enzimas alfa-manosidase lisossomal e alfa-manosidase II do aparelho de Golgi. As atividades dessas enzimas quando diminuídas, resultam no acúmulo lisossomal de oligossacarídeos não metabolizados, causando dilatação da organela, com posterior vacuolização, conferindo um aspecto tumefeito às células afetadas que demonstram-se aumentadas de tamanho (RIET-CORREA et al., 2011).

As plantas tóxicas que contêm swainsonina, como princípio ativo principal, estão associadas a doenças de armazenamento, caracterizadas por um quadro clínico-patológico de origem neurológica, acarretando em perturbações nervosas (TOKARNIA et al., 2012), relacionadas, principalmente, à disfunção cerebelar (LIMA et al., 2013). A doença de depósito lisossomal dizimou criações de caprinos em Sertânia, região semiárida do Estado de Pernambuco, a partir da ingestão de *Ipomoea marcellia* (MENDONÇA et al., 2012). Em herbívoros, essa doença é caracterizada pelo depósito de substratos em lisossomos devido a alterações da atividade de hidrolases ácidas (JOLLY & WALKLEY, 1997).

No Brasil, as plantas que têm como princípios ativos a swainsonina representam um grupo importante de plantas tóxicas, por causarem perdas econômicas decorrentes das

desordens neurológicas apresentadas pelos animais intoxicados. Muitas vezes de forma irreversível, essas intoxicações ocorrem em caprinos, ovinos, bovinos e equinos em todo o Brasil (LIMA, et al., 2013; MENDONÇA et al., 2012; OLIVEIRA JUNIOR et al., 2013). Esses animais apresentam quadro clínico semelhante, quando intoxicados por diferentes plantas que contém o mesmo princípio ativo (OLIVEIRA JUNIOR et al., 2013).

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

Caprinos intoxicados experimental e espontaneamente, por plantas que contém swainsonina, apresentam sinais neurológicos característicos, principalmente, de alterações com sede no cerebelo: incoordenação motora, debilidade dos membros pélvicos, marcha lateral, reações posturais lentas, dismetria, hipermetria, tremores de cabeça, ataxia e quedas (COLODEL et al., 2005; MENDONÇA et al., 2011; TOKARNIA et al., 2012; LIMA et al., 2013). Ovinos apresentam sinais clínicos semelhantes aos manifestados por caprinos, porém menos evidentes (SEITZ et al., 2005). Experimentalmente, Armién et al. (2011), observaram em ovinos, perda de peso, alterações comportamentais caracterizadas por depressão acentuada, letargia, estupor, irritabilidade, comportamento destrutivo e vicioso, polifagia, anorexia e ainda, anormalidades motoras como as apresentadas pelos caprinos intoxicados.

Em bovinos, a manifestação clínica da intoxicação por swainsonina é caracterizada por olhar atento, orelhas voltadas para trás, tremores de intenção na cabeça, pescoço estendido para frente e para baixo, emagrecimento, andar em marcha, incoordenação motora com andar cambaleante, quedas ao andar, hipermetria, membros rígidos e dificuldade de se manter em estação (FURLAN et al., 2008; PEDRO et al., 2010).

Essas intoxicações são menos frequentes em equinos. Assis et al. (2010) relataram um surto de intoxicação por swainsonina em equinos, por ingestão de *Turbina cordata*. Os animais intoxicados apresentaram emagrecimento progressivo e alterações neurológicas caracterizadas por tremores, ataxia severa, relutância em caminhar, saltos, quedas, alterações posturais e comportamentais (LORETTI et al., 2003).

Segundo Riet-Correa et al. (2009), se os animais deixam de ingerir essas plantas no início dos sinais nervosos ou até mesmo 30 dias após, os sinais podem ser reversíveis. No entanto, em animais que continuam a ingeri-las, os sinais nervosos se tornam irreversíveis, em consequência da perda neuronal. O que reafirma a informação de que a doença causada por plantas que contém swainsonina possui caráter crônico, e os sinais clínicos prevalecem em animais que ingerem a planta por longos períodos (PEDROSO, 2010).

As plantas tóxicas que contém esse alcalóide estão presentes em todo o Brasil. Na Região Nordeste, as plantas que contém swainsonina são *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa* (algodão bravo, mata bode, canudo), *Ipomoea sericophylla*, *Ipomoea riedelii* (anicão), *Ipomoea marcellia* (jetirana, orelha de onça) e *Turbina cordata* (capoteira, batata de peba, moita de calango) (RIET-CORREA et al., 2011). *Sida Carpinifolia* (guanxuma, vassourinha, chá-da- Índia, malva-brava, relógio de vaqueiro, vassoura preta), apesar de ser uma planta nativa de ocorrência em quase todo o território nacional, é mais frequente nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste (KISMANN & GROTH, 2000, LORENZI, 2000) e, já foi descrita em caprinos (DRIEMEIER et al., 2000, COLODEL et al., 2002), ovinos (SEITZ et al. 2005), equinos (LORETTI et al., 2003) e bovinos (FURLAN, 2008). Porém, apesar de sua ampla distribuição e comprovada toxicidade, a intoxicação por essa planta não tem grande relevância para a pecuária, devido ao fato de os animais raramente a consumirem em quantidades suficientes para causar quadros clínicos (TOKARNIA et al., 2012).

### **2.5.1. *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa***

*Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa* consiste de um arbusto da família Convolvulaceae, é uma planta ereta e leitosa, conhecida popularmente como, “algodão-bravo”, “algodoeiro”, “canudo”, “capa-bode” e “manjorana”(FREY, 1995, TOKARNIA et al., 2012).

Em estudo epidemiológico da intoxicação por *I. carnea* subsp. *fistulosa*, Oliveira et al. (2009), relataram que a intoxicação em caprinos ocorre principalmente no período seco, mas casos podem ser observados durante todo o ano, visto que os caprinos intoxicados, segundo os proprietários, desenvolvem afeição pela planta, continuando a ingeri-la mesmo quando há

outra pastagem disponível. Schumacher-Henrique et al. (2003) observaram que após longos períodos de ingestão de *I. carnea* subsp. *fistulosa*, caprinos desenvolveram ingestão compulsiva pela planta.

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

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

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

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

de Bergmann, presença de numerosos esferóides axonais e gliose, principalmente na substância branca cerebelar e pedúnculos cerebelares.

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

### **2.5.2. *Ipomoea sericophylla***

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

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

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

### **2.5.3. *Ipomoea riedelii***

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

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

### **2.5.4. *Ipomoea marcellia***

*Ipomoea verbascoidea* Choisy (Convolvulaceae), atualmente reclassificada como *Ipomoea marcellia* (Convolvulaceae), é uma planta arbustiva sub-ereta ou trepadeira arbustiva com caules decumbentes de até 5 m de altura, folhas oblongas ou circulares em grande quantidade, medindo até 18,5 cm de comprimento, às vezes cordiforme na base, densamente coberta de pêlos lanosos abaixo. Suas flores de coloração malva-rosa para roxo com um tom mais escuro na garganta, às vezes branco, podem se apresentar solitárias ou agrupadas em número de três, com sementes ovoides e de coloração acastanhada. Apresenta-se distribuída em toda a região nordeste do Brasil (HYDE et al., 2012).

*I. marcellia* é uma planta tóxica de interesse pecuário em pelo menos quatro Municípios do Sertão do Moxotó em Pernambuco. Crescimento intenso dessa planta é observado no período chuvoso, cobrindo a vegetação herbácea e arbustiva ou crescendo em

lajedos, o que caracteriza essa intoxicação como sazonal. A intoxicação ocorre nesse período devido a intensa rebrotação da planta nessa época (LIMA et al., 2013). É descrita como causa de DDL que se caracteriza pelo acúmulo de substratos não metabolizados nos lisossomos decorrente da atividade deficiente das hidrolases ácidas (LIMA et al., 2013, MENDONÇA et al., 2012).

*I. marcellia* foi descrita como responsável por surtos de DDL afetando caprinos no Estado de Pernambuco (MENDONÇA et al., 2012). Os sinais clínicos consistem principalmente em distúrbios neurológicos, embora alterações endócrinas e reprodutivas também possam ocorrer em intoxicações por plantas que contém swainsonina (OLIVEIRA et al., 2011).

As alterações neurológicas observadas são principalmente de origem cerebelar; evidenciadas pela perda de equilíbrio, seguida de quedas quando os animais são estressados. Além de ataxia, hipermetria, dismetria, nistagmo, marcha lateral e tremores na cabeça e pescoço. Após sofrerem quedas, os animais têm dificuldade em se levantar e podem apresentar espasticidade dos membros pélvicos (LIMA et al., 2013). Outras alterações, tais como sonolência, emagrecimento progressivo, pelos arrepiados, opacos e quebradiços também podem ser observados (OLIVEIRA et al., 2009; TOKARNIA et al., 2012; OLIVEIRA JÚNIOR et al., 2013).

Em estudos sobre a doença causada pela intoxicação natural e experimental por *I. marcellia* em caprinos, Mendonça et al. (2012) relataram os sinais clínicos apresentados pelos animais intoxicados que consistiam de tremores de cabeça, incoordenação motora com ataxia e dismetria principalmente dos membros posteriores, andar lateralizado, posturas anormais e desequilíbrio seguido de quedas. Esses sinais eram mais evidentes quando os animais eram movimentados, ou em condições estressantes. Outras alterações, como a perda progressiva de peso, pelo áspero, decúbito prolongado e morte também foram observadas nos animais afetados com a doença. Na necropsia, não foram encontradas alterações significativas nem nos animais experimentais, nem naqueles intoxicados naturalmente.

No exame histopatológico, foram observadas lesões em várias regiões do sistema nervoso, caracterizadas por vacuolização de neurônios, principalmente os de Purkinje, mas também ocorreram nos núcleos cerebelares, ponte, bulbo córtex cerebral, gânglio trigeminal e medula espinhal. Na camada granular do cerebelo, pedúnculos cerebelares, e núcleos cerebelares foram encontrados esferoides axonais. Vacuolizações também foram observadas

em células de outros tecidos, como nas células acinares do pâncreas, células foliculares da tireóide, no epitélio dos túbulos renais e nos hepatócitos.

Mendonça et al. (2012) realizaram, por intermédio de espectrometria de massa de cromatografia em fase líquida (LCMS), análise química de folhas secas *I. marcellia*, demonstrando uma concentração de 0,017% de swainsonina nessa planta. Lima et al. (2013), mensuraram, por intermédio da mesma técnica, e obtiveram a concentração de 0,02% de swainsonina.

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

### **2.5.5. *Turbina cordata***

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

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

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

### 2.5.6. *Sida Carpinifolia*

*Sida carpinifolia* L.f., da família Malvaceae, é uma planta subarborescente, perene, ereta, ramificada, de caule sublenhoso, com casca fibrosa, medindo de 0,3 a 0,7 metros de altura, se propaga por sementes, invadindo principalmente pastagens e terrenos baldios (LORENZI, 2000). É uma planta nativa do Brasil ocorrendo em quase todo o território nacional. Tem distribuição pantropical e é frequente em locais úmidos e sombreados das Regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste do Brasil, sendo popularmente chamada de “guanxuma”, “vassourinha”, “chá-da-índia”, “malva-brava”, “malva-baixa”, “relógio de vaqueiro”, “relógio-vassoura” e “vassoura preta” (LORENZI, 2000; KISMANN & GROTH, 2000).

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

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

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

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

À necropsia não são observadas lesões macroscópicas significativas. Microscopicamente as lesões mais significativas são caracterizadas por vacuolização

citoplasmática nos neurônios de Purkinje, células acinares do pâncreas e nas células foliculares da tireóide, distensão e vacuolização citoplasmática múltipla e acentuada, afetando principalmente as células de Purkinje do cerebelo e os neurônios do córtex cerebral, do tálamo, do mesencéfalo e da medula espinhal. Esferóides axonais foram freqüentemente encontrados na camada granular do cerebelo e, com menor intensidade, em outras áreas do encéfalo e medula espinhal (FURLAN, 2007; DRIEMEIER et al., 2000; SEITZ et al., 2005).

### ***2.5.7. Solanum fastigiatum***

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

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

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

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

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

As principais alterações histológicas observadas consistem de fina vacuolização parcial ou total do pericário dos neurônios de Purkinje com deslocamento do núcleo dos neurônios de Purkinje para a periferia; degeneração microvacuolar citoplasmática e perda de células de Purkinje com perda da substância de Nissl e eosinofilia da região citoplasmática imediatamente ao redor do núcleo; proliferação da glia de Bergmann; diminuição da camada

molecular; esferóides axonais na camada de células granulares e substância branca cerebelar (RECH et al., 2006; RISSI et al., 2007).

### **2.5.8. *Solanum paniculatum***

*Solanum* é o gênero mais representativo da família Solanaceae e consiste de cerca de 1.500 espécies. *Solanum paniculatum* é uma planta angiosperma da família Solanaceae, perene, arbustiva, ereta, ramificada, de caule pubescente e armado de acúleos curvos, com flores de pétalas brancas e anteras amarelas, com 1-2 metros de altura e nativa do Brasil. É originalmente das regiões Norte e Nordeste, ocorrendo hoje em todo o território brasileiro como invasoras de pastagens, lavouras perenes, pomares, à beira de estradas, carreadores e terrenos baldios. Apresenta preferência por solos mais arenosos e secos, sendo difícil a sua erradicação. É conhecida popularmente como Jurubeba (LORENZI, 2008; SILVA, et al., 2006).

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

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

À necropsia não são encontradas lesões macroscópicas específicas associadas à intoxicação pela planta. As lesões histológicas mais importantes são encontradas no cerebelo.

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

### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1. Comitê ético**

Este trabalho foi realizado seguindo Princípios Éticos na Experimentação Animal, editado pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA). Foi obtida a aprovação na Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal Rural de Pernambuco (CEUA/UFRPE), cujo número da licença é 03/2017.

#### **3.2. Desenvolvimento do experimento**

O experimento foi realizado na Estação Experimental de Pequenos Animais de Carpina da Universidade Federal Rural de Pernambuco (EEPAC/UFRPE). As plantas foram coletadas no Município de Sertânia, Pernambuco, Brasil. Foram separadas as folhas de *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa* para secagem à sombra, subsequentemente trituradas e acondicionadas em sacos de nylon para posterior fornecimento aos caprinos experimentais.

Foram utilizadas seis fêmeas caprinas, SRD (sem raça definida), adultas, com média de 25 Kg de massa corporal, clinicamente saudáveis, avaliadas por exame clínico ginecológico quanto à higidez. Trinta dias antes do início do experimento, as cabras receberam medicação antiparasitária, e foram mantidas em baias individuais, visando à adaptação e observação clínica prévia. Foram alimentadas com ração comercial, suplemento mineral, capim elefante (*Pennisetum purpureum*) e água *ad libitum*.

Após esse período de adaptação, os animais foram separados aleatoriamente em dois grupos. O grupo teste, constituído pelas fêmeas T-22, T-23, T-24 e T-25, compreendeu as cabras que receberam misturadas à ração, durante 60 dias, *I. carnea* subsp. *fistulosa* desidratada, contendo 0,02% de swainsonina na dose de 2g/ kg de Peso Vivo (PV). A swainsonina foi mensurada por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa. O grupo controle foi formado pelas cabras identificadas como C-20 e C-21. Estas não receberam a planta adicionada à ração, porém permaneceram sob as mesmas condições de manejo que o grupo teste.

### **3.3. Avaliação e acompanhamento do ciclo estral**

Foram realizadas, diariamente, colheitas de swabs vaginais para confecção de esfregaços, utilizando-se material estéril de algodão e lâminas de vidro. Estas foram observadas sob colorações tipo Romanowsky (Panótico Rápido Laborclin). As colheitas iniciaram a partir da detecção do primeiro cio, ainda na fase de adaptação, e foram realizadas durante os 60 dias do fornecimento da planta. Para a sincronização do cio, as cabras foram induzidas com uma associação de Progespon® (Acetato de Medroxiprogesterona de 60 mg), Novormon® (ECG de 200 UI) e Ciosin® (Cloprostenol). O protocolo iniciou-se com o implante intravaginal de progesterona e, após doze dias, a retirada desse implante e a aplicação de 300 UI de ECG mais 0,125 mg de cloprostenol, ambos por via intramuscular profunda. As lâminas foram observadas ao microscópio óptico com aumentos de 100x e 400x para contagem e caracterização morfológica das células epiteliais, classificadas em Superficiais Anucleadas, Superficiais Nucleadas, Intermediárias e Parabasais, para o acompanhamento do ciclo estral e suas variações celulares.

Os ovários foram avaliados por laparoscopia durante a fase folicular, para a observação da presença e dominância de folículos e formação de corpo hemorrágico (CH) e corpo lúteo (CL), conforme técnica preconizada para procedimentos de rotina em reprodução assistida na espécie caprina. Para esse procedimento, as fêmeas foram submetidas a um protocolo anestésico formado pela associação de sulfato de atropina 1%, cloridrato de xilazina 2% e cloridrato de cetamina 10%. Após anestesia, as fêmeas foram colocadas em camas articuladas, apropriadas à espécie, tricotomizadas e submetidas à antissepsia na região inguinal e abdominal. Para a passagem dos trocartes do laparoscópio, foram feitas duas incisões paralelas de aproximadamente 1 cm, na região abdominal.

Os resultados foram analisados correlacionando-os aos ciclos reprodutivos. Sendo avaliados quatro ciclos ao longo do experimento, onde o ciclo I compreendeu o período de adaptação, o ciclo II ocorreu no início da fase experimental e os ciclos III e IV ocorreram do meio para o final do experimento, sequencialmente.

### **3.4. Dosagem de Progesterona**

Para a determinação das concentrações séricas, foram coletadas amostras de sangue de todos os animais (grupos teste e controle), obtidas por punção da veia jugular. Estas foram centrifugadas a 600 G durante 15 minutos. O soro foi separado e acondicionado sob congelamento (-20°C) até o momento das dosagens. Para isto foi utilizado o teste para determinação quantitativa da concentração de progesterona por enzimaímmunoensaio em microplaca, utilizando-se o kit Accubind®.

As análises foram realizadas no Laboratório de Biologia Molecular Aplicada à Produção Animal (BIOPA) do Departamento de Zootecnia (DZ) da UFRPE.

### **3.5. Análise clínica e histopatológica**

As fêmeas dos dois grupos foram avaliadas clinicamente a cada três dias a partir do início do experimento, do dia 0 (D0) até o término do experimento segundo os métodos descritos por Smith & Sherman (1994), quanto ao seu estado geral, comportamento, atitude, estado mental, coordenação, postura da cabeça, movimentação, apetite, cor das mucosas, vasos episclerais, temperatura retal, frequências cardíaca e respiratória, forma do abdômen, motilidade retículo-ruminal, exame físico das fezes, urina e aparência da pele. Também foram realizados o *Head Raising Test (HR test)* que consiste em levantar a cabeça do animal forçando-a no sentido crânio caudal, mantendo essa posição durante um minuto e em seguida soltando-a subitamente para verificar se há perda de equilíbrio (PIENAAR et al. 1976). Além do *Stand Up Test* no qual se mantém o animal em decúbito lateral por um minuto e liberando-o dessa posição para verificar se o animal apresenta dificuldade em se levantar (BARBOSA et al. 2006).

No último dia do experimento, as fêmeas foram eutanasiadas e necropsiadas. Foram coletados fragmentos do útero, tubas uterinas e ovários, além da hipófise, tireóide, encéfalo,

pâncreas, rins e fígado para análises histopatológicas. As amostras foram fixadas por, no mínimo, 24 horas em formaldeído 10% preparado em PBS 0,01 M e pH 7,2, submetidas à clivagem, sendo em seguida processadas de acordo com as técnicas de rotina para inclusão em blocos de parafina, cortados em micrótomo a 5 micrômetros e corados pela técnica de Hematoxilina-Eosina (H-E).

Foi realizada análise histopatológica descritiva dos órgãos coletados quanto à presença ou não de congestão, edema, hemorragia, vacuolização, degeneração e necrose. Os achados histopatológicos foram categorizados pela intensidade (leve, moderado e severo) e distribuição (focal, multifocal e difuso).

### **3.6. Análise estatística**

As médias das concentrações de progesterona sérica e desvio padrão foram obtidas por intermédio de estatística descritiva. Para analisar os dados obtidos das dosagens séricas de progesterona, utilizou-se o programa SAEG 7.0, aplicando análise de variância e regressão.

## **4. RESULTADOS**

No período de adaptação, todas as fêmeas responderam favoravelmente ao protocolo de sincronização. Demonstraram os sinais de cio e, nas duas avaliações laparoscópicas anteriores ao início do fornecimento da planta, todas as cabras apresentavam resposta ovulatória, evidenciadas pela presença de corpo hemorrágico e corpo lúteo, configurando ciclicidade normal. Alterações reprodutivas começaram aos 25° dias após o fornecimento da planta, onde as manifestações de cio foram menos evidentes nas fêmeas do grupo teste em relação às controles. Enquanto estas demonstravam sinais característicos de cio: inquietação, movimentos de cauda, vocalização e presença de muco viscoso observado na parte exterior da vulva. As fêmeas do grupo teste apresentaram-se quietas, sem manifestações indicativas de cio, embora não demonstraram sinais clínicos de doença de depósito lisossomal, ou qualquer alteração de comportamento.

Nas análises dos esfregaços vaginais, nos dois primeiros ciclos reprodutivos (Ciclo I e Ciclo II), compreendidos por um período de adaptação e o início da fase experimental (cerca

de 15 dias após de fornecimento de *I. carnea* subsp. *fistulosa*,) ambos os grupos apresentaram na análise citológica, as fases do ciclo estral, bem distintas e com suas células características. Houve a predominância de células superficiais anucleadas e poucas células intermediárias durante o estro. Esse padrão celular foi observado por dois dias, havendo após isso, um aumento significativo de células intermediárias, caracterizando o início da fase lútea, determinando o período do metaestro, no qual se observou também a presença de células epiteliais com infiltração de leucócitos e células parabasais. Essas últimas aumentaram consideravelmente, juntamente com as células intermediárias caracterizando o aspecto citológico do período de diestro. O aparecimento de células superficiais nucleadas indicou a transição para a fase de proestro.

No terceiro ciclo estral (Ciclo III), as fêmeas do grupo teste apresentaram uma predominância de células intermediárias e parabasais, não sendo observada a presença de células superficiais, demonstrando um padrão celular observado na fase lútea (metaestro e diestro). As cabras do grupo controle mantiveram a distribuição dos tipos celulares apresentadas nos ciclos anteriores, com a caracterização de cada fase. Esses resultados repetiram-se no ciclo seguinte (Ciclo IV) do experimento.

Na avaliação laparoscópica no período experimental subsequente à fase de adaptação, houveram divergências nas respostas ovulatórias das cabras do grupo teste em relação às controles. A cabra T-22 não demonstrou resposta ovariana, apresentando ovários lisos, e as cabras T-23 e T-25, apresentaram resposta fraca, com folículos de 2 mm. Na mesma avaliação, as fêmeas do grupo controle apresentaram corpo lúteo e corpo hemorrágico. Das fêmeas do grupo teste apenas a T-24 apresentou Corpo lúteo, porém já regredido. Na avaliação ovariana subsequente, correspondente ao quarto ciclo do experimento, as cabras C-20 e C-21, pertencentes ao grupo controle, apresentaram corpo lúteo e corpo hemorrágico respectivamente. As fêmeas T-22, T-23 e T-25 apresentaram folículos pequenos e ausência de dominância. No grupo teste, apenas o animal T-24 apresentou resposta ovariana pré-ovulatória, caracterizada pela presença de um folículo maduro. Os achados das análises laparoscópicas estão apresentados na Figura 2.

Ciclos	Grupo controle		Grupo Teste			
	C-20	C-21	T-22	T-23	T-24	T-25
<b>C-I</b>	2 CL's	1 CH	2 CL's	2 CL's	1 CH	2 CH's
<b>C-II</b>	2 CL's	1 CL	1 CH	2 CL's	1 CH	1 CL + 1 folículo maduro
<b>C-III</b>	1 CH	2 CL's	Ovários lisos	Folículos de 2 mm	1 CL regredido	Folículos de 2 mm
<b>C-IV</b>	1 CL	1 CH	Folículos de 2 mm	Folículos de 2 mm	Folículo maduro	Folículos de 2-3 mm

Figura 2: Apresentação dos resultados das análises laparoscópicas das fêmeas caprinas. Os resultados são apresentados por ciclo reprodutivo, identificados pela letra C seguido do numeral romano na sequência (C-I, C-II, C-III e C-IV).

Os resultados obtidos dos níveis médios da concentração de progesterona das fêmeas dos grupos teste e controle estão expressos na tabela 1. Não houve diferença significativa ( $P > 0,05$ ) entre as médias obtidas entre os grupos durante o período experimental. A avaliação estatística do período correspondente aos dois últimos ciclos demonstrou diferenças significativas ( $P < 0,05$ ), onde as fêmeas do grupo controle apresentaram níveis mais baixos de progesterona em relação ao grupo teste.

Tabela 1: Concentrações médias de progesterona sérica e desvio padrão em fêmeas caprinas com doença de depósito lisossomal (Grupo Teste) e fêmeas saudáveis (Grupo Controle), avaliadas em 15 coletas ao longo do período experimental.

Coletas	Grupo Controle	
	Progesterona (ng/mL) $\pm$ Desvio Padrão	Progesterona (ng/mL) $\pm$ Desvio Padrão
1	1,126 $\pm$ 0,31	1,121 $\pm$ 0,09
2	0,959 $\pm$ 0,27	1,192 $\pm$ 0,02
3	0,411 $\pm$ 0,10	0,603 $\pm$ 0,14
4	0,572 $\pm$ 0,25	0,699 $\pm$ 0,11
5	1,487 $\pm$ 0,49	1,238 $\pm$ 0,05
6	1,414 $\pm$ 0,27	1,307 $\pm$ 0,01
7	1,654 $\pm$ 0,35	1,879 $\pm$ 0,03
8	1,508 $\pm$ 0,38	1,670 $\pm$ 0,02
9	1,404 $\pm$ 0,45	1,532 $\pm$ 0,04
10	1,510 $\pm$ 0,43	1,635 $\pm$ 0,05
11	1,336 $\pm$ 0,38	0,600 $\pm$ 0,02
12	1,595 $\pm$ 0,32	1,282 $\pm$ 0,03
13	1,560 $\pm$ 0,33	1,724 $\pm$ 0,09
14	1,525 $\pm$ 0,19	0,748 $\pm$ 0,05
15	1,586 $\pm$ 0,17	1,281 $\pm$ 0,02

Teste de Student Newman Keuls ( $P > 0,05$ ).

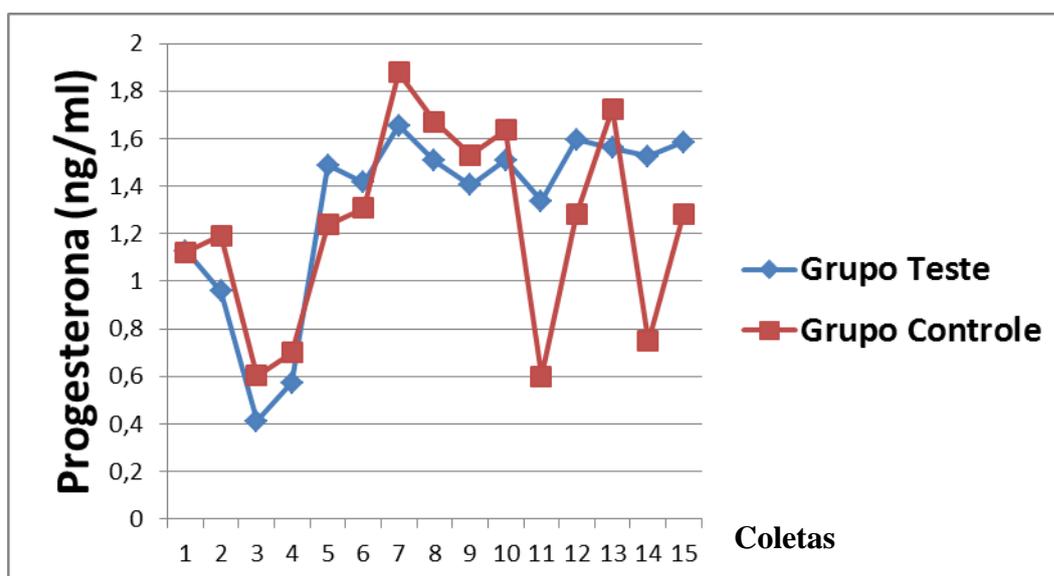


Figura 3: Representação gráfica das concentrações de progesterona (ng/ml) obtidas de 15 coletas durante o período experimental das fêmeas caprinas do Grupo Teste e Grupo Controle.

A Figura 3 caracteriza o perfil hormonal da progesterona por intervalo de coleta, demonstrando resultados variáveis da concentração de  $P_4$  entre os dois grupos, em diferentes períodos ao longo do experimento.

Os resultados obtidos das dosagens de progesterona foram bastantes variáveis entre animais do mesmo grupo e em períodos diferentes de coleta.

Os sinais clínicos neurológicos, característicos de doença de depósito lisossomal das fêmeas com intoxicação induzida pelo consumo de *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa*, não foram bem evidentes, e iniciaram-se depois de 40 dias de consumo da planta. Esses consistiram de lentidão em respostas a testes de propriocepção, andar cambaleante, HR *test* e *Stand up test* positivos (Figura 4).

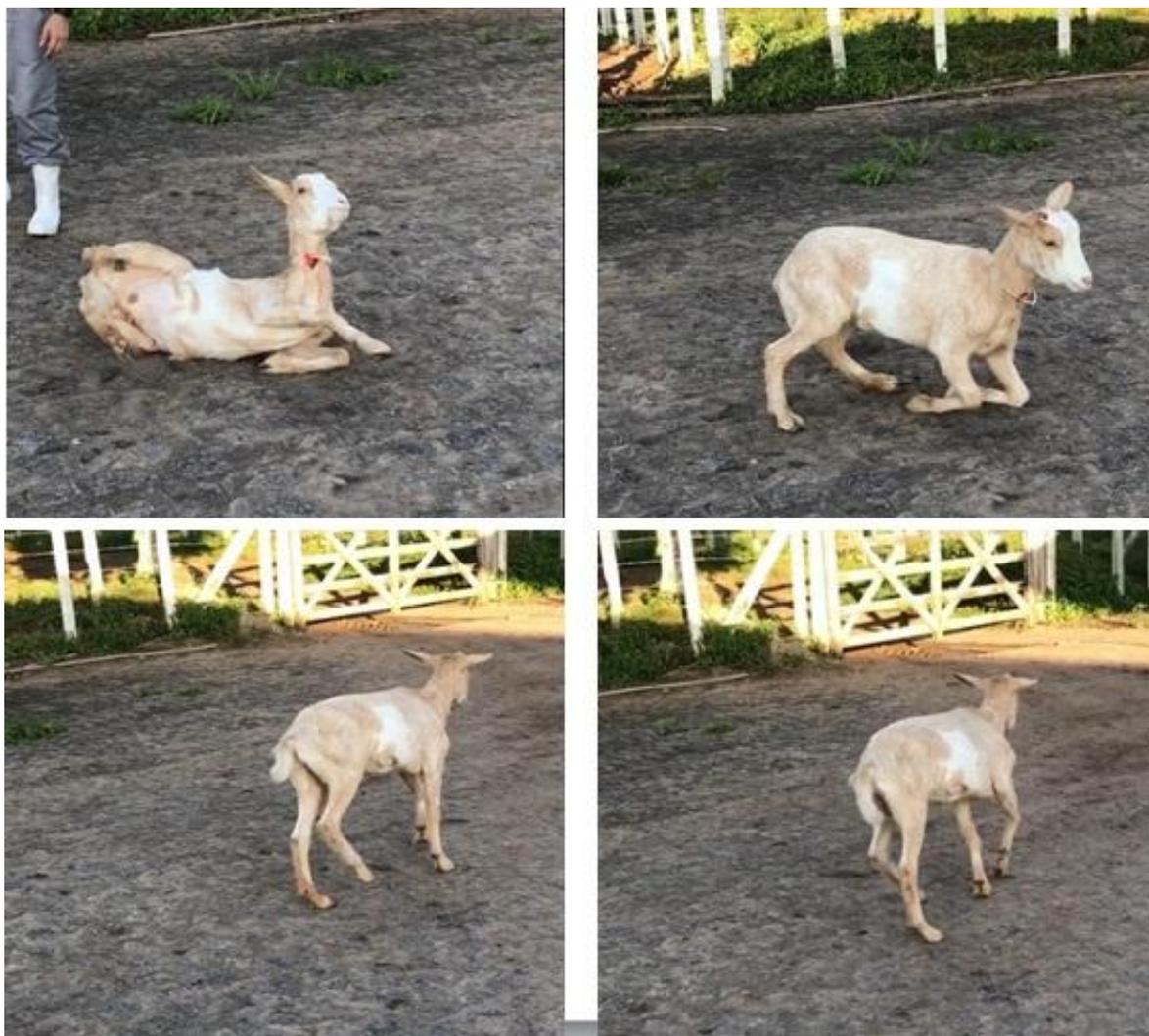


Figura 4: Doença de depósito lisossomal em fêmea caprina intoxicada experimentalmente por *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa*. Animal apresentando dificuldade em se levantar, ataxia e incoordenação motora em resposta ao *Stand up Test*.

Não foram evidenciadas lesões macroscópicas à necropsia. Nas análises histopatológicas, foram observadas as lesões características da Doença de Depósito Lisossomal, causada pela intoxicação por swainsonina no cerebelo, que consiste da vacuolização das células de Purkinje (Figura 5) em todas as cabras do grupo teste.

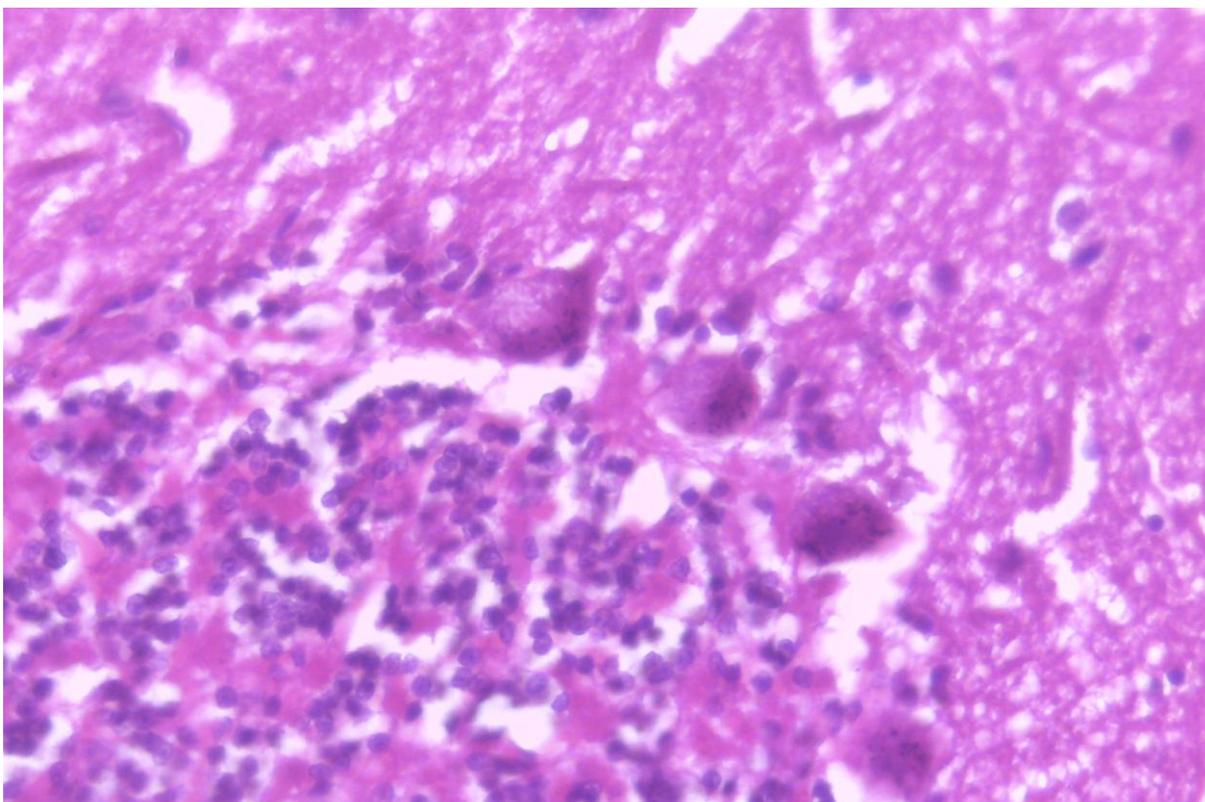


Figura 5: Lesões no sistema nervoso central das cabras com Doença de Depósito Lisossomal. Células de Purkinje com aspecto tumefeito devido à vacuolização citoplasmática. Núcleo deslocado para a periferia e citoplasma pálido. HE, Obj.40x.

Na adenohipófise não houve alterações, porém na neuro-hipófise observou-se a presença de células em necrose (figura 6).

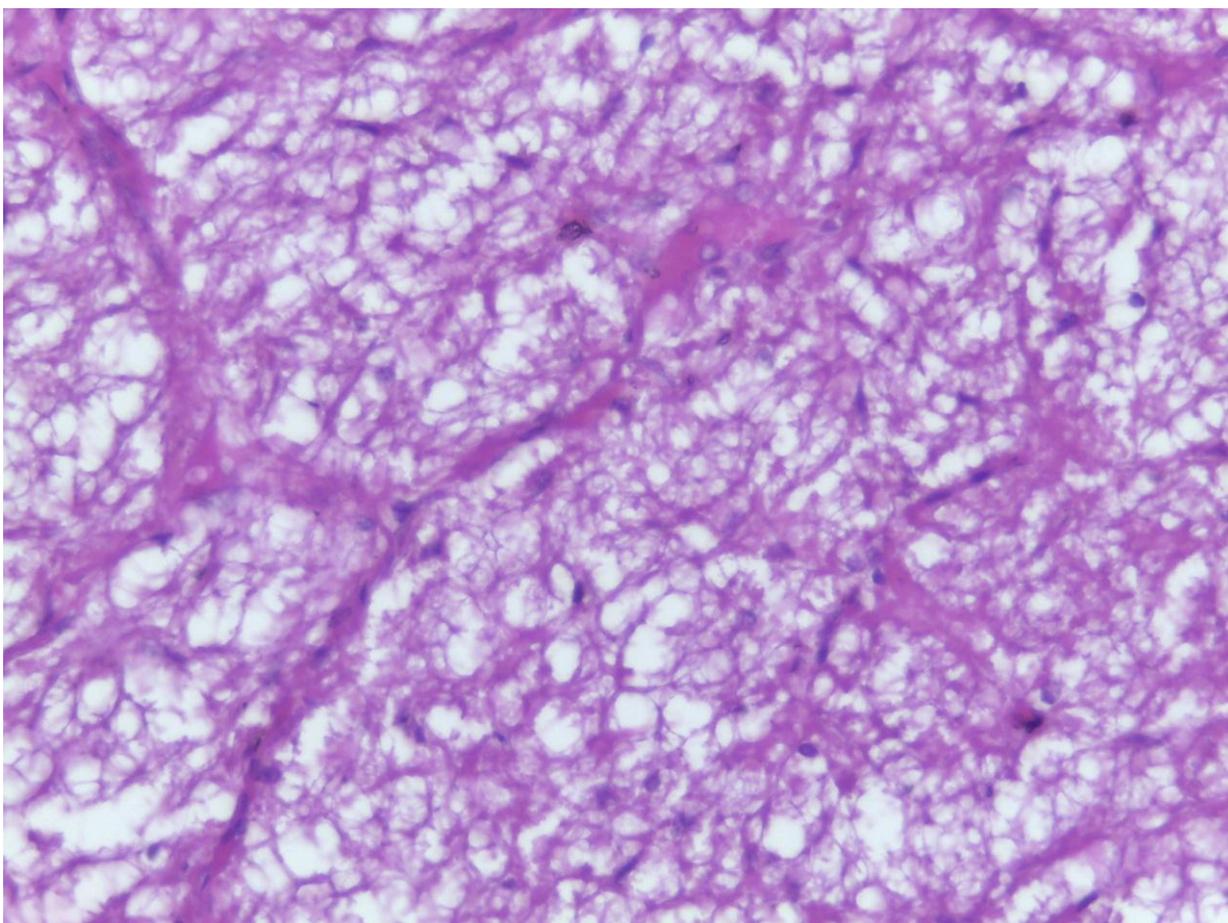


Figura 6: Presença de células em necrose na neurohipófise, evidenciadas pela observação de núcleos eosinofílicos e picnóticos. HE, Obj.40x.

Lesões na tireóide foram observadas em todas as fêmeas do grupo teste e consistiram em vacuolização das células foliculares. Lesões de vacuolizações também foram encontradas nas células epiteliais do pâncreas e em hepatócitos. Foram evidenciadas no fígado também, áreas de degeneração. Não foram observadas lesões no tecido uterino. Porém, os ovários apresentaram comprometimento das Células da Teca (figura 7), caracterizado por lesões de degeneração, necrose e, principalmente, células vacuolizadas. Também foi observado o acometimento de células da Camada da Granulosa em umas das fêmeas (T-24).

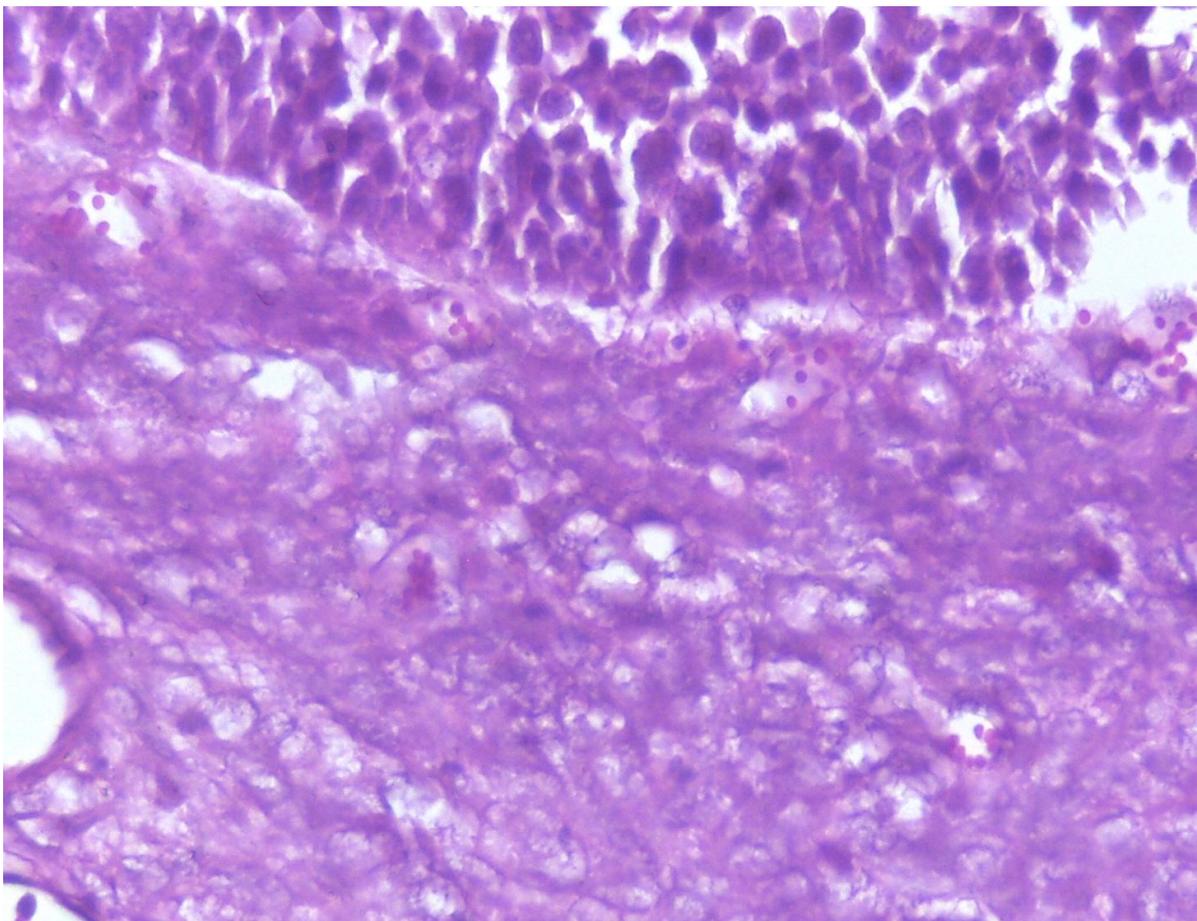


Figura 7: Lesões em ovários das cabras com Doença de Depósito Lisossomal. Teca interna do ovário de cabra com doença de depósito lisossomal, com a presença de vacuolização celular. Observa-se células da teça aumentadas de volume e citoplasma pálido. HE Obj. 40x.

## 5. DISCUSSÃO

A dose de swainsonina presente nas folhas de *I. carnea* subsp. *fistulosa* e administrada às fêmeas utilizadas neste estudo, foi considerada subdose, uma vez que Gotardo et al. (2016) utilizaram doses superiores ao dobro da utilizada neste trabalho. O uso de baixas doses do princípio ativo, refletiu no tempo de aparecimento dos primeiros sinais neurológicos característicos de doença de depósito lisossomal, que foram observados aos 22 dias de experimento por Lima et al. (2013) utilizando o dobro da dose de swainsonina. A opção pelo uso de subdoses nesse delineamento, buscou avaliar os aspectos da intoxicação a partir da ingestão de pequenas quantidades da planta, visando simular o que ocorre em caso de intoxicação natural, onde os animais ingerem a planta alternadamente a outras fontes alimentares.

As alterações reprodutivas foram constatadas clinicamente pela ausência de cio e, mediante os resultados das análises da citologia vaginal, laparoscopia, concentrações séricas de progesterona e histopatológico. Porém, esses distúrbios não cursaram com sinais neurológicos, que são as principais alterações da doença de depósito lisossomal causada pelo consumo de plantas que contém swainsonina (COLODEL, 2005; MENDONÇA et al., 2011; MENDONÇA et al., 2012). Oliveira et al. (2011) atribuíram os déficits reprodutivos das fêmeas intoxicadas por *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa*, à apatia provocada pela dificuldade de se alimentar devido aos tremores de intenção. Porém, no presente estudo, as fêmeas não apresentaram tremores, embora tenha sido observado apatia e diminuição no consumo alimentar em alguns animais.

Evidências de alterações reprodutivas nas cabras, mesmo sem manifestações clínicas de doença de depósito lisossomal, são reforçadas com os resultados da citologia vaginal, nos quais as cabras do grupo teste não apresentaram celularidade compatível com a fase do ciclo estral, demonstrando que animais que consomem *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa*, podem aparentar higidez, mesmo desenvolvendo alterações fisiológicas limitantes como deficiências ou falhas reprodutivas imperceptíveis a campo. Essa falha no diagnóstico acarreta em prejuízos ao produtor, impedindo o descarte precoce e a identificação e eliminação do problema através da retirada dessas plantas do pasto, a fim de evitar novos casos.

Apesar de contestável valor diagnóstico da citologia vaginal em cabras em relação à sua importância para outras espécies, essa técnica pode ser considerada mais uma alternativa para viabilizar o controle reprodutivo e a identificação de possíveis distúrbios hormonais (RAPOSO et al., 1999). Leigh et al. (2010) concluíram que uma monitoração cuidadosa da citologia vaginal permite a determinação da fase do ciclo estral, constituindo importante ferramenta de identificação, onde os sinais de estro não são suficientemente evidentes.

Os tipos celulares predominantes na fase de estro são decorrentes da influência estrogênica sobre o epitélio vaginal, que causa intensa descamação e o aparecimento dessas células superficiais anucleadas (RAPOSO et al., 1999). A ausência dessa apresentação nos esfregaços das fêmeas do grupo teste sugere possíveis alterações hormonais como responsáveis pela celularidade vaginal incompatível com a fase folicular. Assim como a diminuição da diferenciação das células superficiais em decorrência do aumento dos níveis de progesterona, justificando a ausência ou menor incidência dessas células na fase luteal (metaestro e diestro).

Os eventos biológicos observados a partir dos achados obtidos nos esfregaços vaginais das cabras do grupo teste assemelham-se às observações obtidas nas análises laparoscópicas no período experimental, nas quais a ausência de folículos maduros e corpo lúteo ou hemorrágico indicam possível inatividade ou redução da atividade ovariana, cuja causa pode ser atribuída a débitos hormonais que, segundo Borges et al. (2008) refletem no quadro citológico vaginal.

Ondas de crescimento folicular, sem estabelecimento de dominância ocorrem na presença de níveis elevados de progesterona que exerce uma inibição sobre o suporte gonadotrófico e consequente liberação de LH, necessário para o estágio final de crescimento folicular e ovulação (BERBER et al., 2007). Embora não tenha sido demonstrada diferença significativa entre as concentrações de progesterona entre os grupos estudados ao longo do experimento, a análise do gráfico evidencia que em determinados períodos, coincidentes com a fase folicular, onde as fêmeas controles apresentaram níveis séricos de P<sub>4</sub>, inferiores a 1 ng/mL, as cabras do grupo teste apresentaram níveis elevados desse hormônio. Esse padrão hormonal permite o desenvolvimento de folículos conforme observado nas cabras do testes, mas estes não atingem maturidade devido a supressão da luteinização pela P<sub>4</sub>.

Provavelmente, a semelhança nos valores encontrados nas dosagens de progesterona, tenha ocorrido devido à grande variação nos resultados, uma vez que foram avaliadas as concentrações de progesterona de todo o período, inclusive da fase de adaptação.

Valores abaixo de 1 ng/ mL constituem concentrações normais nas fases de proestro e estro, segundo Kandil et al. (1991), Na et al. (1995) e Prestes et al.(1996). Esse perfil hormonal foi demonstrado pelas fêmeas do grupo controle em todas as fases foliculares de todo o período estudado. Os níveis mais altos de progesterona demonstrados pelas fêmeas do grupo teste, são incompatíveis com o perfil hormonal dessa fase do ciclo estral, justificando o aparecimento de folículos nessas fêmeas observados à laparoscopia, uma vez que, níveis elevados de P<sub>4</sub>, resultam num recrutamento de folículos devido ao feedback positivo exercido sobre a liberação de FSH. Porém, não há ovulação porque não há estímulos para a secreção de LH (LEGA et al., 2005), justificando a inobservação de corpos lúteos ou hemorrágicos nas fêmeas testadas.

Embora evidenciadas alterações funcionais, a ausência de lesões macroscópicas é comum em casos de intoxicação por *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa*, exceto em intoxicações crônicas, onde pode-se observar atrofia cerebelar (OLIVEIRA et al., 2011). Essa condição

inexistiu nos animais deste trabalho, uma vez que a intoxicação ocorreu de maneira aguda e com subdoses de swainsonina, justificando o não aparecimento desta lesão. Já as alterações microscópicas encontradas no exame histopatológico, foram semelhantes às descritas por Oliveira et al.(2009), Mendonça et al. (2012), Mendonça et al. (2011), Barbosa et al. (2007), e Rocha et al. (2016), exceto as encontradas nas células da teca dos ovários das fêmeas intoxicadas.

Não existem relatos do comprometimento dessas células em intoxicações por *I. carnea*. Essas lesões podem ter sido responsáveis por alterações hormonais nas fêmeas do grupo teste, considerando a sua função na regulação do ciclo estral, destacando-se a produção de testosterona que é convertida em estradiol pelas células da granulosa. O incremento do estradiol promove o suporte de FSH e desencadeia a secreção de LH até o pico pré-ovulatório. Toda essa cascata hormonal é fundamental para as manifestações dos sinais de cio e consequente ovulação (AISEN & BICUDO, 2008). Alterações citoplasmáticas como vacuolização podem comprometer o funcionamento celular, havendo, portanto, déficits de sua função (RIET et al., 2009). Nesse caso, a ausência de sinais de estro, bem como as respostas ovulatórias desfavoráveis observadas nas fêmeas experimentais, podem ser justificadas pelo comprometimento funcional das células da teca.

As lesões de vacuolização de células de Purkinje apresentaram-se distribuídas de forma multifocal, evidenciando um comprometimento menor do órgão quando comparado a estudos onde utilizou-se doses superiores de swainsonina, como demonstrado por Lima et al. (2013), que através de análise morfométrica do cerebelo difusamente comprometido por vacuolização dessas células, verificaram alterações significativas da espessura da camada molecular deste segmento do SNC dos animais intoxicados. Por esse motivo, os animais do estudo não apresentaram sinais de disfunções cerebelares, como hipermetria, incoordenação, andar cambaleante, ataxia e perda de equilíbrio conforme citado em trabalhos de intoxicações por plantas que contém swainsonina (ARMIÉM et al., 2007; DANTAS et al., 2007; RIET-CORREA et al., 2009; MENDONÇA et al., 2012; OLIVEIRA JUNIOR et al., 2013; COOK et al., 2014, LIMA et al. 2013).

Oliveira Junior et al. (2011) concluíram que fêmeas caprinas intoxicadas por *I. Carnea* subsp. *fistulosa* apresentaram baixo desempenho produtivo e reprodutivo. Porém, essas alterações reprodutivas observadas, que consistiram de baixa fertilidade e nascimento de crias fracas que não ingerem o colostro e morrem poucos dias após o nascimento, os autores

associam à desnutrição das cabras. Essa condição foi atribuída aos tremores de intenção manifestados em consequência do desaparecimento dos neurônios de Purkinje. Esses tremores aumentavam quando os animais tentam se alimentar, o que levaria à essa condição nutricional (OLIVEIRA JUNIOR et al., 2011).

Porém, as fêmeas utilizadas nesse estudo não manifestaram esses sinais neurológicos, nem desnutrição. Isso aponta para a possibilidade de que o comprometimento celular observado nas camadas de células da teca, tenha afetado o ciclo reprodutivo das cabras intoxicadas. Podendo também ter envolvimento dos hormônios da tireóide, que teriam os níveis séricos reduzidos devido ao comprometimento das células foliculares acometidas por vacuolização. Considerando o envolvimento dos hormônios tireoidianos, especialmente no sistema reprodutor, atuando no metabolismo e crescimento celular (OSÓRIO et al., 2014), a hipótese de que as lesões celulares observadas nesse órgão possam resultar em efeitos clínicos na reprodução, deve ser considerada.

## 6. CONCLUSÃO

Alterações reprodutivas em cabras podem ser atribuídas ao consumo de *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa*, mesmo que em pequenas quantidades. A doença de depósito lisossomal por ingestão de swainsonina, cujos sinais nervosos já estão bem estabelecidos, afeta também a reprodução de fêmeas caprinas, comprometendo o ciclo estral. O acometimento de células do ovário pode estar relacionado, devido a prováveis alterações no perfil hormonal da progesterona.

## 7. REFERÊNCIAS

AISEN, E. G.; BICUDO, S. D. Reprodução ovina e caprina. São Paulo: **Medvet**. p. 14-23. 2008.

ALI AL AHMAD, M. Z.; FIENI, F.; GUINGUEN, L.. Cultured early goat embryos and cells are susceptible to infection with caprine encephalitis virus. **Virology**, v. 353, p. 307-315, 2006.

ANDRIOLI A.; GOUVEIA A.M.G.; MOURA-SOBRINHO P.A.; PINHEIRO R.R.; SALLES H.O. 2002. Transferência de Embriões em cabras naturalmente infectadas pelo Lentivirus caprino. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 24, p. 215-220, 2003.

ANTONIASSI, N. A. B.; FERREIRA, E. V.; SANTOS, C. E. P.; ARRUDA, L. P.; EDUARDO, V.; CAMPOS, J. L. E.; NAKAZATO, L.; COLODEL, E. M. Intoxicação espontânea por *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa* (Convolvulaceae) em bovinos no Pantanal matogrossense. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 27, n.10, p. 415-418, 2007.

ARAÚJO FILHO, J. A.; SOUZA, F. B.; CARVALHO, F. C. Pastagens no semiárido: pesquisa para um desenvolvimento sustentável. In: Simpósio sobre pastagens nos ecossistemas brasileiros. **SBZ**. p. 63-75, 1995.

ARMIÉN, A.G.; TOKARNIA, C.H.; PEIXOTO, P.V.; FRESE, K. Spontaneous and Experimental Glycoprotein Storage Disease of Goats Induced by *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa* (Convolvulaceae). **Veterinary Pathology**, v.44, n.2, p.10-184, 2007.

ARMIÉN A.G., TOKARNIA C., PEIXOTO P.V., BARBOSA K. & FRESE K. Clinical and morphologic changes in ewes and fetuses poisoned by *Ipomoea carnea* subspecies *fistulosa*. **Journal Veterinary Diagnostical Investigation**, v. 23, p. 221-232, 2011.

ASSIS, T. S.; MEDEIROS, R. M. T.; RIET-CORREA, F.; GALIZA, G.J.N.; DANTAS, A. F. M.; OLIVEIRA, D.M. Intoxicações por plantas diagnosticadas em ruminantes e equinos e estimativa das perdas econômicas na Paraíba. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n.1, p. 13-20, 2010.

AUSTIN DF.; HUAMAN Z. A synopsis of *Ipomoea* (Convolvulaceae) in the Americas. **Taxon**. v. 45, p. 3- 38, 1996.

BARBOSA, R. C.; RIET-CORREA, F.; LIMA, E. F.; MEDEIROS, R. M. T.; GUEDES, C. M. R.; GARDNER, D. R.; MOLYNEUX R.J.; MELO L.E.H. Experimental swainsonine poisoning in goats ingesting *Ipomoea sericophylla* and *Ipomoea riedelii* (Convolvulaceae). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 27, n. 10, p. 409-414, 2007.

BARBOSA, R. C.; RIET-CORREA, F.; MEDEIROS, R. M. T.; LIMA, E. F.; BARROS, S. S.; GIMENO, E. J.; MOLYNEUX, R. J.; GARDNER, D. R. Intoxication by *Ipomoea sericophylla* and *Ipomoea riedelii* in goats em the state of Paraíba, Northeastern Brazil. **Toxicon**, v. 47, n. 04, p. 371-379, 2006.

BARCHET, I; FREITAS, C. A. Integração de preços entre o Rio Grande do Sul, Urugai, Brasil e Austrálios mercados da carne ovina e da lã. **Espacios**, v. 33, n. 7, p. 5, 2012.

BARROS, S.S.; RIET-CORREA, F.; ANDUJAR, M.B.; BARROS, C.S.L.; MÉNDEZ, M.C.; SCHILD, A.L. *Solanum fastigiatum* and *Solanum* sp poisoning in cattle: ultrastructural changes in the cerebellum. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 7, p. 1-5, 1987.

BERBER, R. C. A. et al. Avaliação da liberação de LH e da concentração de progesterona em protocolos Ovsynch e Heatsynch em bubalinos (*Bubalus bubalis*). **Braz. J. vet. Res. Animal Sci.** v. 44, p. 38-45, 2007.

BORGES, G. T.; DIAS, M. J; SILVA, L. A.F. L.; LIMA, C. R. O.; MOURA, L. I.; GAMBARINI, M. L. Colpocitologia e concentrações séricas de progesterona em cabras

nulíparas submetidas ao fotoperíodo artificial. **Ciência Animal Brasileira**, v. 9, n. 3, p. 759-766, 2008.

BRANDÃO, G.S.B. Uso da dinâmica folicular ovariana a avaliação de diferentes tratamentos de sincronização de estro em cabras canidé exploradas no semiárido do Nordeste do Brasil. Dissertação de Mestrado, UNIVASF, Petrolina, 2010.

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

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

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

COOK D.; GARDNER D.R.; PFISTER J.A. Swainsonine-containing plants and their relationship to endophytic fungi. **J. Agric. Food Chem.** v. 62 n. 30, p. 7326-7334, 2014.

CORTVRINDT R.; SMITZ J. *In vitro* Follicle Growth: Achievements in Mammalian Species. **Reprod. Dom. Anim.** v. 36, p. 3 -9, 2001

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

CRUZ, J. F.; RONDINA, D.; FREITAS, V. J. F. Ovarian follicular dynamics during anoestrus in Anglo-nubian and Saanen goats raised in tropical climate. **Tropical Animal Health and Production**, v.37, n.5, p.395- 402, 2005.

CRUZ, J. F.; TEIXEIRA, D. I. A.; RONDINA, D.; FREITAS, V. J. F. Dinamica folicular ovariana em cabras em anestro apos tratamento progestageno. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**. v.9, n.4, p.825-833, 2008.

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

De BALOGH, K. K. I. M.; DIMANDE, A. P.; LUGT, J. J.; MOLYNEUX, R. J.; NAUDÉ, T. W.; WELMAN, W. G. A. Lysosomal storage disease induced by *Ipomoea carnea* en goats in Mozambique. **Journal of Veterinary Diagnostical Investigation**, v. 11, n. 03, p. 266-273, 1999.

DORLING R.; HUXTABLE C.R.; VOGEL P. Lysosomal storage in *Swainsona* spp. toxicosis: An induced mannosidosis. **Neuropathol. Appl. Neurobiol.**, v. 4, p. 285-298, 1978.

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

DUGGAVATHI, R.; BARTLEWSKI, P.M.; BARRETT, D.M.W.; RAWLINGS, N. C. The temporal relationship between patterns of LH and FSH secretion, and development of ovulatory sized follicles during the mid- to late-luteal phase of sheep. **Theriogenology**, article in press, 15 p., 2005.

FIGUEIREDO J.R.; RODRIGUES A.P.R.; AMORIM C.A. Manipulação de Oócitos Inclusos em Folículos Ovarianos Préantrais – MOIFOPA, p. 227-256. In: Golsalves P.B.D., Figueiredo J.R. & Freitas V.J.F. **Biotécnicas Aplicadas à Reprodução Animal**. Livraria Varela, São Paulo, 2002.

FREITAS V.J.F.; LOPES JÚNIOR E.S. Controle do Estro e da Ovulação em Caprinos, p. 57-67. In: Golsalves P.B.D., Figueiredo J.R. & Freitas V.J.F. **Biotécnicas Aplicadas à Reprodução Animal**. Livraria Varela, São Paulo, 2002.

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

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

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

GEORGE L.L.; ALVES C.E.R.; CASTRO R.R.L. **Histologia Comparada**. 2aed. Roca, São Paulo, p.186. 1998.

GINTHER OJ.; KOT K. Follicular dynamics during the ovulatory season in goats. **Theriogenology**, v. 42, p. 87-1001. 1994.

GRANADOS L.B.C.; DIAS A.J.B.; SALES, M.P. Aspectos Gerais da Reprodução de Caprinos e Ovinos. **Projeto PROEX/UENF**, Campo dos Goytacazes., 54, 2006.

GOODMAN, R. L.; KARSH, F. J. Pulsatile secretion of luteinizing hormone: differential suppression by ovarian steroids. **Endocrinology** v.107, p.1286– 1290, 1990.

GOTARDO, A. T.; SCHUMAHER, B. H.; PFISTER, J. A.; TRALDI, A. S.; MAIORKA, P. C.; SPINOSA, H. S.; GORNIÁK, S.L. The use of ultrasonography to study teratogenicity in ruminants: evaluation of *Ipomoea carnea* in goats. **Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol**, v. 95,n. 4, p. 289–295, 2012.

GOTARDO, A. T.; PAVANELLI, E.L.; CARVALHO, H.F.; LEMES, K.M.; ARRUDA, R.P.; KEMPINAS, W.G.; GÓRNIK, S.L. Endocrine disrupter action in ruminants: A study of the effects of *Ipomoea carnea* in adult male goats, **Small Ruminant Research**, v. 119, n. 1-3, p. 81-87, 2014.

GOTARDO, A. T.; PFISTER, J. A.; RASPANTINI, P.C.F.; GÓRNIK, S. L. Maternal Ingestion of *Ipomoea carnea*: Effects on Goat-Kid Bonding and Behavior, **Toxins**, v.8, n. 74, 2016.

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

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

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

HAFEZ E.S.E.; HAFEZ, B. **Reprodução Animal**. 7aed.Manole, São Paulo, p. 174- 313. 2004.

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

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

IBGE. Aspectos demográficos. 2008. Disponível em: <<https://sidra.ibge.gov.org.br/pesquisa/ppm>>. Acesso em jun. 2017.

IBGE. Pesquisa Pecuária Municipal. 2016. Disponível em: <<https://sidra.ibge.gov.org.br/pesquisa/ppm>>. Acesso em out. 2017.

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

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

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

KANDIL, M.T.O. Hormonal profile as related to the oestrus cycle of Zaraibi goats. **Egyptian Journal of Veterinary Science**, v. 28, p. 29-38, 1991.

KING, N.W.; ALROY, J. Deposições intracelulares e extracelulares; degenerações,. In: JONES, T.C.: HUNT, R.D. & KING, N.W. (ed.) **Patologia Veterinária**, p. 27-59, 2000.

KISSMANN K.G.; GROTH D.G. Plantas Infestantes e Nocivas. **Tomo III**. BASF S.A, p. 722, 2000.

LASSALA, A. et al. The influence of the corpus luteum on ovarian follicular dynamic during estrous synchronization in goats. **Animal Reproduction Science**, v. 84, p. 369-375, 2004.

LÉGA, E.; TONIOLLO, G. H.; FERRAUDO, A. S. Concentração sérica de progesterona para diagnóstico precoce de gestação na cabra doméstica. **Ciência Animal Brasileira**, v. 6, n. 1, p. 35-40, 2005.

LEIGH, O. O.; RAHEEM, A. K.; OLUWADAMILARE, O. J. A. Improving the reproductive efficiency of the goat: Vaginal cytology and vulvar biometry as predictors of synchronized estrus/breeding time in West African dwarf goat. **Int. J. Morphol.**, v.28, n. 3, p. 923-928, 2010.

LIMA D. D. C. C.; ALBUQUERQUE R.F.; ROCHA B.P.; BARROS M.E.G.; GARDNER D.R.; MEDEIROS R.M.T.; RIET-CORREA F. & MENDONÇA F.S. Doença de depósito lisossomal induzida pelo consumo de *Ipomoea verbascoidea* (Convolvulaceae) em caprinos no semiárido de Pernambuco. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. V. 33,n.7, p.867-872, 2013.

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

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

LUCY, M.C.; SAVIO, J.D.; BADINGA, L.; DE LA SOTA, R.L.; THATCHER, W.W. Factors that affect ovarian follicular dynamics in cattle. **J. Anim. Sci.**, v. 70, p. 3615-3626, 1992.

MEDAN, M. S.; WATANABE, G.; SASAKI, K.; SHARAWY, S.; GROOME, N. P.; TAYA, K. Ovarian dynamics and their associations with peripheral concentrations of gonadotropins, ovarian steroids, and inhibin during the estrous cycle in goats. **Biology Reproduction**. v.69, p.57-63, 2003.

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

MENCHACA, A.; RUBIANES, E. Relation between progesterone concentrations during the early luteal phase and follicular dynamics in goats. **Theriogenology**, v.57, p.1411-1419, 2002.

MENDONÇA, F.S.; ALBUQUERQUE, R.F.; EVÊNCIO NETO, J.; FREITAS, S.H.; DÓRIA, R.G.S.; BOABAID, F.M.; DRIEMEIER, D.; GARDNER, D.R.; RIET-CORREA, F.; COLODEL, E.M. Alpha-mannosidosis in goats caused by the swainsonine-containing plant *Ipomoea verbascoidea*. **Journal of Veterinary Diagnostical Investigation**, v. 24, n. 1. P. 90-95, 2012.

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

NA, J.S.; LIM, K.T.; SON, C.H. The induction of oestrus and changes in plasma progesterone concentration during gestation in Korean Native goats. **Korean Journal of Animal Science**, v. 36, n. 4, p. 374-378, 1995.

OLIVEIRA, A. A. P.; LIMA, V. P. M. S. Aspectos econômicos da caprino-ovinocultura tropical brasileira.. In: I Semana da Caprinocultura e da Ovinocultura Tropical Brasileira. P.7-46, 1994.

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

OLIVEIRA, C.A.; RIET-CORREA, F.; DUARTE, M.D.; CERQUEIRA, V. D.; ARAÚJO, C. V.; RIET-CORREA, G. Sinais clínicos, lesões e alterações produtivas e reprodutivas em caprinos intoxicados por *Ipomoea carnea* subsp. *fi stulosa* (Convolvulaceae) que deixaram de ingerir a planta. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.31, n.11, p.953-960, 2011.

OLIVEIRA JUNIOR, C. A.; RIET-CORREA, G.; RIET-CORREA, F.. Intoxicação por plantas que contêm swainsonina no Brasil. **Ciencia Rural**, Santa Maria , v. 43, n. 4, p. 653-661, 2013 .

OSÓRIO, J.H.; RODRIGUEZ, J.R.; SUAREZ, Y.J. Hormônios da Tireoide em Bovinos: Um Artigo de Revisão. **Biohealth**.p. 76-84, 2014.

PANSANI, M. A.; BELTRAN, M. P. Anatomia e fisiologia do aparelho reprodutor de fêmeas bovinas. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, n. 12, 2009.

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

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

PEDRO, M.O.; OLIVEIRA, L.G.S., CRUZ, C.E.F., SOARES, M.P., BARRETO, L.R.B.; DRIEMEIER, D. Doença do armazenamento lisossomal induzida pelo consumo de *Sida*

*carpinifolia* em bovinos do Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 10, 2010.

PEDROSO P.M.O.; OLIVEIRA L.G.S.; CRUZ C.E.F., SOARES M.P.; BARRETO L.R.B.; DRIEMEIER D. Doença do armazenamento lisossomal induzida pelo consumo de *Sida carpinifolia* em bovinos do Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, p. 833-838, 2010.

PESSOA, C.R.M.; MEDEIROS, R. M. T.; RIET-CORREA, F. Importância econômica, epidemiologia e controle das intoxicações por plantas no Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.33, n.6, p.752-758, 2013.

PIENAAR J.G.; KELLERMAN T.S.; BASSON P.A.; JENKINS W.L.; VAHRMEIJER J. Maldronksiekte in cattle: A neuropathy caused by *Solanum kwebense*. **Onderstepoort J. Vet. Res.**, v. 43, p. 67-74, 1976.

PIERSON, R.A.; GINTHER, O.J. Follicular population dynamics during the oestrous cycle of the mare. **Animal Reproduction Science**, v.14, n.3, p.219-231, 1984.

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

PORTER M.B.; MACKAY R.J.; UHL E.; PLATT S.R.; DE LAHUNTA A. Neurologic disease putatively associated with ingestion of *Solanum viarum* in goats. **J. Am. Vet. Med. Assoc**, v. 223, p. 501-504, 2003.

PRESTES, N.C.; VULCANO, L.C.; MAMPRIM, J.; OBA, E. Níveis séricos no momento da cobertura de triiodotironina (T3), tiroxina (T4) e progesterona em cabras da raça Saanen, durante o cio normal e induzido, e de testosterona em 12 machos utilizados como reprodutores. **Veterinária e Zootecnia**, v. 8, p. 15-16, 1996.

RAPOSO, R. S.; SILVA, L. D. M.; LOBO, R.N.B.; FREITAS, V.J.F.; DIAS, F.E.F. Perfil citológico vaginal de cabras da raça Saanen. **Revista Ciência Animal**, Fortaleza, v. 9, n.2, p.75-79, 1999.

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

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

RIET-CORREA, F.; BEZERRA, C.W.C.; MEDEIROS, R. M. T. **Plantas tóxicas do Nordeste**. 1ª ed. Patos: Sociedade Vicente Pallotti, 43p, 2011.

RIET-CORREA, F.; MEDEIROS, R. M. T.; TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J. Toxic plants for livestock in Brazil: Economic impact, toxic species, control measures and public health implications. In: PANTER, K.E.; WIERENGA, T.L.; PFISTER, J.A. (Eds), **Poisonous Plants: Global research and solutions**. CAB International, Wallingford. p.2-1,. 2007.

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

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

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

RIET-CORREA F.; PFISTER J.; SCHILD A.L.; MEDEIROS R.M.; DANTAS A.F.M. Poisonings by Plants, Mycotoxins and Related Substances in Brazilian Livestock. **Pallotti**, p. 246. 2009.

RIET-CORREA, F. Plantas tóxicas e micotoxinas que afetam a reprodução em ruminantes e equinos no Brasil. **Biológico**, v. 69, n. 2, p.63-68, 2007.

RISSI, D.R.; RECH, R.R.; PIEREZAN, F.; GABRIEL, A.L.; TROST, M.E.; BRUM, J.S.; KOMMERS, G.D.; BARROS, C.S.L. Intoxicações por plantas e micotoxinas associadas a plantas em bovinos no Rio Grande do Sul: 461 casos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 27, n. 7, p. 261-268, 2007.

ROCHA, B. P.; REIS, M. O.; DRIEMEIER, D.; COOK, D.; CAMARGO, L. M.; RIET-CORREA, F.; EVÊNCIO-NETO, J.; MENDONÇA, F. S. Biópsia hepática como método diagnóstico para intoxicação por plantas que contém swainsonina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 36, n. 5, p. 373-377. 2016.

RUBIANES. E.; MENCHACA, A. The pattern and manipulation of ovarian follicular growth in goats. **Animal Reproduction Science**, v.78, n.3-4, p.271- 287, 2003.

SARTORI, R., J. M.; HAUGHIAN, R. D.; SHAVER, G. J. M.; ROSA, A M. C.; WILTBANK. Comparison of ovarian functions and circulating steroids in estrous cycles of Holstein heifers and lactation cows. **J. Dairy Sci.**, v. 87, p. 905, 2002.

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

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

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

SIMÕES, J.; ALMEIDA, J.C., VALENTIM R., BARIL G.; AZEVEDO J.; FONTES, P.; MASCARENHAS, R. Follicular dynamics in Serrana goats. **Animal Reproduction Science** v.95 p. 16–26, 2006.

SIMPLÍCIO, A. A.; FREITAS, V. J. de F.; SANTOS, D. O. Biotécnicas da reprodução em caprinos. In: CONGRESSO NORTE-NORDESTE DE REPRODUÇÃO ANIMAL, 3., 2006.

SMITH M.C.; SHERMAN D.M. Goat Medicine. Lea and Febiger, Philadelphia. p. 620, 1994.

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

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

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

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

VIANA, J. G. A.; MORAES, M. R. E.; DORNELLES, J. P. Dinâmica das importações de carne ovina no Brasil. Análise dos componentes temporais. **Ciências Agrárias**, v.36, n. 3, p. 2222- 2234, 2015.

VIÑALES, C. Effect of nutrition on follicle development and ovulation rate in the ewe. Doctoral thesis, Swedish University of Agriculture Sciences, Uppsala, 56p. 2003.

ZAMBRINI, F.N. Dinâmica ovulatória em inseminação artificial em tempo pré determinado em cabras com estro induzido. **Dissertação de Mestrado**, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2006.