

SILVIO MIGUEL CASTILLO FONSECA

**PATOLOGIA COMPARATIVA DAS INTOXICAÇÕES POR PLANTAS QUE
CONTÊM SWAINSONINA E CALISTEGINAS EM CAPRINOS**

RECIFE, PE

2021



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO DE MEDICINA VETERINÁRIA
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO

SILVIO MIGUEL CASTILLO FONSECA

**PATOLOGIA COMPARATIVA DAS INTOXICAÇÕES POR PLANTAS QUE
CONTÊM SWAINSONINA E CALISTEGINAS EM CAPRINOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Fábio de Souza Mendonça

RECIFE-PE

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Sistema Integrado de Bibliotecas
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

F676p

Fonseca, Silvio Miguel Castillo
PATOLOGIA COMPARATIVA DAS INTOXICAÇÕES POR PLANTAS QUE CONTÊM SWAINSONINA E
CALISTEGINAS EM CAPRINOS / Silvio Miguel Castillo Fonseca. - 2021.
79 f. : il.

Orientador: Fabio de Souza Mendonca.
Inclui referências e anexo(s).

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Recife, 2021.

1. intoxicação. 2. Ipomoea. 3. alcaloides,. 4. lectinas. 5. oligossacarídeos. I. Mendonca, Fabio de Souza, orient. II. Título

CDD 636.089

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO DE MEDICINA VETERINÁRIA
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO

**Patologia comparativa das intoxicações por plantas que contêm swainsonina e
calisteginas em caprinos**

Dissertação de Mestrado elaborada por:

SILVIO MIGUEL CASTILLO FONSECA

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA

Orientador - Prof. Dr. Fábio de Souza Mendonça - Presidente
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Membro - Prof. Dr. Franklin Riet Correa Amaral
Universidade Federal da Bahia

Membro - Prof. Dr. Ricardo Barbosa de Lucena
Universidade Federal da Paraíba

“O diagnóstico vago de intoxicação por plantas não é suficiente, pois não ajuda a resolver o problema”

- Carlos Hubinger Tokarnia.

DEDICATÓRIA

A Deus,

À minha família,

À minha eterna Nicarágua.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me concedido a vida e a força para continuar até aqui;

A minha mãe, **Margarita del Socorro Fonseca Moncada**, pelo apoio e doçura em toda a minha vida e por me levantar em cada momento em que caí;

A meu pai, **Francisco Ramón Castillo Díaz**, pela educação, por ser exemplo de força e caráter, e pela paciência compreensão ao traçar meus próprios caminhos;

A minha irmã, **Francis Margarita Castillo Fonseca**, por ser exemplo de superação e altruísmo, pela expressão de alegria e amor à vida;

A meu orientador, **Professor Fábio de Souza Mendonça**, pelo acolhimento, paciência e compreensão nesses anos de mestrado;

A **Givaldo Bom da Silva Filho**, por sua amizade e parceria nesse caminho de pós-graduação;

A **Telma de Sousa Lima**, por todo o apoio e ajuda no final deste trabalho

A todos os **colegas do Laboratório de Diagnostico Animal da UFRPE** pelo apoio e colaboração durante a pesquisa;

A **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)**, pela bolsa concedida para cursar esta pós-graduação;

Ao **Programa de Bolsas Brasil PAEC OEA-GCUB 2018** por ser uma das mais importantes iniciativas de cooperação regional para o crescimento educacional da América Latina e do Caribe;

A **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)** pelo apoio financeiro concedido por meio do Programa de Apoio à Pós-Graduação (PROAP);

A **Universidade Federal Rural de Pernambuco** pelo apoio concedido, principalmente por meio do Programa de Pesquisa em Movimento ao proporcionar transporte em muitas saídas de campo;

A **Professor Francisco Fernando Ramos de Carvalho** pelo inegável apoio ao desenvolvimento desta pesquisa no departamento da zootécnica na Universidade Federal Rural de Pernambuco;

A todos os **meus amigos**, por estarem do meu lado, mesmo distantes, torcendo pelo meu sucesso;

A todos os **funcionários do DMFA, DZ e UFRPE**, por permitir desenvolvimento das pesquisas;

A **meu país, Nicarágua**, por ser fonte de inspiração e me estimular, a cada dia, lutar todas as minhas batalhas.

RESUMO

O presente estudo foi proposto com o intuito de comprovar a toxicidade de plantas que contêm calisteginas ou swainsonina no sistema nervoso de caprinos, e apresenta-se em dois capítulos. O primeiro reflete uma breve revisão sobre as principais plantas tóxicas do Brasil e abrange, dentre outros aspectos, as doenças de depósito lisossomal. Já o segundo capítulo trata-se de um artigo no qual estão expressos os resultados experimentais e comparativos da toxicidade de plantas contendo apenas calisteginas ou swainsonina, de modo a inferir se as calisteginas participam da patogenia da doença de depósito lisossomal em caprinos. Para tanto, este estudo foi submetido ao Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Pernambuco da Universidade Federal de Pernambuco (licença 101/2019). Foram utilizados quinze caprinos Saanen, machos, com seis meses de idade, pesando entre 16 e 18 kg. Os animais foram distribuídos em três grupos, mantidos cada um com cinco animais e sob as mesmas condições de manejo. O Grupo I recebeu uma dieta contendo *Ipomoea subincana* na dose de 2g / kg / dia por 30 dias (0,4mg de swainsonina / kg / dia); o Grupo II recebeu uma dieta contendo *Ipomoea incarnata* na dose de 2g / kg / dia por 30 dias (0,1mg / kg / dia de calistegina B1, 0,4mg / kg / dia de calistegina B2, 0,003 mg / kg / dia de calistegina B3 e 0,002 mg / kg / dia de calistegina C1); e o Grupo III não recebeu nenhuma dieta contendo *Ipomoea* spp. Passados 30 dias, todos os animais experimentais exibiram sinais clínicos consistentes com intoxicação por *I. subincana* e *I. incarnata*. Posteriormente, os caprinos foram eutanasiados e submetidos a necropsia, da qual foram coletados fragmentos de todos os órgãos, fixados em formol a 10 e 20% e processados rotineiramente para histopatológica. Adicionalmente, amostras de sistema nervoso central foram submetidas a histoquímica para lectinas, na qual houve marcação positiva para acúmulo de oligossacarídeos, comprovando o envolvimento das calisteginas na doença do depósito lisossomal. Espécies do gênero *Ipomoea* contêm swainsonina e calisteginas, as quais são atribuídas o armazenamento de oligossacarídeos incompletamente processados, contudo os estudos disponíveis na literatura até o momento permaneciam controversos quanto a real participação das calisteginas na lesão neurológica em pequenos ruminantes, de modo que o presente estudo vem a contribuir para melhor reconhecimento da patogenia da intoxicação por *I. subincana* e *I. incarnata* na espécie caprina.

Palavras chave- Intoxicação, *Ipomoea*, alcaloides, lectinas, oligossacarídeos.

ABSTRAC

This study was proposed in order to prove the toxicity of calystegines and swainsonine in the nervous system of goats, and is presented in two chapters. The first reflects a brief review of the main toxic plants in Brazil and covers, among other aspects, diseases of lysosomal storage. The second chapter, on the other hand, is an article in which the experimental and comparative results of the toxicity of calistegines and swainsonine are expressed, in order to infer whether calistegines are actually incriminated in neurological lesions in small ruminants. To this end, this study was submitted to the National Council for Animal Experimentation Control (CONCEA) and approved by the Ethics Committee on the Use of Animals (CEUA) of the Federal University of Pernambuco (license 101/2019). Fifteen male Saanen goats, six months old, weighing between 16 and 18 kg were used. The animals were distributed into three groups, each maintained with five animals and under the same management conditions. Group I received a diet containing *I. subincana* at a dose of 2g / kg / day for 30 days (0.4mg of swainsonine / kg / day); Group II received *I. incarnata* at a dose of 2 g / kg / day for 30 days and (0.1 mg / kg / day of calystegine B1, 0.4 mg / kg / day of calystegine B2, 0.003 mg / kg / day of alystegineB3 and 0.002 mg / kg / day of calystegine C1); and Group III did not receive any diet containing *Ipomoea* spp. After 30 days, all experimental animals showed clinical signs consistent with lysosomal storage disease. Subsequently, the goats were euthanized and submitted to necropsy, from which fragments were collected from all organs, fixed in formaldehyde at 10 and 20% and processed routinely for histopathology. In addition, samples of the central nervous system were subjected to histochemistry for lectins, in which there was a positive marking for the accumulation of oligosaccharides, proving the involvement of calystegines in lysosomal storage disease. Species of the genus *Ipomoea* contain swainsonine and/or calystegines, which are attributed to the storage of incompletely processed oligosaccharides; however, the studies available in the literature to date have remained controversial as to the actual participation of calystegines in neurological damage in small ruminants. The present study comes to contribute to better recognition of the pathogenesis of intoxication by *I. subincana* and *I. incarnata* in goats.

Keywords- Poisoning, *Ipomoea*, alkaloids, lectins, oligosaccharides.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
2.1	Plantas tóxicas	16
2.2	Impacto econômico das intoxicações por plantas no Brasil	16
2.3	Principais plantas tóxicas no Brasil	17
2.4	Epidemiologia das intoxicações por plantas	18
2.5	Diagnóstico de intoxicação por plantas	20
2.6	Controle e profilaxia das intoxicações por plantas	21
2.7	Classificação das plantas tóxicas	22
2.8	Plantas que causam alterações nervosas	22
2.9	Plantas que causam doença do armazenamento	23
	<i>Ipomoea spp e Sida carpinifolia</i>	23
2.10	Plantas que causam neurolipidose	26
	<i>Solanum fastigiatum var. fastigiatum e Solanum paniculatum</i>	26
2.11	Plantas que causam ceroides – lipofuscinoses	28
	<i>Halimium brasiliense</i>	28
2.12	Plantas que causam síndrome tremorgênica	30
	<i>Ipomoea asarifolia</i>	30
	<i>Ipomoea pes caprae</i>	32
2.13	Outras plantas que causam alterações no sistema nervoso central	34
	<i>Prosopis juliflora</i>	34
	<i>Marsdenia spp</i>	36
	<i>Erythroxylum spp</i>	38
	<i>Poiretia punctata</i>	39
	<i>Hybanthus calceolaria</i>	40
	<i>Talisia esculenta</i>	42
2.14	Características morfológica da família convolvulaceae	43
2.15	Identificação botânica da <i>ipomoea</i> spp	44
2.16	Intoxicações por <i>ipomoea</i> spp que contém swainsonina e/ou calisteginas	45
2.17	Princípio ativo e toxicidade dos alcaloides swainsonina e calisteginas	45
	Swainsonina	48
	Calisteginas	46

2.18	Epidemiologia da intoxicação	47
2.19	Sinais clínicos	49
2.20	Patologia da intoxicação	50
2.21	Diagnóstico da intoxicação	51
2.22	Controle e profilaxia	52
3	REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	53
4	ARTIGO CIENTÍFICO	67
4.1	A patologia comparativa da intoxicação por plantas contendo swainsonina e calisteginas em cabras	67
5	ANEXOS	78

1 INTRODUÇÃO

As intoxicações por plantas são reconhecidas na América desde a introdução dos rebanhos no continente durante o processo de colonização, entretanto as investigações sobre os impactos dessas enfermidades na produção bem como as características epidemiológicas e clinicopatológicas foram melhor compreendidas nas últimas décadas, a partir dos relatos de surtos naturais e experimentais em ruminantes e equídeos alimentados com as mais variadas plantas tóxicas. No Brasil diversos fatores são associados a ocorrência de intoxicações, dentre eles o tipo de criatório, as variações climáticas além de fatores intrínsecos das espécies animais e também botânicas, favorecendo o desenvolvimento de lesões orgânicas (PESSOA; MEDEIROS; RIET-CORREA, 2013; RIET-CORREA; MEDEIROS, 2001a).

Dentre as intoxicações descritas acometendo os ruminantes, destacam-se as causadas por plantas que contêm swainsonina e calisteginas, responsáveis por distúrbios neurológicos associadas com armazenamento de oligossacarídeos (OLIVEIRA; RIET-CORREA; RIET-CORREA, 2013). Na região Nordeste, esse grupo de plantas é representado pelo gênero *Ipomoea* sp, destacando-se a *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa* (ARMIÉN et al., 2007b; OLIVEIRA et al., 2009b; TOKARNIA; DÖBEREINER), *Ipomoea riedelii*, *Ipomoea sericophylla* (BARBOSA et al., 2006b, 2007), *I. brasiliiana* (MENDONÇA et al., 2012b) e *I. sericosepala* (DANTAS et al., 2007), atribuídas a surtos em caprinos e ocasionalmente em ovinos, bovinos e equinos (OLIVEIRA; RIET-CORREA; RIET-CORREA, 2013).

A swainsonina, reconhecidamente, provoca um efeito inibidor de α -manosidase lisossomal e α -manosidase 2 do complexo de Golgi de neurônios e células epiteliais, causando, por conseguinte, doença do acúmulo lisossomal e pode ser encontrada em algumas plantas juntamente com as calisteginas. Entretanto, apesar de estudos experimentais sugerirem que as calisteginas atuam no acúmulo de oligossacarídeos incompletamente processados nos lisossomos, não há, até o presente momento, estudos *in vivo* que comprovem tais efeitos (COLEGATE; DORLING; HUXTABLE, 1979; DORLING; HUXTABLE; COLEGATE, 1980; STEGELMEIER et al., 2008). Neste contexto, o objetivo do presente trabalho é comparar os sinais clínicos e lesões das intoxicações por plantas que contêm swainsonina e calisteginas em caprinos.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Planta tóxicas

A utilização das plantas pelo homem é bastante antiga, sendo o seu uso atrelado desde a alimentação até a produção de medicamentos, para defesa, construção, vestimenta etc (FLORES; CANTO-AVILES; FLORES-SERRANO, 2001). De forma similar, o uso de substâncias tóxicas tem acompanhado as comunidades humanas desde a antiguidade, sendo empregadas, também, para diferentes objetivos (VILLAR et al., 1984; CUNHA et al., 2018).

Como as plantas são impossibilitadas de se locomover desenvolveram técnicas para evitar depredação, sendo que algumas espécies sintetizam e armazenam agentes químicos para diminuir os danos causados por insetos ou herbívoros. No entanto, o consumo exacerbado dessas plantas, e conseqüentemente de seus constituintes tóxicos, tem favorecido a ocorrência de graus variados de intoxicações em animais (GARDNER; COOK, 2011)

Se define como planta tóxica todo vegetal que, ao ser ingerido pelos seres vivos em condições naturais, é capaz de provocar alterações em sua anatomia e/ou fisiologia normais, podendo provocar inclusive, a morte desses indivíduos (HARAGUCHI, 2003a; SALINAS, 2010; TOKARNIA et al., 2012a). Na pecuária, as plantas tóxicas possuem bastante importância, particularmente porque o seu consumo é atribuído principalmente à escassez de alimentos, o que por sua vez estimula um aumento nas perdas econômicas na produção (ANDRADE; MATTOS, 1968).

2.2 Impacto econômico das intoxicações por plantas no Brasil

As alterações causadas pelas plantas tóxicas aos animais de produção tanto no Brasil quanto em outros países da América do Sul, são conhecidas desde a introdução do gado nas pastagens nativas pelos colonizadores (RIET-CORREA; MEDEIROS, 2001a). Entretanto os estudos dessas intoxicações, com os quais se compreenderam aspectos da patogenia e morfologia das lesões, bem como a identificação dos princípios ativos atribuídos ao desenvolvimento do quadro clínico, vieram a acontecer paulatinamente no decorrer dos anos até a atualidade.

De forma similar, o impacto econômico que essas intoxicações trazem aos produtores foram reconhecidos aos poucos, de modo que inicialmente era difícil estimar-se precisamente

as perdas geradas por intoxicações nos diferentes estado do Brasil, seja pela morte dos animais ou pela baixa produtividade (PESSOA; MEDEIROS; RIET-CORREA, 2013; RIET-CORREA; MEDEIROS, 2001a). Em contrapartida, hoje se consegue fazer uma estimativa mais precisa, já que se tem informações de levantamentos realizados pelos laboratórios de diagnóstico veterinário de diferentes universidades distribuídas em todo o país (TOKARNIA et al., 2012a).

De acordo com o censo agropecuário (IBGE, 2017) o Brasil conta com uma população bovina de 172,719,164 animais, dos quais pelo menos 5% (8,635,958) morrem por causas diferentes. Nesse contexto, e levando em consideração os dados provenientes de laboratórios de diagnóstico do país, o consumo de plantas tóxicas, sozinhos, pode representar até 25% das mortes de bovinos, o que corresponde a cerca de 2,158,989 bovinos anualmente (ASSIS et al., 2010; CAMARGO; ANIMAL, 2014; PEDROSO et al., 2007; RIET-CORREA; MEDEIROS, 2001b; RISSI et al., 2007). Na espécie equina, por sua vez, esse percentual também é bastante significativo, podendo alcançar cerca de 14% das mortes de equídeos ao ano. Em pequenos ruminantes os registros de mortes pelo consumo de plantas tóxicas são também bastante expressivos, variando entre 7,69% e 13% em ovinos (ASSIS et al., 2010; PEDROSO et al., 2007) e entre 6,4% a 7,69 % em caprinos.

Dentre as perdas atribuídas a intoxicação por plantas no Brasil, destaca-se as alterações reprodutivas, como por exemplo abortos, infertilidades e malformações. No entanto, apesar dos relatos descrevendo os achados patológicos associados à intoxicação, não se tem, precisamente, um percentual bem estabelecido correlacionando a ocorrência das malformações com essas intoxicações. Em estudos realizados no semiárido nordestino, as malformações foram as patologias mais frequentes em ruminantes, particularmente causadas pelo consumo de *Mimosa tenuiflora* (PESSOA; MEDEIROS; RIET-CORREA, 2013).

Nesse contexto, sendo as intoxicações por plantas umas das principais causas de morte nos rebanhos do país, é compreensível que muitos esforços sejam destinados a estudar essas enfermidades ainda na atualidade, seja no diagnóstico de potenciais novas plantas tóxicas (BARG, 2004) seja na execução de experimentos que visam preencher as lacunas deixadas por estudos anteriores.

2.3 Principais plantas tóxicas no Brasil

O número de plantas tóxicas que afetam ruminantes e equídeos no Brasil vem aumentando gradualmente nos últimos anos (PESSOA; MEDEIROS; RIET-CORREA, 2013).

Só na década de 90 Tokarnia; Peixoto e Döbereiner (1990) conseguiram identificar a existência de 60 espécies de plantas tóxicas. No ano 2000 eram 90 as espécies conhecidas com 64 gêneros (RIET-CORREA et al., 2007) e em 2008 esse número já chegava a 122 espécies e 71 gêneros (RIET-CORREA et al., 2009a); na atualidade, já se conhece aproximadamente 130 espécies de plantas tóxicas e cerca de 79 gêneros (TOKARNIA et al., 2012a). No entanto, apesar no número elevado, apenas algumas espécies botânicas são consideradas importantes pelas perdas econômicas que causam no Brasil (PESSOA; MEDEIROS; RIET-CORREA, 2013), destacando-se, por exemplo, *Senecio* sp., *Nierembergia veitchii*, *Ateleia glazioviana*, *Pteridium aquilinum*, *Amorimia* sp., *Mimosa tenuiflora* e *Ipomoea asarifolia* (RIET-CORREA; MEDEIROS, 2001a; RISSI et al., 2007). (RIET-CORREA; MEDEIROS, 2001a). (RIET-CORREA et al., 2007) (BORELLI et al., 2008) (PESSOA; MEDEIROS; RIET-CORREA, 2013). (BARBOSA et al., 2012; PESSOA; MEDEIROS; RIET-CORREA, 2013).

Além dessas espécies, outras plantas podem ser implicadas, também, em perdas econômicas significativas em rebanhos no país. A *Palicourea marcgravii* é responsável, por exemplo, por quadro de morte súbita de até 50% em bovinos no Brasil, sendo encontrada em várias regiões do Brasil, incluindo o Nordeste (TOKARNIA et al., 2012a). Além da *P. marcgravii*, destacam-se os gêneros *Brachiaria* sp., *Cestrum* sp. e *Crotalaria* sp., responsáveis, particularmente por quadros variados de hepatopatias tóxicas (MUSTAFA et al., 2012; OLIVEIRA et al., 2012; SOUZA et al., 2010). (TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 2002) (BARBOSA et al., 2006a) (NOBRE et al., 2004). Plantas cujos sinais clínicos são atribuídos a presença do princípio ativo swainsonina, como o gênero *Ipomoea* sp. e *Sida carpinifolia*, são consideradas importantes em estados da Região Nordeste Sul e Sudeste do país (ADRIEN et al., 2014; OLIVEIRA et al., 2009b; SCHWARZ et al., 2004) (MENDONÇA et al., 2018) (OLIVEIRA; RIET-CORREA; RIET-CORREA, 2013; PEDROSO et al., 2012; SEITZ et al., 2005a).

2.4 Epidemiologia das intoxicações por plantas

Segundo Pessoa; Medeiros e Riet-Correa (2013) uma série de características podem desencadear ou facilitar as intoxicações por plantas em ruminantes e equídeos, as quais são:

Palatabilidade: se define como a capacidade que alguns alimentos têm de serem aceitos pelo animal, por possuírem um sabor agradável, a exemplo da *Palicourea spp*, *Trifolium spp*,

Brachiaria spp e *vicia spp* e o gênero *Amaranthus spp.*, sendo que muitas dessas plantas são consumidas pela facilitação social, ou pelo uso de herbicidas que as tornam mais palatáveis.

Vício ou Facilitação social: É uma conduta onde os animais induzem outros animais da mesma espécie a consumir a planta, já que em condições normais não são ingeridas. O começo da facilitação social é a escassez de forragem, e é observada particularmente do quadros de intoxicação por *Ipomoea carnea*, *Ipomoea sericosepala*, e *Jatropha ribifolia* no Nordeste (RIET-CORREA; BEZERRA; MEDEIROS, 2011)

Fome: Característica que sobrevém como resultado de um período de escassez ou pouca disponibilidade de forragem ou privação de alimento, o que geralmente está associado ao período não chuvoso do Nordeste brasileiro, por exemplo. A fome tende a ser um dos fatores mais importantes no consumo de plantas pouco palatáveis a exemplo da *Tephrosia cinerea* no Nordeste e do *Senecio spp*, no Sul (HARAGUCHI, 2003b; PESSOA; MEDEIROS; RIET-CORREA, 2013).

Sede: Característica dos animais que acontece pela privação ou escassez hídrica reduzindo assim a capacidade de seleção dos alimentos, favorecendo a ingestão de plantas que não estavam acostumados a ingerir (SCHUSTER, 1978).

Brotação após as primeiras chuvas: Essa é uma das características mais comuns na região semiárida do Brasil e caracteriza-se pelo brotamento de algumas plantas tais como *Thiloa glaucocarpa*, *Mimosa tenuiflora* e *Ipomoea sericosepala*, rapidamente após as primeiras chuvas ou precipitações escassas, fornecendo, portanto, um aporte alimentar na pastagem e facilitando, conseqüentemente, a intoxicação.

Desconhecimento: Ocorre quando os animais ingerem a planta somente por que as desconhecem, o que acontece por exemplo quando são recém-inseridos numa nova pastagem, como acontece com a *Baccharis coridifolia*. Relata-se, inclusive, que se a planta é ingerida em doses não tóxicas pelos animais que permanecem no local onde a planta é endêmica, estes adquirem uma aversão permanente ao gênero (ALMEIDA et al., 2013).

Acesso a plantas tóxicas: Particularidade que tem os animais de intoxicar-se quando têm acesso aos ramos de árvores ou arbustos tóxicos, cortados ou quebrados pelo vento, ingerindo grandes quantidades do princípio ativo (HARAGUCHI, 2003b), como ocorre por exemplo com *Myoporum laetum* e outras plantas cianogênicas como *Anadenanthera colubrina var cebil*, *Prunus spp*, *Manihot spp*, *Cnidocolus quercifolius*, e *Nerium oleander*.

Dose tóxica: Característica muito variável entre diferentes espécies de plantas, existindo aquelas, como as do gênero *Palicourea sp.*, que provocam uma intoxicação aguda com doses

de 0,50 – 0,75 g/kg, e outras cuja intoxicação se dá após o consumo de grandes quantidades, como *Nierembergia veitchii*. Outro fator que pode contribuir para a intoxicação é que a planta constitua a totalidade ou a maior parte da dieta do animal, como ocorre nos surtos de intoxicação por *Brachiaria spp.*, *Trifolium spp.* e *Vicia spp.*

Período de ingestão: Refere-se ao período de tempo associado ao consumo da planta, suficiente para causar intoxicação. Algumas espécies, como as cianogênicas, só precisam de uma única ingestão, enquanto outras precisam de um tempo prolongado de consumo para intoxicar, como observado em surtos por *Pteridium aquilinum*, *Nierembergia veitchii* e leguminosas que causam estrogenismo.

Variações de toxicidade: Algumas plantas variam quanto às características tóxicas com base na distribuição geográfica, da etapa crescimento, da parte da planta consumida, fatores genéticos ou entre diferentes variedades de uma mesma espécie. Algumas plantas como *Senecio spp* são tóxicas durante a fase de crescimento e outras como *B. coridifolia* durante a floração.

Susceptibilidade / Resistência: Depende das características fisiológica de cada animal, como espécie, idade, sexo, resistência individual ou adquirida.

2.5 Diagnóstico de intoxicação por plantas

Segundo o Tokarnia (2012), para que se consiga traçar medidas profiláticas é necessário o diagnóstico correto e específico dessas intoxicações. Para tanto, recomenda-se a coleta de algumas informações tais como expressas no Quadro 1.

Quadro 1. Metodologias para o diagnóstico por plantas tóxicas.

Metodologia	Característica
Histórico	Aspecto de máxima importância já que fornece o maior número de dados e informações que ajudam no diagnóstico final.
Nomes populares	É importante ter em conta que muitas plantas podem compartilhar o mesmo nome popular, ou, em contrapartida, a mesma planta pode ter diferentes nomes, o que pode variar de região para região.

Quadro Clinicopatológico	A realização do exame clínico e necroscópico é imprescindível e pode constituir a base para o diagnóstico das intoxicações por plantas.
Inspeção das pastagens	Percorrer o campo onde os animais pastavam ajuda a verificar a existência da planta suspeita bem como se ocorre em quantidades necessárias para provocar intoxicação.
Exame histológico	Exame de maior valor, já que muitas intoxicações por plantas têm alterações histopatológicas por vezes bastante características, sendo um meio muito útil para o estabelecimento ou confirmação do diagnóstico clínico.
Ensaio biológicos	A realização de experimentos em coelhos ou na espécie envolvida podem contribuir para o reconhecimento ou identificação de plantas suspeitas, ou para diferenciá-las das semelhantes, mas não tóxicas.
Exame de patologia clínica	Podem contribuir por exemplo no estabelecimento de diagnósticos diferenciais, e para identificar alterações hematológicas ou bioquímicas que algumas plantas podem causar.
Identificação botânica	Em casos de não conseguir identificar a planta se recomenda o envio correto do material vegetal (Exsicata) para o botânico com toda a informação da coleta.
Análises químicas	Este exame só pode ser aplicável a alguns grupos de plantas, especialmente as que contêm glicosídeos cianogênicos (Teste do papel picro-sódico) e as plantas ricas em nitrito – nitrato ou oxalatos (Teste com difenilamina).
Exame microbiológico	Importante para a realização de diagnósticos diferenciais com diferentes microrganismos.

2.6 Controle e profilaxia das intoxicações por plantas

As medidas profiláticas e de controle direcionadas as intoxicações por plantas no Brasil, se desenvolvem a partir do conhecimento epidemiológico das mesmas, sendo que algumas medidas preventivas incluem: (1) Manejo- evitar o pastejo excessivo, usar animais de espécies

ou idades resistentes a algumas plantas, evitando colocar animais recém transportados, com fome ou sede em áreas invadidas por plantas tóxicas; (2) Isolar as áreas infestadas por plantas tóxicas por meio da construção de cercas; (3) eliminação da espécie vegetal tóxica de maneira manual, química ou pelo uso de animais resistentes; (4) Comprar sementes registradas para impedir a difusão de plantas tóxicas; (5) evitar a contaminação do feno ou silagem com espécies tóxicas; (6) ter reserva de forragem para evitar a escassez de alimento no período de estiagem, além da (7) realização de protocolos de aversão alimentar condicionada (RIET-CORREA et al., 2007; RIET-CORREA; MÉNDEZ; SCHILD, 1991; TOKARNIA et al., 2012a). Além disso, também se poderia fazer o controle biológico com fitopatógenos como insetos e outros patógenos de plantas (COOMBS; MCEVOY; TURNER, 1999).

2.7 Classificação das plantas tóxicas

Segundo com Tokarnia et al., (2012) se pode classificar as plantas tóxicas de acordo as patologias que causam no organismos como:

- Plantas que afetam o funcionamento do coração
- Plantas que afetam o trato digestivo
- Plantas / Micotoxinas que afetam o fígado
- Plantas Nefrotóxicas
- Plantas / micotoxinas que causam alterações nervosas
- Plantas que causam degeneração e necroses musculares
- Plantas que afetam a pele e anexos
- Plantas que causam anemia hemolítica
- Plantas / Micotoxinas que afetam ao sistema respiratório
- Plantas que causam doenças granulomatosas sistêmicas
- Plantas / Micotoxinas de Ação múltipla
- Plantas Cianogênicas
- Plantas que causam intoxicação por nitratos/nitritos.
- Plantas / Micotoxinas Fotossensibilizantes
- Plantas de ação radiomiméticas
- Plantas que causam mineralização sistêmica
- Plantas que afetam a reprodução
- Plantas que causam intoxicação por oxalatos
- Plantas que causam lesões mecânicas/traumáticas

2.8 Plantas que causam alterações nervosas

No Brasil este grupo de plantas vem sendo bem estudado ao longo dos anos, particularmente pelos prejuízos que estas causam na pecuária, e por causarem interessantes

sinais clinicopatológicos nos animais. Essas plantas são classificadas, por sua vez, de acordo com as lesões que desenvolvem ou com seus princípios ativos, a fim de facilitar a compreensão da patogenia que estas induzem (TOKARNIA et al., 2012a).

2.9 Plantas que causam doença do armazenamento

Ipomoea spp. e Sida carpinifolia

O conceito de "doença de depósito lisossomal" (DDL) foi introduzido por Hers em 1965, para descrever a ausência, geneticamente determinada, de uma enzima aparentemente sem importância, α -glucosidase, provocando uma doença fatal conhecida como doença de Pompe. (HERS, 1963, 1965). A DDL decorre de um erro no sistema de enzima hidrolase, onde algumas moléculas não conseguem ser degradadas ou recicladas e, como resultado disso, se acumulam nos lisossomos.

As DDL's são relatadas tanto em animais domésticos quanto na espécie humana, sendo consideradas um distúrbio de base genética (MÜLLER, 2009; SUMMERS; CUMMINGS; DELAHUNTA, 1995). No Brasil, há apenas um único caso de glicogenose hereditária em bovinos da raça Brahman (ZLOTOWSKI et al., 2005), no entanto, se conseguiu comprovar que a DDL tem uma forma adquirida nesses animais, desenvolvendo-se pelo consumo de algumas plantas tóxicas que contêm princípios ativos com efeitos inibidores de algumas enzimas catabólicas lisossômicas (JOLLY; WALKLEY, 1997; SUMMERS; CUMMINGS; DELAHUNTA, 1995).

Epidemiologia

No Brasil existe um grupo de plantas tóxicas cujos princípios ativos (swainsonina e calisteginas) causam distúrbios neurológicos associados com armazenamento de oligossacarídeos (OLIVEIRA; RIET-CORREA; RIET-CORREA, 2013) sendo representados, no Nordeste, pela *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa* (ARMIÉN et al., 2007a; OLIVEIRA et al., 2009b; TOKARNIA; DÖBEREINER; CANELLA, 1960), *Ipomoea riedelii*, *Ipomoea sericophylla* (BARBOSA et al., 2006b, 2007), *I. brasiliana* (anteriormente *Ipomoea verbascoidea*) (MENDONÇA et al., 2012b) e *I. sericosepala* (anteriormente *Turbina cordata*) (DANTAS et al., 2007). Essas plantas são importantes particularmente para caprinos e

ocasionalmente afetam ovinos, bovinos e equinos (OLIVEIRA et al., 2013). A rebrota dessas plantas ocorre no período chuvoso e, ainda com a presença de outras pastagens, são ingeridas pelos caprinos e, segundo os produtores rurais, os animais intoxicados também desenvolvem preferência pelas mesmas (BARBOSA et al., 2006b; DANTAS et al., 2007; MENDONÇA et al., 2011; OLIVEIRA JÚNIOR et al., 2015).

Também conhecida como manjorana, canudo, algodão bravo, mata cabra e capa bode, a *Ipomoea carnea subesp. fistulosa* (Convolvulaceae) é atribuída a surtos em caprinos, bovinos e ovinos, sendo endêmica na região do Nordeste. Sua ocorrência natural é relatada em áreas inundadas como em margens de rios e lagos, mantendo-se verde todo o ano, não sendo, contudo, consumida espontaneamente pelos caprinos. Ou seja, se consumo frequentemente ocorre induzidos por outros animais intoxicados (facilitação social) sendo descrito pelos produtores como vício (ARMIÉN et al., 2007b; OLIVEIRA JÚNIOR et al., 2015; TOKARNIA; DÖBEREINER; CANELLA, 1960).

Sida carpinifolia (Malvaceae) (guanxuma, chá da índia) é identificada normalmente em áreas de clima úmido e possui características subarborescentes, com propagação por meio de sementes. Existem relatos de intoxicação nos estados de Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Rio de Janeiro e São Paulo, afetando a ovinos, bovinos, equinos e caprinos, sendo que estes últimos manifestam condutas de avidez para ingerir a planta, mesmo tendo outros alimentos à disposição (COLODEL et al., 2002; DRIEMEIER et al., 2000; LORETTI et al., 2003; SEITZ et al., 2005b). *S. carpinifolia* a principal planta tóxica que causa alterações neurológicas em bovinos em Santa Catarina (MORAIS et al., 2019).

Sinais clínicos

As alterações observadas em animais afetados são principalmente de origem cerebelar, evidenciadas pela perda de equilíbrio, seguida de quedas, 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., 2013a). Alterações, tais como sonolência, emagrecimento progressivo, pelos arrepiados, opacos e quebradiços também podem ser observados (OLIVEIRA et al., 2009b; OLIVEIRA; RIET-CORREA; RIET-CORREA, 2013; TOKARNIA et al., 2012a). Alterações reprodutivas também foram identificadas e caracterizam-se por infertilidade, abortos e nascimento de animais fracos (COLODEL et al., 2002; DANTAS et al., 2007; SEITZ et al., 2005b).

Patologia

Geralmente não se observa alterações macroscópicas durante a necropsia de animais intoxicados por essas plantas. Entretanto, as alterações microscópicas caracterizam-se por vacuolização de neurônios especialmente os de Purkinje do cerebelo, mas também em neurônios do córtex cerebral, tálamo, mesencéfalo e medula espinhal. Além disso células acinares pancreáticas, foliculares da tireoide, hepatócitos e células epiteliais dos túbulos renais também podem ser afetadas, e devem, portanto, ser avaliadas durante histopatologia (LIMA et al., 2013). Na microscopia eletrônica, os vacúolos observados na microscopia óptica representam os lisossomos dilatados, rodeados por uma única membrana, que estão vazios ou contêm fragmentos amorfos membranosos ou material granular eletrolúcido (ARMIÉN et al., 2007a; BARBOSA et al., 2006b; COLODEL et al., 2002; DRIEMEIER et al., 2000).

Princípio ativo e toxidez

O princípio tóxico na algumas *Ipomoea* spp. e *Sida carpinifolia* é o alcaloide indolizidínico swainsonina, potente inibidor da atividade das enzimas α -manosidase lisossomal e α -manosidase II do aparelho de Golgi (ALMEIDA et al., 2017; BARBOSA et al., 2006b; COLODEL et al., 2002; COOK et al., 2015; HARAGUCHI et al., 2003; MENDONÇA et al., 2012a). Como resultado da diminuição da atividade da α manosidase, decorre o acúmulo lisossomal de oligossacarídeos incompletamente metabolizados. A α -manosidase II é responsável pelo processamento de oligossacarídeos e, sua deficiência causa acúmulo de manose nos lisossomos. Isso está implicado na degeneração e morte neuronal, frequentemente irreversíveis, e subseqüentes sinais neurológicos.

Em algumas amostras de *Ipomoea* spp. têm sido identificadas concentrações variáveis de calisteginas B1, B2, B3 e C1, sendo alcaloides nortropânicos inibidores de glicosidases. Contudo ainda não se comprovou sua capacidade de causar sinais clínicos em paciente intoxicados (BARBOSA et al., 2006a; HARAGUCHI et al., 2003; MENDONÇA et al., 2012a)

Diagnóstico

Para diagnóstico precoce e definitivo deve-se aliar os achados provenientes da avaliação clínica, epidemiologia, constatação da ingestão da planta e não menos importante, do exame de histopatologia (ROCHA et al., 2016).

Controle e profilaxia

Se recomenda que os animais sejam retirados imediatamente da área onde tem a planta e, nos casos em que os animais foram intoxicados, é aconselhado que não retornem novamente ao local já que poderiam induzir outros animais do rebanho a consumir a planta. Além disso, deve-se eliminar a planta do local de pastejo.

2.10 Plantas que causam neurolipidose

Solanum fastigiatum var. fastigiatum e *Solanum paniculatum*

Epidemiologia

A neurolipidose se define como um acúmulo de lipídeos em células neuronais e podem ser inseridas no grupo das doenças do depósito lisossômico (BLAKEMORE, 1980). Atualmente se reconhece que algumas plantas do gênero *Solanum* sp. provocam esta mesma alteração nervosa em bovinos e caprinos (SANT'ANA et al., 2011), sendo conhecidas popularmente com o nome de “Jurubebas” (TOKARNIA et al., 2012a). Entre estas espécies se encontram a *Solanum fastigiatum* (PAULOVICH et al., 2002; RECH et al., 2006), *Solanum paniculatum* (GUARANÁ et al., 2011b; REGO et al., 2012) e *Solanum kwebense* (LUGT et al., 2010).

A intoxicação por *Solanum fastigiatum var. fastigiatum* (anteriormente *Solanum bonariense*) tem sido identificada em bovinos de diferentes raças, acima de oito meses de idade no Rio Grande do Sul, atribuídos ao consumo em épocas de carência de forragem. Nesses casos os animais podem ingerir quantidades significativas da planta e a mortalidade pode chegar até 3,4% (LIMA; RIET-CORREA; DE MEDEIROS, 2014; RIET-CORREA et al., 1983; VERDES

et al., 2012). A doença não foi identificada em ovinos, mas experimentalmente esta espécie é suscetível (ZAMBRANO et al., 1985).

Solanum paniculatum distribui-se especialmente no Agreste de Pernambuco, causando surtos ocorrem entre os meses de setembro e dezembro, durante a escassez de alimento. É relatada afetando bovinos entre dois e cinco anos e a letalidade pode chegar até 80%. Os surtos acontecem primordialmente após a roçagem das áreas de pastagem, o que favorece a brotação de *S. paniculatum* no pasto e conseqüentemente a ingestão por bovinos (GUARANÁ et al., 2011a). No Estado de Rondônia, *Solanum subinerme* foi identificada causando surtos de intoxicação em bovinos, sendo possível que a intoxicação por *S. subinerme* também aconteça em outros Estados, pois sua distribuição é na região Norte do país, sendo identificada em Roraima, Amapá, Pará, Amazonas e Acre (LIMA; RIET-CORREA; DE MEDEIROS, 2014).

Sinais clínicos

Os sinais de intoxicação natural por *Solanum fastigiatum* em bovinos podem ser observados de três meses a um ano e meio após o consumo gradual da planta, sendo relatado emagrecimento progressivo, hipermetria, incoordenação ao andar, quedas e tremores, semelhantes aos sinais causados por *Solanum paniculatum* e *Solanum bonariense*. Também se observa nistagmo, opistótono, além de quedas ataxia e hipermetria, (GUARANÁ et al., 2011b; RECH et al., 2006; REGO et al., 2012; SANT'ANA et al., 2011). Em alguns casos os animais podem exibir um quadro clínico estável, ganhar peso e, ter uma manifestação neurológica apenas quando estimulados ou estressados (GUARANÁ et al., 2011a; RECH et al., 2006; RIET-CORREA et al., 1983).

Patologia

A maioria dos casos não se observam alterações macroscópicas, a não ser lesões traumáticas. Em alguns bovinos o cerebelo está diminuído de tamanho sendo que os sinais nervosos apresentados eram principalmente pelas alterações microscópicas. Lesões histopatológicas podem consistir em vacuolização no pericário, marginalização do núcleo, perda da substância de Nissl, eosinofilia do citoplasma, perda de neurônios, proliferação dos astrócitos de Bergmann e esferóides axonais (GUARANÁ et al., 2011b; RECH et al., 2006; REGO et al., 2012). Achados de microscopia eletrônica e histoquímica revelam que essas

vacuolizações são inclusões lipídicas membranosas, tratando-se de e que se trata de uma doença do depósito glicolipídico (Barros et al. (1987), (PAULOVICH et al., 2002).

Princípio ativo e toxidez

Desconhece-se o princípio ativo, mencionando-se a possibilidade de que a planta possa induzir uma doença do armazenamento de glicolipídeos. Alcaloides podem estar relacionados à patogenia da doença, como por exemplo os alcaloides jurubebina e jubebina detectados nas folhas e frutos de *S. paniculatum* (VERDES et al., 2012).

Diagnóstico

O diagnóstico é realizado pelos sinais clínicos e dados epidemiológicos, podendo ser confirmado pela observação das lesões histológicas características. Deve-se realizar o diagnóstico diferencial com outras doenças cerebelares dos bovinos, como a abiotrofia e a hipoplasia, que são enfermidades congênitas; das intoxicações tremorgênicas causadas por *Claviceps paspali*, *Ipomoea asarifolia*, *Phalaris* spp. e *Aspergillus clavatus* e das intoxicações por *Sida carpinifolia* e *Ipomoea* spp. que causam armazenamento de oligossacarídeos (TOKARNIA et al., 2012a).

Controle e profilaxia

Não se conhece tratamento. Recomenda-se a retirada dos animais afetados das áreas invadidas por jurubeba e os proprietários podem ser orientados a colocar os animais que já apresentam sinais clínicos neurológicos em locais de fácil manejo e sem estresse. Para a profilaxia, a única medida eficiente é evitar a ingestão mediante o controle da planta (TOKARNIA et al., 2012a).

2.11 Plantas que causam ceroides – lipofuscinose

Halimium brasiliense

Epidemiologia

A lipofuscinose ceróide neuronal (LCN) é um tipo de encefalopatia de caráter neurodegenerativo, causando principalmente acúmulos de pigmento lipídicos (autofluorescente) dentro dos lisossomos dos neurônios como também de outras células, normalmente herdadas de forma autossômica recessiva ou dominante (DIAZ; DA SILVA, 2008; GAMA et al., 2007; HALTIA, 2003; SANTAVUORI, 1988; ZEMAN; DYKEN, 1969).

A forma adquirida decorre da intoxicação por *Halimium brasiliense* (Cistaceae) e foi reportada no Rio Grande do Sul, afetando geralmente ovinos com mais de três anos de idade, sem afetar, contudo, a bovinos e equinos. A ocorrência de intoxicações por esta planta varia conforme as estações, podendo ocorrer entre os meses de agosto e novembro, podendo alcançar morbidade entre 1%-15%, em anos secos pode chegar até 50% (RIET-CORREA et al., 2009b; RIET-CORREA et al., 1995; DE LEÓN; FREIRE, 2012; TOKARNIA et al., 2012).

Sinais clínicos

Os sinais clínicos observados podem consistir em convulsões, quando os animais são perturbados, tremores, rigidez do pescoço, opistótono, espasmos tetânicos, movimentos de remo dos membros, incoordenação e até incontinência urinária (DE LEÓN; FREIRE, 2012). A frequência das crises é variável. Em alguns animais ocorrem cada vez que estes são movimentados, em outros casos são mais esporádicas. Se os ovinos permanecerem nos mesmos campos, há um aumento da frequência das crises e os animais perdem peso progressivamente. Após um tempo do curso de intoxicação entre um a três meses, alguns animais ficam em decúbito e morrem em dois a cinco dias, mas se fossem retirados da pastagem invadida com a planta os animais recuperam-se a partir de dezembro após a sementação de *H. brasilienses* (RIET-CORREA et al., 2009b; RIET-CORREA et al., 1995; DE LEÓN; FREIRE, 2012).

Patologia

Durante a necropsia pode-se observar espessamento da parede da bexiga e, no encéfalo, os giros cerebrais podem estar mais estreitos associados a acentuado alongamento dos sulcos, indicando atrofia, além de evidente dilatação bilateral dos ventrículos laterais (Hidrocefalia ex vácuo) (RIET-CORREA et al., 2009b). As principais lesões histológicas ocorrem no cérebro e

na medula espinal, caracterizando-se por esferoides axonais, presença de pigmento granular castanho-amarelado em neurônios, astrócitos e macrófagos. Esse pigmento (ceroide-lipofuscina) também pode ser verificado em hepatócitos e células de kupffer, em macrófagos do baço e dos linfonodos e, em menor frequência, nos macrófagos do pulmão, rim e sistema digestivo (TOKARNIA et al., 2012a).

Princípio ativo e toxidez

Desconhece-se o princípio ativo da planta.

Controle e profilaxia

Se recomenda a retirada de animais das pastagens após o início dos sinais clínicos, evitando-se assim grandes mortalidades, tendo como controle e profilaxia dar um melhor manejo a pastagens e impedindo o pastoreio dos animais em áreas com grandes quantidades da planta.

2.12 Plantas que causam síndrome tremorgênica

Ipomoea asarifolia

Epidemiologia

Ipomoea asarifolia (Convolvulaceae) (salsa ou batatarana) é encontrada em todo o País. A intoxicação ocorre na região Nordeste e na região Norte, na ilha de Marajó, afetando ovinos, caprinos e bovinos, na época de seca, quando há carência de forragens (BARBOSA et al., 2005; CARVALHO et al., 2014a; DÖBEREINER; TOKARNIA; CANELLA, 1960; MEDEIROS et al., 2003; TORTELLI et al., 2008). Afeta com maior frequência animais jovens, principalmente cordeiros, que aparentemente ingerem a planta mais facilmente que os ovinos adultos ou outras espécies (ARAÚJO et al., 2008; DÖBEREINER; TOKARNIA; CANELLA, 1960). Cordeiros em lactação também podem se intoxicar através do leite materno (CARVALHO et al., 2014a; FILHO et al., 2019);

Sinais clínicos

Os principais sinais clínicos são tremores musculares. Inicialmente esses tremores se localizam na cabeça, caracterizando-se por movimentos laterais contínuos (tremores de intenção). Quando os animais são movimentados ou assustados os tremores aumentam, se generalizam por todo o corpo e há perda de equilíbrio com quedas, com os membros para trás, por exemplo. Pode-se observar, ainda, nistagmo e dilatação pupilar. Ovelhas recém paridas que consomem *I. asarifolia* mas que ainda não apresentaram sinais clínicos neurológicos evidentes podem intoxicar seus cordeiros pelo leite, os quais passam a exibir tremores generalizados, dificuldade em mamar, desidratação, perda de peso, decúbito permanente e morte em até 14 dias após a observação dos primeiros sinais clínicos. Se os animais forem retirados das áreas onde tem a planta, se recuperam em 7-15 dias (ARAÚJO et al., 2008; BARBOSA et al., 2005; DÖBEREINER; TOKARNIA; CANELLA, 1960; FILHO et al., 2019; NOBRE et al., 2004; TORTELLI et al., 2008).

Patologia

Na necropsia não há lesões. Na histologia somente se observam, nos casos de longa duração, lesões degenerativas das células de Purkinje e esferoides axonais na camada granular do cerebelo (FILHO et al., 2019).

Princípio ativo e toxidez

A toxicidade de *I. asarifolia* se deve a presença dos alcaloides indole-diterpenoides terpendol K e terpendol E. Esses alcaloides são derivados de um de fungos endófitos simbióticos da espécie *Periglandula* (GARDNER et al., 2018; WELCH et al., 2018). Caprinos e ovinos que ingerem, diariamente, 5g/kg de peso vivo da planta fresca, coletada na época seca, apresentam sinais clínicos após 19-31 dias de ingestão. Doses diárias de 2,5g/kg não causam sinais clínicos. A planta coletada na época das chuvas é menos tóxica, sendo necessárias doses diárias de até 20g/kg para intoxicar caprinos. Experimentalmente bovinos e bubalinos apresentam sinais clínicos após uma a quatro doses diárias de 10-20 g/kg (ARAÚJO et al., 2008; BARBOSA et al., 2005; CARVALHO et al., 2014a).

Diagnóstico

O diagnóstico é feito pelos sinais clínicos e presença da planta. A ausência de lesões histológicas, na maioria dos casos, ajuda no diagnóstico diferencial com as intoxicações por *Ipomoea* spp e com micotoxicoses tremorgênicas. (TOKARNIA et al., 2012a).

Controle e profilaxia

Quando se observam os primeiros casos deve-se retirar o rebanho da área onde está ocorrendo a doença. Deve-se evitar colocar animais, principalmente cordeiros, em áreas invadidas pela planta em épocas de seca. (DÖBEREINER; TOKARNIA; CANELLA, 1960; TOKARNIA et al., 2012a).

Ipomoea pes caprae

Epidemiologia

Ipomoea pes caprae (salsa-da-praia) é uma espécie herbácea perene que se desenvolve em todo o litoral brasileiro, ocupando principalmente áreas de restinga (DEVALL, 1992). Até o momento, as intoxicações foram registradas apenas no Estado do Rio de Janeiro. Segundo relato de produtores rurais, essa intoxicação afeta bezerros e bovinos adultos há pelo menos 20 anos na ilha, ocorrendo de forma esporádica durante todo o ano (GRAÇA et al., 2020).

Sinais clínicos

Os principais sinais clínicos são sede acentuada, sialorréia, desidratação, inapetência, tremores de cabeça, pescoço e membros, ataxia, incapacidade em se manter em estação, marcada diminuição do tônus muscular, andar incoordenado além de aumento da base de sustentação e decúbito esternal prolongado. Esses sinais clínicos se exacerbam quando os bovinos são forçados a se movimentarem e, após a aproximação e intensificação do estresse, verificam-se quedas, incapacidade em se levantar e permanência em decúbito com os membros flexionados. Alguns bovinos apresentam tremores que podem chegar a durar em média 20 minutos e caso não ocorra mais estímulos, pode haver uma melhora temporária desse quadro (GRAÇA et al., 2020).

Patologia

Na necropsia não são observadas lesões. Na histologia, contudo, pode-se verificar alterações cerebelares que consistem em cromatólise dos neurônios de Purkinje, esferoides axonais na camada granular e degeneração dos neurônios de Golgi. Na substância branca cerebelar se observa proliferação e edema astrocítico. Em alguns neurônios da substância cinzenta do córtex, são percebidas leves mudanças neuronais regressivas, como vacuolização e cromatólise neuronal acompanhada por proliferação de astrócitos e proliferação perineuronal de células da glia (GRAÇA et al., 2020).

Princípio ativo e toxidez

Ipomoea pes caprae contém ergotamina, um alcaloide indólico. Porém, a participação dessa substância na patogenia da doença é incerta (DEVALL, 1992; PANACCIONE; BEAULIEU; COOK, 2014). Em um experimento, um bovino que ingeriu diariamente 30g/kg da planta, apresentou sinais clínicos após o 12º dia de ingestão. Esses sinais clínicos se intensificaram após o 14º ao 18º dia de ingestão das folhas da planta, momento em que passou a apresentar sinais clínicos neurológicos intensos. Os sinais clínicos desaparecem quatro dias após a suspensão do fornecimento da planta (GRAÇA et al., 2020).

Diagnóstico

O diagnóstico é feito pelos sinais clínicos, presença da planta e histórico de consumo da mesma. A presença de lesões histológicas, na maioria dos casos, ajuda no diagnóstico das intoxicações.

Controle e profilaxia

Não se conhece tratamento para esta intoxicação. Os animais devem ser retirados imediatamente do local onde está ocorrendo a doença, principalmente quando se observam os primeiros sinais clínicos.

2.13 Outras plantas que causam alterações no sistema nervoso central

Prosopis juliflora

Epidemiologia

Conhecida popularmente como algaroba, *P. juliflora* é uma árvore da família das leguminosas (Leguminosae, subfamília Mimosoideae), originária do Peru e introduzida ao Brasil em 1942 (AZEVEDO, 1961). Atualmente é usada na alimentação dos animais de produção no nordeste brasileiro como forrageira, sendo tóxica em condições especiais (TOKARNIA et al., 2012) causando uma doença que é chamada popularmente de “cara torta” (CÂMARA et al., 2009). É descrita acometendo caprinos, bovinos (MENDONÇA et al., 2020), ovinos (ALMEIDA et al., 2017) e estudada experimentalmente em equinos, cujos sinais diferem dos observados em ruminantes (MEDEIROS et al., 2012).

A intoxicação acontece quando os animais consomem mais de 50% de *P. Juliflora* diariamente, por um longo período (TOKARNIA et al., 2012). Num estudo em bovinos se comprovou que com uma dieta de 50 a 75% de vagens de *P. Juliflora* consumida por um período de 45 a 75 dias, os animais apresentam sinais nervosos clássicos da intoxicação (TABOSA et al., 2006), diferente de animais alimentados com uma dose de 30% por doze meses, os quais não exibiram clínicos (Medeiros et al., 2012). Em caprinos com uma dieta de mais 60% *P. Juliflora*, notou-se sinais de hiperatividades entre os 30 e 60 dias e, após 210 dias, os sinais nervosos são evidentes (TABOSA et al., 2000a). Os ovinos são considerados resistentes à intoxicação, já que podem consumir mais do 80% da dieta de *P. Juliflora* por 21 meses até começar apresentar sinais clínicos (ALMEIDA et al., 2017)

Sinais clínicos

A intoxicação por *P. Juliflora* em ruminantes se caracterizam por perda de condição corporal, relacionado à dificuldade de apreensão e mastigação dos alimentos. Esse achado decorre da notável atrofia muscular do musculo masseter, provocando mandíbula pendulosa, desvio lateral da cabeça, sialorreia, disfagia, diminuição do tônus da língua (hipotonia lingual) e protrusão da mesma. (ALMEIDA et al., 2017; CÂMARA et al., 2009). Disfunção motora e sensorial dos nervos cranianos (ALMEIDA et al., 2017) também é um achado consistente com

a intoxicação. Em equinos, por outro lado, descreve-se cólica causada por fitobezoários no intestino (MEDEIROS et al., 2012).

Patologia

No exame necroscópico se identifica diminuição do volume dos músculos masseteres, que exibem coloração acinzentada e com presença de vagens de *P. Juliflora* no rúmen. Achados de microscopia consistem em atrofia das fibras musculares do masseter, da língua, do músculo hipoglosso e bucinador, caracterizadas por com fibras triangulares e eosinofílicas, com substituição de tecido conjuntivo. No sistema nervoso central (SNC) verifica-se degeneração e discreta vacuolização do pericário neuronal do núcleo motor do nervo trigêmeo e de gânglios nervosos linguais, cromatólise central, neurônios pálidos com dissolução da substância de Nissl. Além disso, descreve-se rara presença de esferoides axonais e, nas raízes do nervo trigêmeo, pode ocorrer degeneração walleriana com dilatação da bainha de mielina bem como se identificam vacúolos contendo ocasionalmente fragmentos axonais ou macrófagos (ALMEIDA et al., 2017; CÂMARA et al., 2009; TABOSA et al., 2006).

Princípio ativo e toxidez

Alcaloides piperidínicos (FIGUEIREDO et al., 1995) estão implicados patogênese dessas intoxicação, porém não se conhece, com certeza, se esses alcaloides são os responsáveis pela vacuolização neuronal, lesão primária da intoxicação. Bovinos ingerindo uma dose de 50%-100% de vagens de *P. Juliflora* exibem sinais clínicos após 45-110 dias de ingestão (TABOSA et al., 2006). Os sinais ao princípio da intoxicação são reversíveis mas, à medida que se agrava a atrofia muscular, a doença se torna irreversível. Os caprinos são considerados mais resistente pois precisam consumir uma dose entre 60%-90% de *P. juliflora* na dieta por um período de aproximadamente 210 dias para apresentar sinais clínicos (MEDEIROS et al., 2012). Os ovinos precisam um período de mais de 20 meses para se intoxicar.

Controle e profilaxia

Deve ser retirada a vagens de *P. juliflora* imediatamente após apresentar os primeiros sinais clínicos. Se recomenda que não seja usada mais do 30% de algaroba. Caso contrário, seu

uso deve ser em torno de 20% por poucos meses. Em bovinos destinados ao abate se pode utilizar até um 50% por não mais de três meses (MEDEIROS et al., 2012). Em caprinos pode-se utilizar cerca de 30% por um ano, ou 50% por seis meses (RIET-CORREA et al., 2012), enquanto em ovinos, até 80% das vagens podem ser usadas na dieta por mais de 20 meses.

Marsdenia spp

Epidemiologia

Duas espécies de *Marsdenia* spp (Asclepiadaceae) (mata calado, mixió) foram identificadas no semiárido da Paraíba e no Rio Grande do Norte, causando intoxicação em bovinos, caprinos, ovinos, suínos e equídeos. *Marsdenia magalantha* e *Marsdenia hilariana* são endêmicas da caatinga e possivelmente os surtos ocorrem em outros Estados do Nordeste, sendo *M. hilariana* acometendo apenas em bovinos (DA SILVA et al., 2006; GERALDO NETO et al., 2013; GERALDO NETO; MARTINS MELO; SOTO BLANCO, 2016; RIET-CORREA et al., 2004).

Marsdenia megalantha é uma espécie arbustiva com uma altura de um metro. As intoxicações acontecem no período seco de maneira espontânea ou quando são fornecidas na dieta as folhas ou raízes da planta (GERALDO NETO et al., 2013; GERALDO NETO; MARTINS MELO; SOTO BLANCO, 2016; PESSOA et al., 2011). *M. hilariana* é uma planta trepadeira, sendo que as intoxicações acontecem quando os bovinos consomem as raízes (tubérculos) quando são desenterradas (GERALDO NETO; MARTINS MELO; SOTO BLANCO, 2016; PESSOA et al., 2011). A planta é usada por produtores como veneno para matar ratos, cachorros e outros animais (RIET-CORREA et al., 2004).

Sinais clínicos

Os principais sinais são nervosos, caracterizados por salivação e movimentos mastigatórios. No entanto, os animais também podem apresentar timpanismo, taquicardia, taquipneia, dispneia, desidratação, depressão, incoordenação, tremores musculares, andar rígido, debilidade dos membros anteriores, perda de equilíbrio, e decúbito, além de movimentos de pedalagem. Animais menos afetados apresentam sinais nervosos, principalmente

cerebelares, e se recuperam em alguns dias (GERALDO NETO et al., 2013; PESSOA et al., 2011; RIET-CORREA et al., 2004).

Patologia

No exame *post mortem* as alterações macroscópicas são inespecíficas como prolapso retal, timpanismo e distensão das alças intestinais por gás, edema pulmonar, distensão da vesícula biliar e hemorragias focais no pulmão, fígado e rins. Em primeiros estudos não foram identificadas lesões histológicas significativas no sistema nervoso, mas posteriormente num estudo experimental usando *M. megalantha* foram descritos congestão dos vasos das leptomeninges, herniação cerebelar, achatamento dos giros cerebrais, necrose neuronal, espongirose no córtex telencefálico e degeneração das células de Purkinje (GERALDO NETO et al., 2013).

Princípio ativo e toxidez

Em plantas do gênero *Marsdenia* se identificaram glicosídeos esteroides, derivados de pregnano, alcaloides triterpenos e derivados de conduritóis (GERALDO NETO; MARTINS MELO; SOTO BLANCO, 2016). Experimentalmente, doses de 5-10g/kg da planta podem intoxicar e doses maiores são letais (RIET-CORREA et al., 2004).

Diagnóstico

O diagnóstico é feito pelos sinais clínicos, presença da planta ou das raízes e histórico de consumo da mesma. O exame histológico para descartar outras doenças.

Controle e profilaxia

Não há tratamento conhecido. Os animais devem ser retirados de áreas onde as plantas estão. Ao arrancá-las, deve-se evitar os resíduos da planta na áreas de pastagens.

Erythroxylum spp.

Epidemiologia

Erythroxylum argentinum e *E. deciduum* (Erythroxylaceae) (cocão), são espécies arbóreas de aproximado oito metros de altura, com inflorescência em agosto a janeiro e frutificam de setembro a fevereiro. As intoxicações foram descritas no Rio Grande do Sul e em Santa Catarina, no período do verão (entre dezembro a março) e acometeram ovinos mantidos sob pastejo. Relata-se que frutos caídos de *Erythroxylum* spp. são consumidos com voracidade, mas também os rebrotes da planta podem intoxicar, levando a morbidade e mortalidade variável entre 0 a 100% (BARROS et al., 2004; BORELLI et al., 2011; COLODEL et al., 2004).

Sinais clínicos

A intoxicação tem sido descrita com sinais como taquicardia, taquipneia, dispneia, respiração abdominal, salivação, mucosas cianóticas letargia, sonolência, depressão, dificuldade para se movimentar, tremores, incoordenação, dismetria, membros rijos, desequilíbrio, quedas, dificuldade para se levantar e opistótono. Os sinais se agravam durante o manejo ou sustos, ocorrendo quedas, tetania, cabeça voltada para trás ou para um dos flancos. A morte, quando ocorre, pode ser atribuída à insuficiência respiratória. O desenvolvimento clínico da intoxicação é de 8 a 72 horas, mas se os animais permanecem em repouso podem ser recuperar entre três ou quatro dias. (BARROS et al., 2004; BORELLI et al., 2011; COLODEL et al., 2004).

Patologia

Durante o exame *post mortem* observam-se frutos da planta nos pré-estômagos, edema pulmonar, hemorragias nas serosas e distensão da bexiga urinária. Não são descritas alterações histológicas significativas (BARROS et al., 2004; BORELLI et al., 2011; COLODEL et al., 2004).

Princípio ativo

Desconhece-se o princípio ativo da planta, porém em alguns estudos identificaram que *E. argentinum* e *E. deciduum* contêm alcaloides tropânicos, como; 3-β-6-β-ditigloiloxinortropano; 3-β-7-β-ditigloiloxinortropano; metilecgonidina e tropacocaína.

Diagnóstico

Ocorre através do histórico, presença dos frutos da planta, sinais clínicos e da realização de histopatológico do sistema nervoso para descartar outras doenças.

Controle e profilaxia

Não tem tratamento conhecido, mas em surtos de intoxicação os animais devem ser retirados da área com a maior calma possível durante a trajetória. Evitando a presença dos animais em área onde a árvore estão em frutificação (BARROS et al., 2004; BORELLI et al., 2011).

Poiretia punctata

Epidemiologia

Poiretia punctata (Fabaceae) tem sido reportada causando intoxicações em bovinos e ovinos na região sul de Sergipe, mas também em outros estados do Nordeste como Ceará, Pernambuco, Paraíba, Bahia, até Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo e Goiás (NASCIMENTO et al., 2014; NASCIMENTO; MEDEIROS; RIET-CORREA, 2018). *P. punctata* é encontrada em pastagens, encostas, margens de estradas e florestas e os surtos acontecem entre os meses de março a maio, período de estação chuvosa na Região Nordeste do Brasil (NASCIMENTO et al., 2014).

Sinais clínicos

Os bovinos podem manifestar marcha cambaleante, decúbito esternal prolongado ou permanente e morte cerca de 3-18 horas. Bovinos com sinais clínicos leves, se caracterizam por apatia e relutância na locomoção e podem se recuperar após 20-24 horas caso os animais não

continuem consumindo a planta (NASCIMENTO et al., 2014; NASCIMENTO; MEDEIROS; RIET-CORREA, 2018).

Patologia

No exame *post mortem* se identifica a presença das folhas e as vagens da planta no conteúdo ruminal, porém sem mais lesões macrocópicas ou histopatológicas significativas (NASCIMENTO et al., 2014).

Princípio ativo e toxidez

O princípio ativo permanece desconhecido.

Diagnóstico

O diagnóstico pode ser realizado pelo histórico de consumo da planta bem como pela evidência de sinais clínicos compatíveis com a intoxicação.

Controle e profilaxia

A única forma de controlar as intoxicações é retirar aos animais imediatamente das áreas infestadas.

Hybanthus calceolaria

Epidemiologia

Hybanthus calceolaria (Violaceae), popularmente conhecida como papaconha ou ipecacuanha, é identificada no Nordeste do Brasil, especialmente no Ceará, Rio Grande do Norte, Piauí, Pernambuco e Bahia. A intoxicação acontece no final da estação chuvosa tendo uma morbidade de 4% a 66% e mortalidade de 2,7% a 14%. Os surtos em bovinos foram reportados nos estados do Piauí e Pernambuco (CARVALHO et al., 2014b; RIET-CORREA et al., 2017).

Os bovinos consomem *H. calceolaria* quando esta planta invade as pastagens ou pelo desconhecimento dos produtores que fornecem a planta misturada com a dieta. Em estudos experimentais se identificou que a dose de 40mg/kg da planta, em fase de frutificação provocou, em um bovino, sinais clínicos. Porém o fornecimento de 20mg/kg, por oito dias, da planta sem frutos, não provocou sinais clínicos, sugerindo que só é tóxica em fase de frutificação (CARVALHO et al., 2014b; RIET-CORREA et al., 2017).

Sinais clínicos

Os principais sinais clínicos se caracterizam por ataxia, dificuldade para se levantar e tremores musculares, especialmente no exercício. Durante o repouso ou em decúbito dorsal, os animais afetados podem exibir mioclonia em músculos dos membros e músculo masseter. Alguns reflexos podem estar diminuídos como os córneos, facial e de deglutição. Também pode ocorrer hipotonia da língua. Anorexia, hipotonia ruminal e fezes contendo os frutos da planta também são identificados. Os sinais clínicos variam de 7 a 15 dias até a morte. Bovinos retirados das áreas invadidas pela planta, antes de ficarem em decúbito, se recuperam após 7 ou 10 dias (CARVALHO et al., 2014b; RIET-CORREA et al., 2017).

Patologia

Sem alterações macroscópicas ou microscópicas significativas. (CARVALHO et al., 2014b; RIET-CORREA et al., 2017).

Princípio ativo e toxidez

Desconhece-se o princípio ativo (CARVALHO et al., 2014b; RIET-CORREA et al., 2017).

Diagnóstico

O diagnóstico é realizado a partir dos sinais clínicos, presença da planta nas áreas onde os animais pastam e pela regressão dos sinais clínicos após o fim do consumo de *H. calceolaria*.

No exame *post mortem* a identificação das sementes constitui um importante achado para o diagnóstico (CARVALHO et al., 2014b; RIET-CORREA et al., 2017).

Controle e profilaxia

Retirar aos animais das áreas invadidas pela planta durante a fase de frutificação (CARVALHO et al., 2014b; RIET-CORREA et al., 2017).

Talisia esculenta

Epidemiologia

Talisia esculenta (Sapindaceae), conhecida como pitombeira, é uma árvore de aproximadamente 5-15 m de altura, que tem como fruto a pitomba, fruto amplamente demandado pelos seres humanos em diferentes estados do Brasil, principalmente no Nordeste. Sua distribuição ocorre nos biomas da Floresta amazônica, Caatinga, Cerrado e Mata atlântica, sendo utilizada pelos fazendeiros como cerca viva e para fornecer sombra aos animais.

A intoxicação foi relatada nos estados da Paraíba e Pernambuco nos meses de fevereiro a julho, época de frutificação de *T. esculenta*. Os Bovinos podem ingerir os frutos e as folhas diretamente das árvores, que estão a seu alcance. Os surtos também podem acontecer quando as árvores são cortadas e deixados em áreas onde os animais pastejam. Ovinos que ingerem doses tóxicas dos frutos de *T. esculenta* no final da gestação, podem parir cordeiros com sinais clínicos de intoxicação imediatamente após o parto, indicando que o princípio ativo ultrapassa a barreira placentária. A morbidade é variável, podendo chegar a 100% e a letalidade também varia, de 0 a 100% (ALMEIDA et al., 2021; MELO et al., 2019).

Sinais clínicos

A intoxicação é aguda e os sinais clínicos são observados nas primeiras 24 horas após consumo dos frutos ou plantas. Os principais sinais verificados em bovinos e ovinos, incluem anorexia, adipsia, ataxia, fraqueza, taquipneia, incoordenação, tremores musculares, marcha lateral, relutação na locomoção, dificuldade para se levantar com permanência em base ampla. Constipação, hipomotilidade ruminal e timpanismo também podem ser observados. O tempo

de evolução até a recuperação total é de até sete dias após a retirada dos animais das áreas de pastagem contendo a planta (ALMEIDA et al., 2021; MELO et al., 2019; RIET-CORREA et al., 2014).

Patologia

No exame *post mortem* não há lesões significativas. No entanto, se pode identificar os frutos no rúmem. (ALMEIDA et al., 2021). Na histologia, são notadas lesões no cerebelo, como em necrose das células de Purkinje, edema axonal e dendrítico e perda de neurônios de Purkinje (ALMEIDA et al., 2021).

Princípio ativo e toxidez

A *T. esculenta* contém talizina, uma lectina com ação inseticida e antifúngica.

Diagnóstico

O diagnóstico é realizado pelo histórico clínico, presença da planta nas áreas de pastagens, histórico de ingestão dos frutos ou folhas da planta, e presença dessas estruturas no rúmen (ALMEIDA et al., 2021; MELO et al., 2019).

Controle e profilaxia

Não há tratamento conhecido na atualidade. Mas os animais afetados devem receber terapia de suporte como administração de carvão ativado e fluidoterapia. A prevenção consiste em evitar que os animais tenham acesso à planta, ainda mais em tempos de frutificação (ALMEIDA et al., 2021; MELO et al., 2019).

2.14 Características morfológica da família convolvulaceae

As convolvulaceae possuem 58 gêneros e 1880 espécies. São plantas arbustivas, herbáceas ou trepadeiras de baixo crescimento e perenes que se encontram em regiões tropicais e subtropicais, cuja distribuição varia de lugares gramados, rochosos, pantanosos, semidesertos

ou ainda aquáticos (STAPLES, 2010). Suas folhas são alternas e podem ser simples, compostas ou sem estípula (SIMÃO-BIANCHINI; PIRANI, 1997). As folhas simples são vistas com uma base cordada nas trepadeiras e coriáceas e cuneadas nos lianos lenhosos. As compostas, com características palmadas ou pinados são representadas pelas espécies de *Ipomoea* e *Merremia* (STAPLES, 2010).

As inflorescências geralmente podem ser cimosas, axilares ou terminais (SIMÃO-BIANCHINI; PIRANI, 1997), possuindo flores actinomórficas com exceção da *Humbertia* e *Ipomoea Lobata*, que podem ser bissexuais ou unissexuais, onde o fruto é uma cápsula deiscente com quatro sementes, mas pode ser um utrículo com uma semente (STAPLES, 2010).

2.15 Identificação botânica de *Ipomoea* spp

São espécies que podem ser identificadas, sub arbustos, rasteiras, trepadeiras ou como plantas eretas, com folhas inteiras, lobadas ou compostas, comumente pecioladas. Possuem flores vistosas de cores como púrpura, roxa, rósea, vermelha ou amarela, com um comprimento de 1 a 15 cm, com corolas campanuladas infundibuliforme, tubulosa ou hipocrateriforme e sementes trigonas irregular, globosas ou elípticas (SIMÃO-BIANCHINI; PIRANI, 1997).

A *Ipomoea Subincana* por sua vez, é uma erva trepadeira volúvel, de ramos lisos, folhas simples e inteiras, com um diâmetro de 2 – 5 por 1,5 – 6 cm, cordiforme com ápice obtuso e base acordada, com pecíolo de 5 cm de comprimento. A planta possui inflorescências axilares, com 1 – 5 flores, pedúnculos de 2 cm de comprimento, presença de cálice com sépalas com características cartáceas oblongadas com ápice obtuso a truncado medindo 1,5 x 0,6 mm (LIMA; MELO, 2019).

No tocante a *Ipomoea Incarnata*, esta é uma erva perene rasteira com hastes glabras, folhas pecioladas com um diâmetro entre 3,5 – 6 por 1 – 2 cm, com formas deltoides, agudas e apiculadas, com base sagitada agudas com ambas superfícies glabras e com pecíolos aproximado de 1 – 3 cm. Suas inflorescências possuem uma ou duas flores com pedúnculos curtos entre 0,6 – 1,7 cm, sépalas entre 17 – 21 por 4 – 5 mm com formas lanceoladas, glabras, cartáceas e carola variando entre 7 – 8 cm de comprimento, com forma de funil, rosa, glabra, com cápsula ovóide de 9 – 10 mm de comprimento e com sementes de 4- 5 mm de comprimento (WOOD et al., 2015).

2.16 Intoxicações por *ipomoea* spp. que contém swainsonina e/ou calisteginas

Dentro do gênero das *Ipomoea* se encontram um grupo de plantas que contêm swainsonina e calisteginas como princípios ativos, cuja ação no organismo animal é associado a distúrbios neurológicos em decorrência do armazenamento de oligossacarídeos (OLIVEIRA; RIET-CORREA; RIET-CORREA, 2013). Na região Nordeste destacam-se a *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa* (ARMIÉN et al., 2007a; OLIVEIRA et al., 2009b; TOKARNIA; DÖBEREINER; CANELLA, 1960), *Ipomoea riedelii*, *Ipomoea sericophylla* (BARBOSA et al., 2006b, 2007), *I. brasiliiana* (MENDONÇA et al., 2012b) e *I. sericosepala* (DANTAS et al., 2007), *Ipomoea incarinata* e *Ipomoea subincana* (MENDONÇA et al., 2014), afetando especialmente caprinos e ocasionalmente ovinos, bovinos e equinos (OLIVEIRA; RIET-CORREA; RIET-CORREA, 2013).

Ipomoea riedelii e *Ipomoea sericophylla* foram reportadas contendo somente swainsonina e provocando, em cabras, sinais clínicos neurológicos associado a doença do depósito lisossomal (BARBOSA et al., 2007). Em *Ipomoea carnea*, tanto a swainsonina quanto as calisteginas possuem efeitos inibitórios de glicosidases lisossomais, atividade inibitórias comprovadas, inclusive, experimentalmente, sugerindo que as lesões poderiam decorrer por efeito apenas da swainsonina ou pelos efeitos combinados da swainsonina e as calisteginas (HARAGUCHI et al., 2003). Essa assertiva tem se mostrado controversa na literatura. Em estudos conduzidos com ratos, identificou-se que as calisteginas não tiveram efeitos tóxicos nem lesões neurológicas, quando comparadas a swainsonina (HUEZA et al., 2005). Contudo, estudos mais recentes avaliando intoxicação em cabras por *Ipomoea trifida* e *Ipomoea carnea* demonstram que as lesões neurológicas foram atribuídas aos alcaloides calisteginas, diante da ausência de swainsonina (Salinas et al (2019).

2.17 Princípio ativo e toxicidades dos alcaloides swainsonina e calisteginas

Swainsonina

A swainsonina ou (1S, 2R, 8R, 8aR)-1,2,8-trihydroxyindolizidine com fórmula molecular de C₈H₁₅NO₃ (ZHAO et al., 2009) (figura 1) é um alcaloide Indolizidina com significativa ação inibitória da glicosidase lisossomal, causando, nos animais que se alimentam

de plantas com este princípio ativo, doença do depósito lisossomal (COOK; GARDNER; PFISTER, 2014).

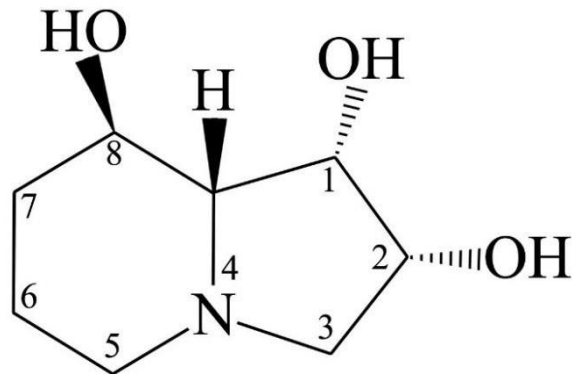


Figura 1. Estrutura química da Swainsonina.

No passado se pensava que a swainsonina era um metabólito secundário das plantas, entretanto atualmente já se constatou que o alcaloide é produzido por fungos endófitos, a citar o *Undifilum* spp., e o *Chaetothyriales* spp., este último identificado em *Ipomoea carnea* (BRAUN et al., 2003; COOK; GARDNER; PFISTER, 2014). O alcaloide swainsonina também foi identificado em *Ipomoea megapotamica*, *Ipomoea sericosepala*, junto com os alcaloides calisteginas (MENDONÇA et al., 2018).

Calisteginas

São alcaloides polihidroxiados com um anel nortropânico, o 8-azabicyclo [3.2.1] octano, ligados a grupos OH (SOUTO; SILVA, 2020) classificados de acordo com os grupos OH ligados a essa estrutura. As calisteginas tipo A estão ligadas a três grupos OH, as do tipo B com quatro OH, e as do tipo C com cinco OH (ASANO et al., 1994; DUCROT; LALLEMAND, 1990) (figura 2)..

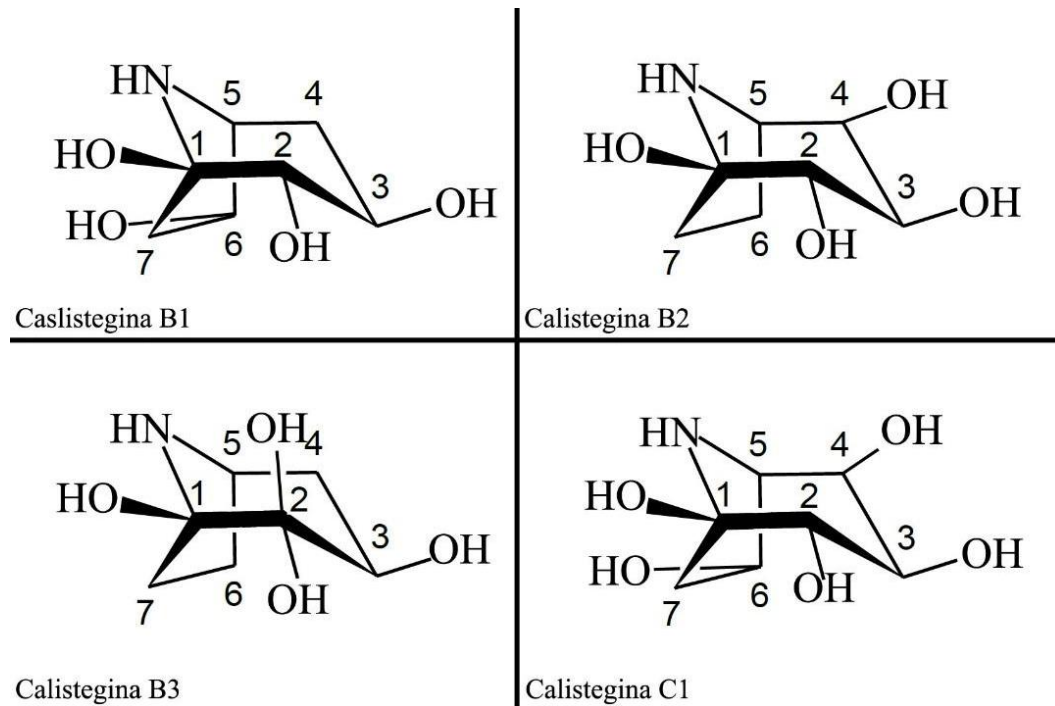


Figura 2. Estrutura química das Calisteginas.

As calisteginas foram identificadas em *Ipomoea carnea* (HARAGUCHI et al., 2003; HUEZA et al., 2005), *Ipomoea megapotamica*, *Ipomoea sericosepala*, junto com o alcaloide swainsonina (MENDONÇA et al., 2018). Em amostras de *Ipomoea setifera* (FERREIRA; MARUO, 2015) *Ipomoea brasiliiana*, *Ipomoea nil*, *Ipomoea bahiensis* e *Ipomoea incarnata* se identificaram apenas calisteginas. E em um estudo, *I. Incarnata* continha calisteginas nas seguintes concentrações: B1 0.003%, B2 0.022%, B3 0.001% e C1 0.006% (Figura 2) (MENDONÇA et al., 2018). As calisteginas tem ação inibitória de glicosidases lisossomais efeitos de importância na doença do armazenamento (HARAGUCHI et al., 2003; MOLYNEUX et al., 1995; SOUTO; SILVA, 2020). No entanto, sugere-se que esses alcaloides são metabólitos secundários resultado das mesmas plantas, demonstrado em um estudo anterior onde plantas reproduzidas de sementes tratadas com fungicidas e em ambientes controlados tinham as calisteginas presentes (COOK et al., 2013).

2.18 Epidemiologia da intoxicação

As intoxicações por plantas do gênero *Ipomoea* contendo swainsonina e calisteginas são frequentes principalmente na região semiárida do Nordeste, particularmente no Sul do Piauí (ARMIÉN et al., 2007a; TOKARNIA; DÖBEREINER; CANELLA, 1960) e no sertão da

Paraíba e Pernambuco (GUEDES et al., 2007; PIMENTEL et al., 2012). Algumas espécies são encontradas, ainda, na região de pantanal mato-grossense (ANTONIASSI et al., 2007) e na Amazônia (TOKARNIA et al., 2012a) (Figura 3).

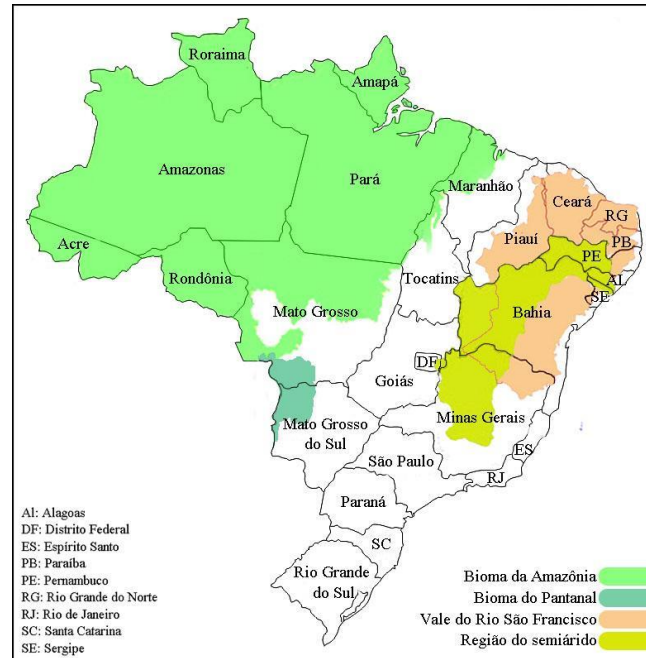


Figura 3. Áreas e biomas onde tem mais frequências a intoxicações por plantas do gênero *Ipomoea*.

Na região da Amazônia, na Ilha de Marajó, municípios como Soure e Cachoeira do Arari, intoxicações em caprinos foram observando-se durante todo o ano, sendo em maior número nos períodos de seca onde a disponibilidade de forragem é menor chegando a ter uma prevalência, em algumas propriedades, de um 100% aproximadamente (OLIVEIRA et al., 2009b). No Pantanal Mato-grossense as intoxicações por *Ipomoea carnea* ocorrem normalmente no bioma do Pantanal, principalmente em períodos de seca entre julho e setembro, mas também em períodos de chuvas quando os animais não são retirados do lugar onde a planta se encontra (ANTONIASSI et al., 2007).

I. sericophylla, *I. riedelii*, e *I. brasiliensis* foram relatadas como responsáveis por intoxicações em Pernambuco e Paraíba, principalmente em períodos de chuvas entre janeiro e fevereiro, ou entre abril e maio. No entanto, essas plantas possuem a característica de que secam no começo do período de seca após a frutificação, para rebrotar novamente em períodos chuvosos (BARBOSA et al., 2006b; MENDONÇA et al., 2011, 2012b).

2.19 Sinais clínicos

A intoxicações em herbívoros causados pelo alcaloide swainsonina, princípio ativo que em algumas ocasiões está associado com calisteginas, causa um quadro clínico neurológico muito similar entre as espécies que consomem as plantas, caracterizando-se como uma intoxicação crônica (JÚNIOR; RIET-CORREA; RIET-CORREA, 2013).

Os caprinos podem apresentar sinais de intoxicação caracterizados pela pelagem áspera, depressão, perda de condição corporal, acompanhados de sinais nervosos que incluem quedas, incoordenação, dificuldades em se levantar, ataxia, hipermetria, postura de base ampla, marcha lateral, tremores de intenção, paresia espástica nas patas traseiras, dificuldade de manter estação, nistagmo, inclinação da cabeça, hipotonia lingual e labial, sinais que pioravam quando as cabras eram perturbadas ou assustadas (BARBOSA et al., 2006b; JÚNIOR et al., 2011; MENDONÇA et al., 2012b; OLIVEIRA et al., 2009a; RÍOS et al., 2012).

No estudo experimental realizados em ovinos com *Ipomoea carnea*, os sinais clínicos foram caracterizados por baixa condição corporal, letargia, estupor, irritabilidade, comportamento destrutivo e vício, andar em círculo, prolongado tempo em decúbito esternal, polifagia, pica e anorexia, déficit motor, fraqueza muscular como paresia de membros pélvicos, ataxia, déficits proprioceptivos, dificuldade para comer e beber, hipermetria além de dismetria e tremores (ARMIÉN et al., 2011).

Os bovinos intoxicados naturalmente com *Ipomoea carnea* encontravam-se isolados do rebanho com evidente perda de peso, com sinais neurológicas ao momentos de que os animais eram movimentados, exibindo incoordenação, ataxia e dismetria dos membros posteriores com tremores musculares da cabeça, pescoço como acúmulo de alimento na boca (ANTONIASSI et al., 2007). Em um estudo em bovinos intoxicados experimentalmente com plantas que continham swainsonina se identificou, ao final do primeiro mês, olhar atento, orelhas voltadas para trás, movimentação lenta e pescoço esticado além de déficits proprioceptivo, hiperexcitação, incoordenação, tremores leves e hipermetria (FURLAN et al., 2008)

Equinos intoxicados com plantas que contêm esses alcaloides chegam a apresentar sinais nervosos caracterizados por tremores, ataxia severa, estação de base ampla, alteração de comportamento e perda de condição corporal, relutância ao caminhar com saltos e quedas (ASSIS et al., 2010). De um modo geral animais intoxicados podem sobreviver por meses após o início dos sinais, entretanto, se os animais continuam ingerindo as plantas os sinais nervosos

se tornam irreversíveis (BARBOSA et al., 2007; COLODEL et al., 2002; OLIVEIRA; RIET-CORREA; RIET-CORREA, 2013; RIET-CORREA et al., 2009b).

2.20 Patologia da intoxicação

Normalmente os achados macroscópicos em necropsias de animais intoxicados por *Ipomoea* spp são bastante inespecíficos, contudo, alguns autores têm relatado atrofia do cerebelo (Júnior et al., 2011, Lima et al 2013b), aumento de volume dos linfonodos mesentéricos de caprinos e ovinos (COLODEL et al., 2002; PEDROSO et al., 2010) e escaras de decúbito (SEITZ et al., 2005a) e, em pônei, foram identificadas distensão do ceco e cólon contendo grandes quantidades de ingesta (LORETTI et al., 2003). Em outras intoxicações por *Ipomoeas* que contêm os alcaloides swainsonina e calisteginas não foram identificadas alterações macroscópicas significativas (BARBOSA et al., 2007; MENDONÇA et al., 2011; OLIVEIRA et al., 2009a). As lesões ocorrem em diferentes áreas do sistema nervoso central, especialmente em núcleos cerebelares, córtex cerebral, tálamo, mesencéfalo, ponte e medula oblongada (Figura 4).

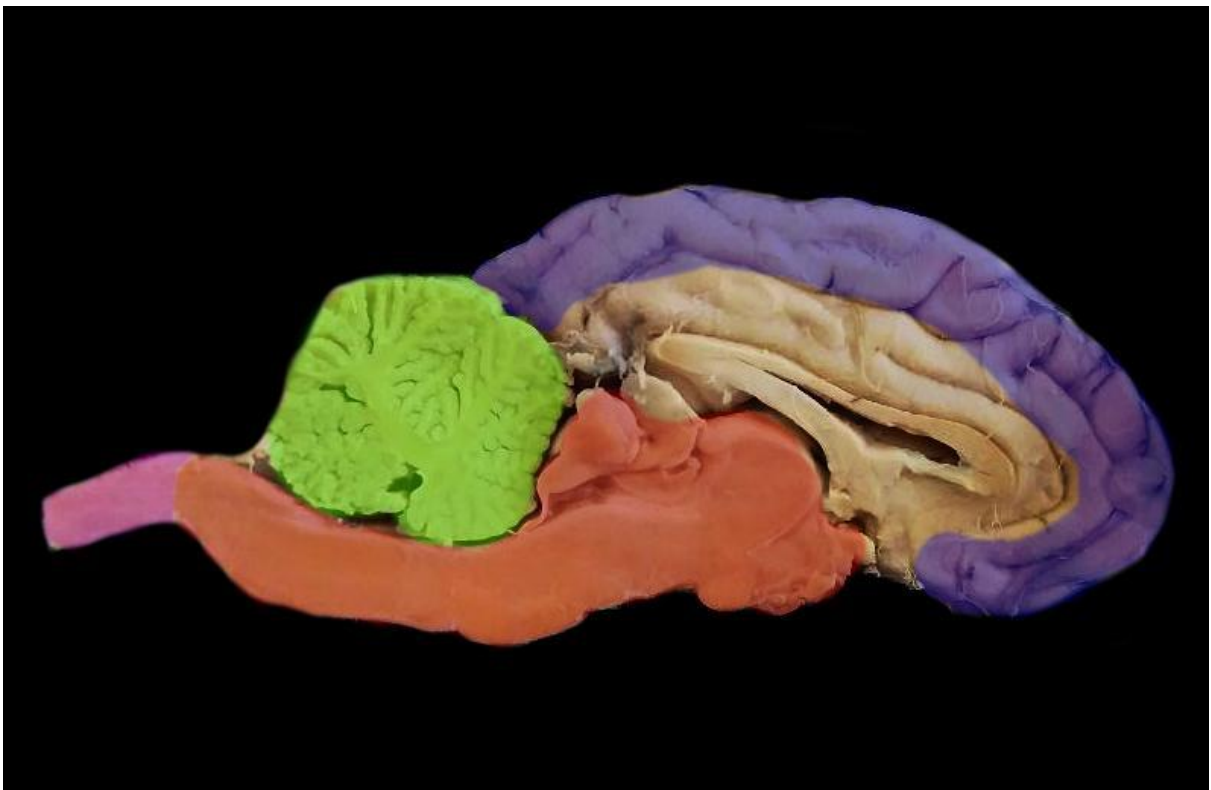


Figura 4. Áreas do SNC geralmente afetadas pelos alcaloides swainsonina

Alguns neurônios cerebelares apresentam núcleos picnóticos e marginalizados, citoplasma espumoso e pálido sem bordas definidas (*Ghost cells*). Esferoides axonais (Degeneração Walleriana), especialmente na camada granular cerebelar, na substância branca cerebelar, nos pedúnculos e núcleos cerebelares (BARBOSA et al., 2006b, 2007; JÚNIOR et al., 2011; LIMA et al., 2013b; MENDONÇA et al., 2011; OLIVEIRA et al., 2009a; RÍOS et al., 2012) são achados histopatológicos relacionados com a intoxicação e, em alguns casos, pode-se verificar, ainda, vacuolizações em células acinares pancreáticas, células foliculares da tireoide, em hepatócitos, células de Kupffer, células epiteliais dos túbulos renais e macrófagos dos tecidos linfáticos.

2.21 Diagnóstico da intoxicação

Quando se pesquisa surtos de intoxicação por plantas tendo como princípios ativos os alcaloides, o diagnóstico consistirá em identificar-se a presença da planta nas propriedades, aliado ao reconhecimento de quadros clínicos e achados de histologia das lesões (JÚNIOR; RIET-CORREA; RIET-CORREA, 2013). Outras técnicas que poderiam contribuir no diagnóstico dessas intoxicações se relaciona as análises da atividade enzimática da alfa manosidase no plasma (BEDIN et al., 2010), a identificação de oligossacarídeos da urina (BEDIN et al., 2009) como também o uso das lectinas como técnicas histoquímicas especializada na identificação de oligossacarídeos nas células. As principais lectinas utilizadas em doenças do depósito lisossomal são a *Concanavalia ensiformis* (Con-A), *Glycine max* (SBA), *Dolichos biflorus* (DBA), *Ulex europaeus-1* (UEA-1), *Triticum vulgare* (WGA), *Succinyl-WGA* (sWGA), *Arachis hypogaea* (PNA), *Pisum sativum* (PSA), *Ricinus communis-1* (RCA-1), *Phaseolus vulgaris* (PHA-E) e *Lens culinaris* (LCA) (JÚNIOR; RIET-CORREA; RIET-CORREA, 2013).

Neste tipo de intoxicação se deve considerar algumas outras plantas no diferencial como aquelas que provocam síndrome tremorgênica (ARAÚJO et al., 2008; CARVALHO et al., 2014a; FILHO et al., 2019; TORTELLI et al., 2008), plantas que causam ceroides – Lipofuscinose (RIET-CORREA et al., 2009b; RIET-CORREA; GÓRNIAK, 1999) e plantas que causam neuropilidose (BARROS et al., 1987; GUARANÁ et al., 2011a; HENKER et al., 2019; LUGT et al., 2010; MEDEIROS; BEZERRA, 2018).

2.22 Controle e profilaxia

Para essas intoxicações não se conhece um tratamento específico. Porém para os animais que estão apresentando sinais clínicos e para os que não demonstraram sintomatologia, deve-se estipular retirada do pasto onde a planta é endêmica, e monitorar evolução do quadro clínico (JÚNIOR; RIET-CORREA; RIET-CORREA, 2013), inclusive no caso de caprinos que manifestam vício no consumo. Isso deve ser feito associado à prática de eliminação da planta das áreas invadidas, e nos casos em que isso não seja possível, torna-se importante evitar presença de forragem nos locais de pastagens (PIMENTEL et al., 2012). Pode-se, ainda, provocar aversão alimentar condicionada através do uso de cloreto de lítio, porém a duração dependerá da quantidade da planta nas áreas de pastagens, do tempo de exposição como de facilitação social entre outras cabras. (PIMENTEL et al., 2013).

3 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

ADRIEN, M. DE L. et al. Aversão alimentar condicionada a *Ipomoea carnea* var. *fi stulosa* em ovinos. **Ciência Rural**, p. 362–367, 2014.

ALMEIDA, M. B. DE et al. Methods of inducing conditioned food aversion to *Baccharis coridifolia* (mio-mio) in cattle. **Ciência Rural**, v. 43, n. 10, p. 1866–1871, 2013.

ALMEIDA, V. A. et al. Encephalopathy by *Talisia esculenta* intoxication in pregnant ewes and their newborn lambs. **J Vet Diagn Invest**, v. (No prelo), 2021.

ALMEIDA, V. M. et al. Spontaneous poisoning by *Prosopis juliflora* (Leguminosae) in sheep. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 37, n. 2, p. 110–114, 2017.

ANDRADE, S. O.; MATTOS, J. Contribuição do estudo de plantas tóxicas no estado de São Paulo. **Instituto biológico**, 1968

ANTONIASSI, N. A. B. et al. Intoxicação espontânea por *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa* (Convolvulaceae) em bovinos no Pantanal Matogrossense. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 27, n. 10, p. 415–418, 2007.

ARAÚJO, J. A. S. et al. Intoxicação experimental por *Ipomoea asarifolia* (Convolvulaceae) em caprinos e ovinos. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 28, n. 10, p. 488–494, 2008.

ARMIÉN, A. G. et al. Spontaneous and experimental glycoprotein storage disease of goats induced by *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa* (Convolvulaceae). **Veterinary Pathology**, v. 44, n. 2, p. 170–184, 2007a.

ARMIÉN, A. G. et al. Clinical and morphologic changes in ewes and fetuses poisoned by *Ipomoea carnea* subspecies *fistulosa*. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 23, n. 2, p. 221–232, 2011.

ASANO, N. et al. N-containing sugars from *Morus alba* and their glycosidase inhibitory activities. **Carbohydrate Research**, v. 259, n. 2, p. 243–255, 1994.

ASSIS, T. S. et al. 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.

- BARBOSA, J. D. et al. Intoxicações experimental e natural por *Ipomoea asarifolia* (Convolvulaceae) em búfalos e outros ruminantes. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 25, n. 4, p. 231–234, 2005.
- BARBOSA, J. D. et al. Fotossensibilização hepatógena em eqüinos pela ingestão de *Brachiaria humidicola* (Gramineae) no Estado do Pará. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 26, n. 3, p. 147–153, 2006a.
- BARBOSA, J. D. et al. Intoxicação natural por *Ipomoea asarifolia* (Convolvulaceae) em búfalos na Ilha de Marajó, Pará. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 32, n. 9, p. 869–871, 2012.
- BARBOSA, R. C. et al. Intoxication by *Ipomoea sericophylla* and *Ipomoea riedelii* in goats in the state of Paraíba, Northeastern Brazil. **Toxicon**, v. 47, n. 4, p. 371–379, 15 mar. 2006b.
- BARBOSA, R. C. et al. Experimental swainsonine poisoning in goats ingesting *Ipomoea sericophylla* and *Ipomoea riedelii* (Convolvulaceae). **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 27, n. 10, p. 409–414, out. 2007.
- BARG, D. G. Plantas tóxicas. **Instituto brasileiro de estudos homeopáticos**, São Paulo. 2004.
- BARROS, R. R. et al. Poisoning in sheep from the ingestion of fruits of *Erythroxylum argentinum*. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 46, n. 4, p. 173–175, 1 ago. 2004.
- BARROS, S. . et al. *Solanum fastigiatum* and *Solanum* spp poisoning in cattle: ultrastructural changes in the cerebellum. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 7, p. 5, 1987.
- BEDIN, M. et al. Urinary oligosaccharides: A peripheral marker for *Sida carpinifolia* exposure or poisoning. **Toxicon**, v. 53, n. 5, p. 591–594, 2009.
- BEDIN, M. et al. Alpha-mannosidase activity in goats fed with *Sida carpinifolia*. **Experimental and Toxicologic Pathology**, v. 62, n. 2, p. 191–195, 2010.
- BLAKEMORE, W. F. Neurolipidoses: examples of lysosomal storage diseases. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 10, n. 1, p. 81–90, 1980.
- BORELLI, V. et al. Intoxicação por plantas diagnosticadas em bovinos pelo laboratório de patologia animal CAV/UEDESCS no período de janeiro de 2000 a abril de 2008. **Encontro Nacional de Diagnóstico Veterinário**, p. 59–60, 2008.
- BORELLI, V. et al. Intoxicação espontânea e experimental por folhas e frutos de *Erythroxylum*

- deciduum* (cocão) em ovinos no Estado de Santa Catarina. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 31, n. 3, p. 213–218, 2011.
- BRAUN, K. et al. Production of swainsonine by fungal endophytes of locoweed. **Mycological Research**, v. 107, n. 8, p. 980–988, 1 ago. 2003.
- CÂMARA, A. C. L. et al. Intoxicação espontânea por vagens de *Prosopis juliflora* (Leg. Mimosoideae) em bovinos no Estado de Pernambuco. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 29, n. 3, p. 233–240, 2009.
- CAMARGO, A. et al. Doenças de bovinos diagnosticadas no Laboratório de Patologia Animal CAV / UDESC no período julho / 2012 a julho / 2014. **Endivet 2014** p. 19–20, 2014.
- CARVALHO, F. K. DE L. et al. Intoxicação por *Ipomoea asarifolia* em bovinos e ovinos no Rio Grande do Norte. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, n. 11, p. 1073–1076, 2014a.
- CARVALHO, F. K. L. et al. *Hybanthus calceolaria* poisoning in cattle. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 26, n. 5, p. 674–677, 2014b.
- COLEGATE, S.; DORLING, P.; HUXTABLE, C. A Spectroscopic Investigation of Swainsonine: An α -Mannosidase Inhibitor Isolated from *Swainsona canescens*. **Australian Journal of Chemistry**, v. 32, n. 10, p. 2257, 1979.
- COLODEL, E. M. et al. Aspectos clínicos e patológicos da intoxicação por *Sida carpinifolia* (Malvaceae) em caprinos no Rio Grande do Sul. **Pesq. Vet. Bras.** v. 22. n. 2. p. 1-14. 2002
- COLODEL, E. M. et al. Intoxicação por *Erythroxylum deciduum* (*Erythroxylaceae*) em ovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 24, n. 3, p. 165–168, 2004.
- COOK, D. et al. Production of the alkaloid swainsonine by a fungal endosymbiont of the ascomycete order chaetothyriales in the host *ipomoea carnea*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 61, n. 16, p. 3797–3803, 24 abr. 2013.
- COOK, D. et al. Changes in swainsonine, calystegine, and nitrogen concentrations on an annual basis in *Ipomoea carnea*. **Toxicon**, v. 95, p. 62–66, 2015.
- COOK, D.; GARDNER, D. R.; PFISTER, J. A. **Swainsonine-containing plants and their relationship to endophytic fungi**. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. **Anais...American Chemical Society**, 30 jul. 2014Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24758700>>. Acesso em: 4 abr. 2020

- COOMBS, E. M.; MCEVOY, P. B.; TURNER, C. E. Tansy ragwort, *Senecio jacobaea* L. **Biology and management of noxious rangeland weeds**, p. 389–400, 1999.
- CUNHA, A. L. B. DA et al. *Ipomoea brasiliana* poisoning on buck reproduction. **Ciência Rural**. v. 48, n.10, p.1-7. 2018.
- DA SILVA, D. M. et al. Plantas tóxicas para ruminantes e eqüídeos no Seridó Ocidental e Oriental do Rio Grande do Norte. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 26, n. 4, p. 223–236, 2006.
- DANTAS, A. F. M. et al. Swainsonine-induced lysosomal storage disease in goats caused by the ingestion of *Turbina cordata* in Northeastern Brazil. **Toxicon**, v. 49, n. 1, p. 111–116. 2007.
- DE LEÓN, Y. P. H.; FREIRE, P. V. R. Intoxicación por *Halimum brasiliense* en ovinos de la región Centro-Este del Uruguay. **Universidad de la República**, 2012.
- DEVALL, M. S. The Biological Flora of Coastal Dunes and Wetlands. 2. *Ipomoea Pes-Caprae* (L.) Roth. **Journal of Coastal Research**, v. 8, n. 1, p. 442–456, 1992.
- DIAZ, F. H. G.; DA SILVA, S. C. PATOLOGIA CLÍNICA VETERINÁRIA: TEXTO INTRODUTÓRIO. Porto Alegre: **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, 2008.
- DÖBEREINER, J.; TOKARNIA, C. H.; CANELLA, C. F. C. Experimental poisoning by *Ipomoea asarifolia* in ruminants. **Arch, Inst, Biol, Anim**, v. 3, p. 39, 1960.
- DORLING, P. R.; HUXTABLE, C. R.; COLEGATE, S. M. Inhibition of lysosomal alpha-mannosidase by swainsonine, an indolizidine alkaloid isolated from *Swainsona canescens*. **Biochemistry Journal**, v. 191, n. 2, p. 649–651, 1980.
- DRIEMEIER, D. et al. Lysosomal Storage Disease Caused by *Sida carpinifolia* Poisoning in Goats. **Veterinary Pathology**, v. 37, n. 2, p. 153–159, 2000.
- DUCROT, P. H.; LALLEMAND, J. Y. Structure of the Calystegines: New alkaloids of the nortropane family. **Tetrahedron Letters**, v. 31, n. 27, p. 3879–3882, 1990.
- FERREIRA, O. R.; MARUO, V. M. Toxicidade de *Ipomoea setifera*. **Revista científica de Medicina Veterinária**, v. 53, n. 9, p. 1689–1699, 2015.
- FIGUEIREDO, L. J. C. et al. Estudo clínico e anatomopatológico da doença “Cara Torta” em bovinos do nordeste brasileiro. **Arq. Esc. Med. Vet. UFBA**, 1995.

- FILHO, G. B. S. et al. Tremorogenic syndrome in suckling lambs due to poisoning by *ipomoea asarifolia*. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 12, n. 3, p. 123–127, 2019.
- FLORES, J. S.; CANTO-AVILES, G. C. O.; FLORES-SERRANO, A. G. Plantas de la flora yucatanense que provocan alguna toxicidad en el humano. **Rev Biomedica**, v. 12, n. 2, p. 86–96, 2001.
- FURLAN, F. H. et al. Intoxicação experimental por *Sida carpinifolia* (Malvaceae) em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 28, n. 1, p. 57–62, 2008.
- GAMA, R. L. et al. Lipofuscinose ceróide neuronal: achados clínicos e neurorradiológicos. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 65, n. 2A, p. 320–326, 2007.
- GARDNER, D.; COOK, D. R. A Comparison of Alternative Sample Preparation Procedures for the Analysis of Swainsonine using LC-MS/MS. **Natural toxicants in feeds, forages, and poisonous plants.**, n. Ed. 2, 2011.
- GARDNER, D. R. et al. Tremorogenic Indole Diterpenes from *Ipomoea asarifolia* and *Ipomoea muelleri* and the Identification of 6,7-Dehydro-11-hydroxy-12,13-epoxyterpendole A. **Journal of Natural Products**, v. 81, n. 7, p. 1682–1686, 2018.
- GERALDO NETO, S. A. et al. Spontaneous and experimental poisoning by *Marsdenia megalantha* Goyder & Morillo in ruminants and a pig. **Toxicon**, v. 63, n. 1, p. 116–119, 2013.
- GERALDO NETO, S. A.; MARTINS MELO, M.; SOTO BLANCO, B. Efeitos farmacológicos e toxicidade das plantas do gênero *Marsdenia*. Uma Revisão. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, v. 10, n. 4, p. 809-819–819, 2016.
- GRAÇA, F. A. S. et al. Tremorogenic syndrome caused by *Ipomoea pes caprae* in cattle. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**. v. 40, n. June, p. 443–450, 2020.
- GUARANÁ, E. L. DE S. et al. Intoxicação por *Solanum paniculatum* (Solanaceae) em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 31, n. 1, p. 59–64, 2011a.
- GUARANÁ, E. L. DE S. et al. Intoxicação por *Solanum paniculatum* (Solanaceae) em bovinos. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 31, n. 1, p. 59–64, jan. 2011b.
- GUEDES, K. M. R. et al. Doenças do sistema nervoso central em caprinos e ovinos no semi-árido. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 27, n. 1, p. 29–38, 2007.
- HALTIA, M. The neuronal ceroid-lipofuscinoses. **Journal of Neuropathology and**

Experimental Neurology, v. 62, n. 1, p. 1–13, 2003.

HARAGUCHI, M. Plantas Tóxicas De Interesse Na Pecuária. **Biológico**, v. 65, p. 37–39, 2003a.

HARAGUCHI, M. Plantas tóxicas de interesse na pecuária. **Biológico**, v. 65, p. 37–39, 2003b.

HARAGUCHI, M. et al. Alkaloidal components in the poisonous plant, *Ipomoea carnea* (Convolvulaceae). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, n. 17, p. 4995–5000, 2003.

HENKER, L. C. et al. Intoxicação por *Solanum fastigiatum* var. *fastigiatum* em bovinos no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 39(Supl.), 2019.

HERS, H. G. alpha-Glucosidase deficiency in generalized glycogenstorage disease (Pompe's disease). **The Biochemical journal**, v. 86, n. 1, p. 11–16, 1 jan. 1963.

HERS, H. G. Inborn Lysosomal Diseases. **Gastroenterology**, v. 48, n. 5, p. 625–633, 1965.

HUEZA, I. M. et al. The role of alkaloids in *Ipomoea carnea* toxicosis: A study in rats. **Experimental and Toxicologic Pathology**, v. 57, n. 1, p. 53–58, 1 ago. 2005.

IBGE. Censo agropecuario. **Instituto Brasileiro de Geografia e estatística**. 2017

JOLLY, R. D.; WALKLEY, S. U. Lysosomal storage diseases of animals: an essay in comparative pathology. **Veterinary pathology**, v. 34, n. 6, p. 527–48, 26 nov. 1997.

JÚNIOR, C. A. D. O.; RIET-CORREA, G.; RIET-CORREA, F. Intoxicação por plantas que contêm swainsonina no Brasil. **Ciencia Rural**, v. 43, n. 4, p. 653–661, 2013.

JÚNIOR, C. A. DE O. et al. Sinais clínicos, lesões e alterações produtivas e reprodutivas em caprinos intoxicados por *Ipomoea carnea subsp. fistulosa* (Convolvulaceae) que deixaram de ingerir a planta. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 31, n. 11, p. 953–960, 2011.

LIMA, A. P. DA S.; MELO, J. I. M. DE. *Ipomoea L. (Convolvulaceae)* na mesorregião agreste do Estado da Paraíba, Nordeste brasileiro. **Hoehnea**, v. 46, n. 1, p. 1–21, 2019.

LIMA, D. D. C. C. et al. Doença de depósito lisossomal induzida pelo consumo de *ipomoea verbascoidea* (convolvulaceae) em caprinos no semiárido de pernambuco. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 33, n. 7, p. 867–872, 2013a.

LIMA, D. D. C. C. et al. Doença de depósito lisossomal induzida pelo consumo de *ipomoea*

verbascoidea (*convolvulaceae*) em caprinos no semiárido de pernambuco. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 33, n. 7, p. 867–872, 2013b.

LIMA, E. F.; RIET-CORREA, F.; DE MEDEIROS, R. M. T. Spontaneous poisoning by *Solanum subinerme* Jack as a cause of cerebellar cortical degeneration in cattle. **Toxicon**, v. 82, p. 93–96, 2014.

LORETTI, A. P. et al. Lysosomal storage disease in *Sida carpinifolia* toxicosis: An induced mannosidosis in horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 35, n. 5, p. 434–438, 2003.

LU, H. et al. Isolation and identification of swainsonine-producing fungi found in locoweeds and their rhizosphere soil. **African Journal of Microbiology Research**, v. 6, n. 23, p. 4959–4969, 2012.

LUGT, J. J. VAN DER et al. Cerebellar cortical degeneration in cattle caused by *Solanum kwebense*. **Veterinary Journal**, v. 185, n. 2, p. 225–227, 2010.

MEDEIROS, C. A. C. DE; BEZERRA, J. J. L. Efeitos Tóxicos E Propriedades Medicinais DE *Solanum paniculatum* L. (SOLANACEAE): UMA REVISÃO. **CONAPESC**, n. 1, p. 1–9, 2018.

MEDEIROS, M. A. et al. Utilização de vagens de *Prosopis juliflora* na alimentação de bovinos e equinos. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 32, n. 10, p. 987–989, 2012.

MEDEIROS, R. M. T. et al. Tremorgenic syndrome in goats caused by *Ipomoea asarifolia* in Northeastern Brazil. **Toxicon**, v. 41, n. 7, p. 933–935, 2003.

MELO, J. K. A. et al. Spontaneous poisoning by *Talisia esculenta* in cattle; **Pesquisa Veterinaria Brasileira** 1. v. 39, n. December, p. 949–953, 2019.

MENDONÇA, F. DE S. et al. Spontaneous poisoning of goats by the plant *Ipomoea sericophylla* (*Convolvulaceae*) in Brazil - a case report. **Acta Veterinaria Brno**, v. 80, n. 2, p. 235–239, 2011.

MENDONÇA, F. S. et al. Alpha-mannosidosis in goats caused by the swainsonine-containing plant *Ipomoea verbascoidea*. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 24, n. 1, p. 90–95, 2012a.

MENDONÇA, F. S. et al. Alpha-mannosidosis in goats caused by the swainsonine-containing plant *Ipomoea verbascoidea*. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 24, n. 1, p.

90–95, jan. 2012b.

MENDONÇA, F. S. et al. Detection of swainsonine and calystegines in Convolvulaceae species from the semiarid region of Pernambuco 1. **Pesquisa veterinaria brasileira**, v. 38, n. 11, p. 2044–2051, 2014.

MENDONÇA, F. S. et al. Detection of swainsonine and calystegines in Convolvulaceae species from the semiarid region of Pernambuco. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 38, n. 11, p. 2044–2051, 2018.

MENDONÇA, M. F. F. et al. Epidemiological aspects of natural poisoning by *Prosopis juliflora* in ruminants in semiarid areas of the state of Bahia, Brazil, invaded by the plant. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 40, n. 7, p. 501–513, 2020.

MOLYNEUX, R. J. et al. Identification of the glycosidase inhibitors swainsonine and calystegine B2 in weir vine (*ipomoea* sp. Q6 [aff. calobra]) and correlation with toxicity. **Journal of Natural Products**, v. 58, n. 6, p. 878–886, 1995.

MORAIS, R. M. et al. Neurological diseases in cattle caused by plants and mycotoxins in Santa Catarina State, Brazil. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 39, n. 4, p. 244–250, 2019.

MÜLLER, K. B. Implementação e padronização de técnicas de dosagem enzimática para detecção de Doenças de depósito lisossômico. **Universidade Federal de São Paulo**, 2009.

MUSTAFA, V. S. et al. Intoxicação natural por *Brachiaria* spp. em ovinos no Brasil Central. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 32, n. 12, p. 1272–1280, 2012.

NASCIMENTO, E. M. et al. Poisoning by *Poiretia punctata* in cattle and sheep. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 34, n. 10, p. 963–966, 2014.

NASCIMENTO, E. M.; MEDEIROS, R. M. T.; RIET-CORREA, F. Toxic plants for ruminants and equidae in the state of Sergipe, Brazil. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 38, n. 5, p. 835–839, 2018.

NOBRE, V. M. DA T. et al. Intoxicação por *Crotalaria retusa* (Fabaceae) em Equídeos no semi-árido da Paraíba. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 24, n. 3, p. 132–143, 2004.

OLIVEIRA, C. A. et al. Intoxicação por *Ipomoea carnea* subsp. *Fistulosa* (Convolvulaceae) em caprinos na Ilha do Marajó, Pará. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 29, n. 7, p. 583–588, 2009a.

OLIVEIRA, C. A. et al. Intoxicação por *Ipomoea carnea subsp. Fistulosa* (Convolvulaceae) em caprinos na Ilha do Marajó, Pará. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 29, n. 7, p. 583–588, jul. 2009b.

OLIVEIRA, C. A. DE; RIET-CORREA, G.; RIET-CORREA, F. Intoxicação por plantas que contêm swainsonina no Brasil Poisoning by swainsonine-containing plants in Brazil REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. **Ciencia Rural**, v. 43, n. 4, p. 653–661, 2013.

OLIVEIRA, R. S. DE et al. Intoxicação espontânea por *Brachiaria decumbens* em ovinos no Estado da Bahia. **Arquivos de Pesquisa Animal**, v. 1, n. 2, p. 58–63, 2012.

OLIVEIRA JÚNIOR, C. A. et al. Feeding preferences of experienced and naïve goats and sheep for the toxic plant *Ipomoea carnea subsp. Fistulosa* **Ciência Rural**, v. 45, n. 9, p. 1634–1640, 2015.

PANACCIONE, D. G.; BEAULIEU, W. T.; COOK, D. Bioactive alkaloids in vertically transmitted fungal endophytes. **Functional Ecology**, v. 28, n. 2, p. 299–314, 2014.

PAULOVICH, F. B. et al. Lectin histochemical study of lipopigments present in the cerebellum of *Solanum fastigiatum var. fastigiatum* intoxicated cattle. **Journal of Veterinary Medicine Series A: Physiology Pathology Clinical Medicine**, v. 49, n. 9, p. 473–477, 2002.

PEDROSO, P. M. O. et al. Intoxicações naturais por plantas em ruminantes diagnosticadas no Setor de Patologia Veterinária da UFRGS no período de 1996-2005. **Acta Scientiae Veterinariae**. v. 35, n. October 2006, p. 213–218, 2007.

PEDROSO, P. M. O. et al. Doença do armazenamento lisossomal induzida pelo consumo de *Sida carpinifolia* em bovinos do Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 30, n. 10, p. 833–838, out. 2010.

PEDROSO, P. M. O. et al. Pathological findings in fetuses of goats and cattle poisoned by *Sida carpinifolia* (malvaceae). **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 32, n. 3, p. 227–230, 2012.

PESSOA, C. R. M. et al. Poisoning by *Marsdenia hilariana* and *Marsdenia megalantha* (Apocynaceae) in ruminants. **Toxicon**, v. 58, n. 6–7, p. 610–613, 2011.

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

- PIMENTEL, L. A. et al. Aversão alimentar condicionada no controle de surtos de intoxicações por *Ipomoea carnea subsp. fistulosa* e *Turbina cordata* em caprinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 32, n. 8, p. 707–714, 2012.
- PIMENTEL, L. A. et al. Aversão alimentar condicionada para o controle da intoxicação por *ipomoea carnea subsp. fistulosa* em caprinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n. 6, p. 719–723, 2013.
- PRYOR, B. M. et al. Undifilum, a new genus for endophytic *Embellisia oxytropis* and parasitic *Helminthosporium bornmuelleri* on legumes. **Botany**, v. 87, n. 2, p. 178–194, fev. 2009.
- RECH, R. R. et al. 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.
- REGO, R. O. et al. Alterações no SNC e morfometria cerebelar de bovinos intoxicados experimentalmente por *Solanum paniculatum*. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 32, n. 11, p. 1107–1115, 2012.
- RIET-CORREA, F. et al. Intoxication by *Solanum fastigiatum var. fastigiatum* as a cause of cerebellar degeneration in cattle. **The Cornell Veterinarian**, v. 73, p. 240–256, 1983.
- RIET-CORREA, F. et al. Intoxicação por *Marsdenia* spp. (mata-calado) em ruminantes. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 24, p. 50–21, 2004.
- RIET-CORREA, F. et al. Toxic plants for livestock in Brazil: economic impact, toxic species, control measures and public health implications. In: **Poisonous plants: global research and solutions**. CABI, 2007. p. 2–14.
- RIET-CORREA, F. et al. Poisonings by Plants, Mycotoxins and Related Substances in Brazilian Livestock. **Santa Maria**: 2009
- RIET-CORREA, F. et al. Axonal degeneration in sheep caused by the ingestion of *Halimium brasiliense*. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 21, n. 4, p. 478–486, 2009b.
- RIET-CORREA, F. et al. Utilização de vagens de *Prosopis juliflora* na alimentação de ovinos e caprinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 32, n. 10, p. 987–989, 2012.
- RIET-CORREA, F. et al. Poisoning by *Talisia esculenta* (A. St.-Hil.) Radlk in sheep and cattle. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 26, n. 3, p. 412–417, 2014.

- RIET-CORREA, F. et al. Toxic plants affecting the nervous system of ruminants and horses in Brazil. **Pesquisa Veterinaria Brasileria**. v. 37, n. 12, p. 1357–1368, 2017.
- RIET-CORREA, F.; BEZERRA, C. W. C.; MEDEIROS, R. M. T. Plantas tóxicas do nordeste. **Institutos nacionais de ciência e tecnologia** 1. ed. Patos: 2011
- RIET-CORREA, F.; GÓRNIK, S. L. Convulsões em ovinos causadas por Halimium brasiliense. **Universidade de São Paulo, Sao Paulo.**, 1999.
- RIET-CORREA, F.; MEDEIROS, R. M. T. Intoxicações por plantas em ruminantes no Brasil e no Uruguai: Importância econômica, controle e riscos para a saúde pública. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 21, n. 1, p. 38–42, 2001a.
- RIET-CORREA, F.; MEDEIROS, R. M. T. Intoxicações por plantas em ruminantes no Brasil e no Uruguai: importância econômica, controle e riscos para a saúde pública. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 21, n. 1, p. 38–42, 2001b.
- RIET-CORREA, F.; MÉNDEZ, M.; SCHILD, A. Intoxicações por plantas e micotoxinas em animais domésticos. **Universidade Federal de Pelotas**, 1991.
- RÍOS, E. E. et al. Experimental poisoning of goats by *Ipomoea carnea subsp. fistulosa* in Argentina: A clinic and pathological correlation with special consideration on the central nervous system. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 32, n. 1, p. 37–42, 2012.
- RISSI, D. R. et al. Intoxicações por plantas e micotoxinas associadas a plantas Intoxicações micotoxinas em bovinos no Rio Grande do Sul : 461 casos. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**. 1. v. 27, n. 7, p. 261–268, 2007.
- ROCHA, B. P. et al. Biópsia hepática como método diagnóstico para intoxicação por plantas que contém swainsonina. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 36, n. 5, p. 373–377, 2016.
- SALINAS, L. M. et al. Neurological syndrome in goats associated with *Ipomoea trifida* and *Ipomoea carnea* containing calystegines. **Toxicon**, v. 157, p. 8–11, 1 jan. 2019.
- SALINAS, P. J. Plantas tóxicas en el estado Mérida. Venezuela. **MedULA**. v. 19, p. 59–68, 2010.
- SANT’ANA, F. J. F. et al. Clinical and pathological aspects and cerebellar lectin binding in cattle poisoned with *Solanum fastigiatum* var. *fastigiatum* and *Solanum bonariense*. **international Journal of Poisonous Plant Research**, v. 1, n. 2154–3216, p. 7, 2011.

- SANTAVUORI, P. Neuronal ceroid-lipofuscinoses in childhood. **Brain and Development**, v. 10, n. 2, p. 80–83, 1988.
- SCHUSTER, J. L. Poisonous Plant Management Problems And Control Measures On U.S. Rangelands. In: Effects of Poisonous Plants on Livestock. **Elsevier**, 1978. p. 23–34.
- SCHWARZ, A. et al. Identificação de princípios ativos presentes na *Ipomoea carnea* brasileira. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian**. v. 40, n. 2. P. 1-7. 2004.
- SEITZ, A. L. et al. Experimental poisoning by *Sida carpinifolia* (*Malvaceae*) in sheep. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 25, n. 1, p. 15–20, 2005a.
- SEITZ, A. L. et al. Intoxicação experimental por *Sida carpinifolia* (*Malvaceae*) em ovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 25, n. 1, p. 15–20, 2005b.
- SIMÃO-BIANCHINI, R.; PIRANI, J. R. Flora da Serra do Cipó, Minas Gerais: Convolvulaceae. **Boletim de Botânica da Universidade de São Paulo**, v. 16, p. 125–149, 1997.
- SOUTO, L. F. L.; SILVA, A. J. R. DA. Calisteginas, Alcalóides Polihidroxilados Inibidores De Glicosidases Presentes Em *Solanum Crinitum*. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 8, p. 55202–55215, 2020.
- SOUZA, R. I. C. et al. Intoxicação por *Brachiaria* spp. em bovinos no Mato Grosso do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 12, p. 1036–1042, 2010.
- STAPLES, G. **The Convolvulacea**. Disponível em: <<http://convolvulaceae.myspecies.info/node/9>>. Acesso em: 31 jan. 2021.
- STEGELMEIER, B. L. et al. The comparative pathology of the glycosidase inhibitors swainsonine, castanospermine, and calystegines A3, B2, and C1 in mice. **Toxicologic Pathology**, v. 36, n. 5, p. 651–659, jul. 2008.
- SUMMERS, B.; CUMMINGS, J. F.; DELAHUNTA, A. Veterinary neuropathology. St. Louis Mo.: **Mosby**, 1995.
- TABOSA, I. M. et al. Neuronal vacuolation of the trigeminal nuclei in goats caused by ingestion of *prosopis juliflora* pods (mesquite beans). **Veterinary and Human Toxicology**, v. 42, n. 3, p. 155–158, 2000.
- TABOSA, I. M. et al. Neurohistologic and ultrastructural lesions in cattle experimentally

intoxicated with the plant *Prosopis juliflora*. **Veterinary Pathology**, v. 43, n. 5, p. 695–701, 2006.

TOKARNIA, C. H. et al. **Plantas tóxicas do Brasil**. 2. ed. Rio de Janeiro.: Editora Helianthus, 2012a.

TOKARNIA, C. H. et al. **Plantas tóxicas do Brasil para animais de produção**. 2. ed. 2012

TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; CANELLA, C. F. C. Estudo experimental sobre a toxidez do “canudo” (*Ipomoea fistulosa* Mart.) em ruminantes. **Arquivo do Instituto de Biologia Animal**, v. 3, p. 59–71, 1960.

TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P. V. Poisonous plants affecting livestock in Brazil. **Toxicon**, v. 40, n. 12, p. 1635–1660, 2002.

TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P. V.; DÖBEREINER, J. Poisonous plants affecting heart function of cattle in Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 10, n. 1–2, p. 1–10, 1990.

TORTELLI, F. P. et al. Intoxicação por *Ipomoea asarifolia* em ovinos e bovinos na Ilha de Marajó. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 28, n. 12, p. 622–626, 2008.

VERDES, J. M. et al. Cerebellar Cortical Degeneration in Cattle Poisoned With *Solanum spp* . in South America : An Epidemiological , Clinicopathological , Pathological , and Toxicological Review periodic episodes of ataxia , hypermetria , hyperesthesia , head and thoracic limb. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical**, v. 2, n. Cobo 1653, p. 10, 2012.

VILLAR, L. et al. Plantas tóxicas de uso medicinal en el Pirineo Aragonés. **Acta Biologica Montana**, v. IV, n. Iv, p. 497–514, 1984.

WELCH, K. D. et al. Assessment of endophyte-derived tremorgenic compounds in *Ipomoea asarifolia* using mouse models. **Toxicon**, v. 156, p. 52–60, 2018.

WOOD, J. R. I. et al. *Ipomoea* (Convolvulaceae) in Bolivia. **Kew Bulletin**, v. 31, n. 1874–933X, 2015.

ZAMBRANO, M. DOS S. et al. Intoxicação por *Solanum fastigiatum* var. *fastigiatum*: evolução e reversibilidade das lesões em bovinos e suscetibilidade de ovinos, coelhos, cobaios e ratos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 5, n. 4, p. 133–141, 1985.

ZEMAN, W.; DYKEN, P. Neuronal ceroid-lipofuscinosis (Batten’s disease): relationship to amaurotic family idiocy. **Pediatrics**, v. 44, 1969.

ZHAO, B. YU et al. Isolation and NMR Study on Swainsonine from Locoweed, *Astragalus strictus*. **Agricultural Sciences in China**, v. 8, n. 1, p. 115–120, 2009.

ZLOTOWSKI, P. et al. Glicogenose hereditária em bovinos Brahman no Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 25, n. 4, p. 210–214, 2005.

4 ARTIGO CIENTÍFICO

- Artigo formatado segundo as normas da Revista Pesquisa Veterinária Brasileira.

4.1 A patologia comparativa da intoxicação por plantas contendo swainsonina e calisteginas em cabras

Silvio M.C. Fonseca¹, and Fábio S. Mendonça^{2*}

ABSTRACT.– Fonseca S.M.C. & Mendonça F.S. 2021. **The comparative pathology of swainsonine and calystegines-containing plants intoxication in goats.** *Pesquisa Veterinária Brasileira* 00(0):00-00. Laboratório de Diagnóstico Animal, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Rua Dom Manoel de Medeiros, s/n, Dois Irmãos, Recife, PE 52171-900, Brazil. E-mail: fabio.mendonca@ufrpe.br

A patologia comparativa da intoxicação por plantas contendo swainsonina e calisteginas em caprinos¹

Silvio M.C. Fonseca² e Fábio S. Mendonça^{3*}

ABSTRACT.– Fonseca S.M.C, & Mendonça F.S. 2021. **The comparative pathology of swainsonine and calystegines-containing plants intoxication in goats.** *Pesquisa Veterinária Brasileira* 00(0):00-00. Laboratório de Diagnóstico Animal, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Rua Dom Manoel de Medeiros, s/n, Dois Irmãos, Recife, PE 52171-900, Brazil. E-mail: fabio.mendonca@ufrpe.br

The experimental and comparative clinicopathological findings of intoxication by plants containing swainsonine or calistegines in goats are described. Fifteen Saanen goats, aging six months and weighing between 16 and 18 kg, were used. The animals were distributed into three groups, each maintained with five animals and under the same management conditions. Group I received a diet containing *I. subincana* at a dose of 2g/ kg/day for 30 days (0.4mg of swainsonine/kg/day); Group II received *I. incarnata* at a dose of 2g/kg/day for 30 days and (0.154 mg/kg/day of calystegine B1, 0.144 mg/kg/day of calystegine B2, 0.78µg/kg/day of calystegine B3 and 0.4mg/kg/day of calystegine C1); and Group III did not receive any diet containing *Ipomoea* spp. After 30 days, all experimental animals showed clinical signs consistent with lysosomal storage disease. Subsequently, the goats were euthanized and necropsied. Fragments of CNS, thoracic and abdominal cavities were collected, fixed in formaldehyde at 10% and processed routinely for histopathology. In addition, samples of the cerebellum system were subjected to histochemistry for lectins. No significant macroscopic lesions were found in any of the control animals or in any animal that received *I. subincana* or *I. incarnata*. Microscopically, neurons with diffuse thin cytoplasmic vacuolation were the main lesions found in various areas of the CNS of goats in Group I, while in Group II there was particularly central chromatolysis of Purkinje neurons, empty baskets and neuronal necrosis. In both groups, there was a positive staining for the storage of oligosaccharides. The present study demonstrated that plants containing calystegines, but no swainsonine may cause lysosomal storage disease in goats.

INDEX TERMS: plant intoxication, swainsonine, calystegines, ruminant.

RESUMO. [A patologia comparativa das intoxicações por plantas que contêm swainsonina e calisteginas em caprinos.] Descreve-se os achados clinicopatológicos experimentais e comparativos da intoxicação por plantas que contêm swainsonina e calisteginas em caprinos. Foram utilizados quinze caprinos da raça Saanen, com seis meses de idade e pesando entre 16 e 18 kg. Os animais foram distribuídos em três grupos, mantidos cada um com cinco animais e sob as mesmas condições de manejo. O Grupo I recebeu uma dieta contendo *Ipomoea subincana* na dose de 2g/kg/dia por 30 dias (0,4mg de swainsonina/kg/dia); o Grupo II recebeu uma dieta contendo *Ipomoea incarnata* na dose de 2g/kg/dia por 30 dias (0,154mg/kg/dia de calistegina B1, 0,144mg/kg/dia de calistegina B2, 0,78µg / kg / dia de calistegina B3 e 0,4mg/kg/dia de calistegina C1); e o Grupo III não recebeu nenhuma dieta contendo *Ipomoea* spp. Passados 30 dias, todos os animais experimentais exibiram sinais clínicos consistentes com intoxicação por *I. subincana* e *I. incarnata*. Posteriormente, os caprinos foram eutanasiados e necropsiados. Fragmentos do SNC e das cavidades torácica e abdominal foram coletados, fixados em formol a 10% e processados rotineiramente para histopatologia. Adicionalmente, amostras de cerebelo foram submetidas a histoquímica de lectinas. Nenhuma lesão macroscópica significativa foi encontrada em qualquer um dos animais controle ou em qualquer animal que recebeu *I. subincana* ou *I. incarnata*. Microscopicamente, neurônios com vacuolização citoplasmática fina difusa foi a principal lesão encontrada em várias áreas do SNC de caprinos do Grupo I, enquanto no Grupo II notou-se particularmente cromatólise central dos neurônios de Purkinje, perda de neurônios de Purkinje e necrose neuronal. Em ambos os grupos houve marcação positiva para acúmulo de oligossacarídeos, comprovando o envolvimento das calisteginas na doença do depósito lisossomal em caprinos intoxicados com *I. subincana* ou *I. incarnata*. O presente estudo

¹Recebido em

Aceito para publicação em

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

³Laboratório de Diagnóstico Animal (LDA), Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal (DMFA), UFRPE. Rua Dom Manuel Medeiros s/n, Dois Irmãos, Recife, PE 52171-900, Brasil. *Autor para correspondência: fabio.mendonca@ufrpe.br

vem a contribuir para melhor reconhecimento da patogenia da intoxicação por *I. subincana* e *I. incarnata* na doença de depósito lisossomal em caprinos.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Intoxicação por planta, swainsonina, calisteginas, ruminantes.

INTRODUÇÃO

Em herbívoros, a doença de depósito lisossomal adquirida (DDL) é geralmente induzida pela ingestão de plantas que contém swainsonina (Jolly & Walkley 1997, Summers et al. 1995). A swainsonina é um alcalóide poli-hidroxilado inibidor da glicosidase encontrado em várias espécies de plantas das famílias Convolvulaceae (Solanales), Malvaceae (Malvales) e Fabaceae (Fabales) (Molín et al. 2021, Stegelmeier et al. 2008). Bovinos, ovinos, caprinos e equinos intoxicados por plantas contendo swainsonina são letárgicos, anoréxicos, relutantes em se mover e podem apresentar sinais neurológicos que variam de sonolência, à ataxia e convulsões (Júnior et al. 2013).

Swainsonina e outros poli-hidroxi-alcalóides inibidores de glicosidase, incluindo as calisteginas B1, B2, B3 e C1, também foram identificados juntos em várias espécies tóxicas de *Ipomoea*, *Sida*, *Solanum*, *Physalis* e *Convolvulus* (Asano et al. 1995, Haraguchi 2003, Mendonça et al. 2014, Molyneux et al. 1995, Stegelmeier et al. 2008). A contribuição dessas calisteginas na patogenia da doença de depósito lisossomal é desconhecida, mas sugere-se que possam potencializar a intoxicação, tornando os sinais clínicos mais graves e progressivos (Hueza et al. 2005, Stegelmeier et al. 2008). A swainsonina é um inibidor potente da α -manosidase lisossomal e α -manosidase II do aparelho de Golgi de neurônios e células epiteliais (Cook et al. 2014), enquanto, in vitro, algumas calisteginas são inibidores potentes de hidrolases (Souto & Silva 2020). É sugerido que as calisteginas interrompem as glicosidases intestinais, a função lisossomal e o processamento de glicoproteínas, resultando em disfunção enzimática e acúmulo de oligossacarídeos complexos em lisossomos (Colegate et al. 1979, Dorling et al. 1980; Stegelmeier et al. 2008). Estudos em camundongos e ratos mostraram resultados negativos no desenvolvimento de doenças de depósito lisossomal (Hueza et al. 2005, Stegelmeier et al. 2008). No entanto, recentemente foi sugerido que calisteginas podem ser responsáveis pela patogênese da DDL em caprinos (Salinas et al. 2019).

Como muitas das doenças induzidas por essas plantas podem ser diferentes, hipostenizamos que há diferenças no quadro clínico e na patologia da intoxicação causada pela swainsonina e calisteginas agindo isoladamente. Para testar nossa hipótese, usamos dois grupos de caprinos que receberam dietas contendo uma planta contendo swainsonina, *Ipomoea subincana*, e outra planta contendo calisteginas, *Ipomoea incarnata*, para caracterizar e comparar o quadro clínico e as lesões microscópicas.

MATERIAL E MÉTODOS

Aspectos éticos, análise química da planta e preparação da dieta

Este estudo foi realizado seguindo as Diretrizes Éticas em Experimentação Animal do Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA). O experimento foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Pernambuco (Autorização nº 101/2019).

I. subincana e *I. incarnata* são espécies de Convolvulaceae endêmicas dos biomas caatinga e cerrado brasileiros. *I. subincana* é uma liana volúvel com ramos inertes, lisos e velutinos. Possui folhas simples com ápice subcartáceo tomentoso, cordiforme, obtuso e base cordada com margem sinuosa e faces descoloridas. As flores são inteiramente rosadas com o tubo mais escuro que o limbo. *I. incarnata* é uma trepadeira herbácea com ramos fistulosos e glabros, e folhas deltoides glabras com ápice acuminado. As flores são rosa, infundibuliformes e arrançadas em cúpulas (Bandeira et al, 2019; Lima e Melo, 2019). Amostras de *I. subincana* (Fig. 1A) e *I. incarnata* (Fig.1B) foram coletadas no município de Sertânia, em piquetes onde ocorreram surtos de DDL afetando caprinos na região semiárida de Pernambuco, Nordeste do Brasil (8 ° 08'13,0 "S 37 ° 28'27,8" O). O clima neste município é semiárido, com altas temperaturas e chuvas escassas e mal distribuídas. A vegetação característica é a Caatinga brasileira. Este estudo foi realizado durante o período chuvoso, que compreende os meses de março a junho nesta região.



Figura 1. *Ipomoea* spp. coletadas durante a estação chuvosa, Município de Sertânia - Pernambuco. (A) *Ipomoea subincana*. (B) *Ipomoea incarnata*.

Amostras de *I. subincana* e *I. incarnata* foram encaminhadas para identificação botânica e os vouchers depositados no Herbário Vasconcelos Sobrinho da Universidade Federal Rural de Pernambuco (vouchers números 60020 e 60024).

Para a obtenção de matéria seca para o preparo da dieta de caprinos, foram coletados 25 kg da parte aérea de *I. subincana* e 25 kg de *I. incarnata*, colocados em área sombreada a céu aberto para secagem. Os 25 kg de cada planta fresca resultaram em 7,5 kg de planta seca cada (30% da matéria seca). Para a determinação do teor de swainsonina e calisteginas em *I. subincana* e *I. incarnata*, essa quantidade de plantas secas foi triturada e misturada para formar dois pools de plantas (um composto por *I. subincana* e o segundo formado por *I. incarnata*). Para determinar o teor de alcalóides, as amostras foram analisadas por cromatografia líquida de alta eficiência-ionização química de pressão atmosférica-método de espectrometria de massa em tandem (HPLC-APCI-MS), de acordo com descrição anterior (Gardner et al. 2001). Os resultados são os seguintes: *I. subincana* continha 0,02% de swainsonina e nenhuma calistegina foi detectada nesta espécie. *I. incarnata* continha 0,0077%, 0,0072%, 0,000039% e 0,02% de calisteginas B1, B2, B3 e C1, respectivamente. Nenhuma swainsonina foi detectada em *I. incarnata*.

Para o preparo da dieta das cabras, foi fornecida uma ração composta por 28% de farelo de milho, 10% de farelo de soja, 60% de feno de tifton (*Cynodon dactylon*) e 2% de sal mineral. Durante a madrugada, 400g desta ração foram misturados com *Ipomoea* spp. Desidratada, e dados aos cabritos de acordo com os grupos experimentais descritos a seguir. No período da tarde, até as 17 horas, as cabras receberam feno de tifton *ad libitum*. Água fresca foi fornecida *ad libitum*.

Reprodução experimental da doenças de depósito lisossomal em caprinos

Para a reprodução experimental da doença, foram utilizados quinze caprinos Saanen, machos, com 6 meses de idade, pesando entre 16 e 18 kg. Trinta dias antes do início dos experimentos, os animais receberam medicação antiparasitária, e foram numerados aleatoriamente e separados em baias individuais para adaptação e observação clínica. No início da manhã, recebiam a dieta descrita acima, porém, sem *Ipomoea* spp. e água *ad libitum*.

Após o período de adaptação, as cabras foram distribuídas em três grupos: Grupo I - composto por cinco cabras (cabras 1 a 5) recebendo dieta contendo *I. subincana* na dose de 2g / kg / dia por 30 dias (0,4mg de swainsonina / kg / dia); Grupo II - composto por cinco cabras (cabras 6 a 10) recebendo dieta contendo *I. incarnata* na dose de 2g / kg / dia (0,154mg / kg / dia de calistegina B1, 0,144mg / kg / dia de calistegina B2, 0,78 µg / kg / dia de calistegina B3 e 0,4 mg / kg / dia de calistegina C1) por 30 dias; Grupo III - composto por cinco cabras (cabras 11 a 15) mantidas nas mesmas condições de manejo, mas não receberam nenhuma dieta contendo *Ipomoea* spp.

A quantidade de material vegetal consumida diariamente foi registrada para cada animal; os foram pesados no início e no final do experimento. A dose média diária de *I. subincana* e *I. incarnata* recebida foi calculada com base na quantidade total de planta consumida dividida pelo período de ingestão (Quadro 1). Os caprinos foram examinados diariamente, incluindo o exame do SNC, bem como a aplicação do teste de

elevação da cabeça, que consiste em levantar a cabeça do animal por aproximadamente 1 min, e então soltá-la repentinamente.

Ao final do experimento, os caprinos foram sedados com cloridrato de xilazina a 2%, e eutanasiados com overdose de pentobarbital sódico a 5% e necropsiados. Após a fixação, o SNC foi seccionado em cortes transversais de 4–5 mm. Amostras de medula espinhal cervical, torácica e lombar, medula oblonga, ponte, colículo rostral, tálamo, córtex cerebral, pedúnculos cerebelares, cerebelo, gânglios trigeminais, fígado, rins, pulmões, nódulos linfáticos, baço, tireoide, glândula adrenal, estômago, gânglio celíaco, intestinos grosso e delgado, coração, músculo esquelético, testículos e nervos periféricos foram fixados em formalina tamponada a 10% com fosfato a 4%, incluídos em parafina, cortados em 4-6 μm e corados por hematoxilina e eosina. Outros fragmentos foram fixados em paraformaldeído a 4% em solução salina tamponada com fosfato (PBS), cortados a 3 μm e corados com hematoxilina-eosina e examinados histologicamente.

Amostras do cerebelo foram tratadas com peróxido de hidrogênio 0,3% por 30 min em temperatura ambiente. Após o bloqueio, as amostras foram submetidas à recuperação antigênica por 15 min em tampão citrato (pH 6,0) em banho-maria a 100 ° C. Os cortes foram tratados com 5% de leite desnatado em temperatura ambiente por 30 min e incubados com três lectinas: aglutinina *Canavalia ensiformis* (concanavalina A [ConA]), *Triticum vulgare* (aglutinina de gérmen de trigo [WGA]) e aglutinina *Triticum vulgare* succinilada (sWGA) (Quadro 2). Em seguida, os cortes foram tratados com conjugado de estreptavidina-peroxidase por 20 min e revelados com cromógeno 3,3-diaminobenzidina ou cromógeno vermelho. Os cortes foram contrastados com hematoxilina de Mayer, desidratados, embebidos em xilol e examinados ao microscópio de luz. As lectinas foram utilizadas na diluição de 5 μg / ml em PBS. Cortes de tecidos do grupo III foram usados como controle.

A análise morfométrica do cerebelo foi realizada separando um fragmento longitudinal do vermis cerebelar das 15 caprinos examinados. Para isso, 10 folhas cerebelares foram fotografadas em um microscópio óptico Leica ICC50 HD com objetiva de 10x. As imagens geradas foram analisadas para medir a espessura das camadas moleculares e o número de neurônios de Purkinje em cada folha. Para a análise estatística foi aplicada uma análise de variância (ANOVA) com o teste de Tukey com nível de significância de 5% para avaliação comparativa por meio do software estatístico INFOTAT.

RESULTADOS

Todos os caprinos dos grupos experimentais apresentaram sinais clínicos de intoxicação por *I. subincana* e *I. incarnata*. Não houve diferenças significativas entre os ganhos de peso dos diferentes grupos que receberam swainsonina ou calisteginas. No entanto, os caprinos que receberam swainsonina ganharam menos peso do que os controles ($P = 0,05$). Todos os resultados da reprodução experimental da doença, incluindo o ganho de peso médio, os sinais clínicos e as lesões microscópicas da intoxicação por *I. subincana* e *I. incarnata* estão resumidos na Quadro 1.

Os caprinos do Grupo I apresentaram sinais clínicos no 15º dia de experimento, que consistiam em pelagem áspera e quebradiça e decúbito prolongado. Nesse dia, um caprino (caprino 2) apresentou sinais clínicos neurológicos que consistiam em sonolência, hipotropia e anisocoria (Fig. 2A). Do 15º ao 19º dia, outros sinais clínicos neurológicos foram notados em todas as caprinos deste grupo. As principais alterações foram posturais e consistiram em ataxia leve e marcha descoordenada. Esses sinais clínicos pioraram no 20º dia de experimento e moderada letargia, cambaleamento do corpo, abdução excessiva dos membros ou membros cruzados quando os caprinos permaneciam em pé e relutância em se movimentar era observada. A fraca resistência dos membros posteriores, observada quando a região pélvica dos caprinos eram forçados para baixo, também foi identificada. Esses sinais clínicos eram mais evidentes quando os caprinos eram forçados a se mover ou quando estavam estressados. Outros sinais clínicos observados em todos os animais deste grupo incluíram apatia e depressão. Esses sinais clínicos foram mais evidentes no 30º dia de experimento e em geral, foram em sua maioria moderados em todas as caprinos deste grupo, com exceção do caprino 2, onde o quadro clínico neurológico tornou-se grave, e consistia principalmente em incoordenação motora, hipermetria, marcha lateral e decúbito esternal prolongado (Fig. 2B).

Quadro 1. Resultados da reprodução experimental da intoxicação por *Ipomoea* spp. em caprinos. Dados relativos ao ganho de peso, sinais clínicos, histopatológicos e histoquímicos.

Caprinos		Clínica		Alterações Microscópicas			Histoquímica de Lectinas		
ID	Ganho de peso (kg)	Sinais clínicos	Início dos sinais clínicos (Dias)	Vacuolização	Necrose	Cromatólise	ConA	WGA	sWGA
1	3,6	++	30	+++	++	-	+++	++	-
2	4,6	+++	15	++	++	-	+++	+++	+++
3	3,9	++	20	+	++	-	+++	+++	++
4	3,5	+	30	++	++	-	++	++	-
5	4	++	10	+++	++	-	++	+++	+
6	4,2	++	25	-	++	++	++	-	-
7	3,3	+	20	-	++	++	+	++	-
8	4,3	++	20	-	++	++	+++	+	-
9	4,1	+	20	-	++	++	++	-	-
10	4,3	++	30	-	++	++	++	+	-
11	4,7	-	-	-	-	-	-	-	-
12	4,9	-	-	-	-	-	-	-	-
13	5,7	-	-	-	-	-	-	-	-
14	4,9	-	-	-	-	-	-	-	-
15	5,5	-	-	-	-	-	-	-	-

- Ausente; + Discreta; ++ Moderada; +++ Acentuada

Os caprinos do Grupo II apresentaram sinais clínicos no 20º dia de experimento. Esses sinais clínicos eram semelhantes, mas eram menos graves do que observados nos caprinos do Grupo I e consistiam em pelos ásperos e quebradiços e leve apatia. O aparecimento dos sinais clínicos neurológicos foi observado a partir do 25º experimento e em geral foram leves. Esses sinais clínicos consistiam em abdução dos membros anteriores, posteriores ou debilidade motora quando os membros dos caprinos eram cruzados. A debilidade motora também era evidente pela fraqueza dos membros posteriores. Entre o 25º e 30º dia de experimento, dois caprinos apresentaram apatia, letargia, sonolência, permanecendo mais tempo em decúbito esternal e apresentavam marcha levemente descoordenada (Fig. 2C e 2D). Nenhum outro sinal clínico foi observado. Nenhum sinal clínico da doença foi observado nos caprinos do Grupo III.

Não foram observadas lesões macroscópicas significativas em qualquer um dos animais controle ou em qualquer animal que recebeu *I. subincana* ou *I. incarnata*. Microscopicamente, neurônios com fina vacuolização citoplasmática difusa foi a principal lesão encontrada em várias áreas do SNC dos caprinos do Grupo I. Esta lesão foi notável principalmente nos neurônios de Purkinje e neurônios motores da medula espinhal (Fig. 3A), mas foi também observada em neurônios do córtex cerebral, núcleos cerebelares, ponte, medula oblonga e células da glia, onde eram menos intensos. Áreas com perda de neurônios de Purkinje foram frequentemente observadas. Esferoides axonais raramente foram vistos na camada granular cerebelar, substância cerebelar branca, pedúnculos cerebelares e núcleo cerebelar. Vacuolizações citoplasmáticas também estavam presentes nas células acinares pancreáticas, células foliculares da tireoide, hepatócitos, células epiteliais tubulares renais e células germinativas dos túbulos seminíferos. Fora do SNC, a gravidade da vacuolização citoplasmática foi muito variável, sendo mais grave nas células foliculares da tireoide e células germinativas dos túbulos seminíferos, onde havia esfoliação e degeneração dessas células que eram comumente observadas no lúmen dos folículos tireoidianos e nos túbulos seminíferos. Não foram observadas lesões nos nervos trigêmeo, troclear, oculomotor e óptico. Na histoquímica de lectinas do cerebelo, havia forte marcação do citoplasma das células de Purkinje, e neurônios da camada molecular e granular para ConA e WGA e fraca marcação para sWGA.



Figura 2. Intoxicação experimental por *I. subincana* e *I. incarnata* em caprinos. (A) Caprino do Grupo I, sinais clínicos neurológicos que consistiam em sonolência, hipotropia e anisocoria. (B) Caprino do Grupo I, demonstrando ataxia e incoordenação motora. (C) Caprino do Grupo II demonstrando de apatia, letargia, e aumento da base de sustentação dos membros anteriores. (D) Caprino do Grupo II demonstrando déficit proprioceptivo caracterizado por permanecer com os membros anteriores cruzados.

Microscopicamente, as principais lesões observadas no SNC dos caprinos do Grupo II consistiam em cromatólise central dos neurônios de Purkinje e necrose neuronal (neurônios vermelhos e atróficos) (Fig. 3B). Nessas células, e nos neurônios das camadas molecular e granular, havia uma fina vacuolização citoplasmática, mas esse achado foi quase imperceptível na maioria dos tecidos examinados. Ocasionalmente, neurônios pálidos (neurônios fantasmas) com dissolução da substância de Nissl e limites indefinidos foram observados no cerebelo. A vacuolização citoplasmática não foi observada em outros tipos de neurônios nem em células epiteliais de qualquer local examinado. Na histoquímica de lectinas do cerebelo, havia coloração leve a moderada do citoplasma das células de Purkinje e neurônios da camada molecular e granular para ConA e WGA. A coloração para sWGA foi negativa.

Os resultados da análise morfométrica são apresentados no Quadro 2. Em relação ao número de neurônios de Purkinje, houve redução estatisticamente significativa no número dessas células no cerebelo dos caprinos do Grupo I e Grupo II em comparação com os caprinos controle ($p < 0,05$). Não foi identificada diferença estatística quanto à espessura da camada molecular do cerebelo dos caprinos intoxicados por *I. subincana* e *I. incarnata* em comparação com o grupo controle.

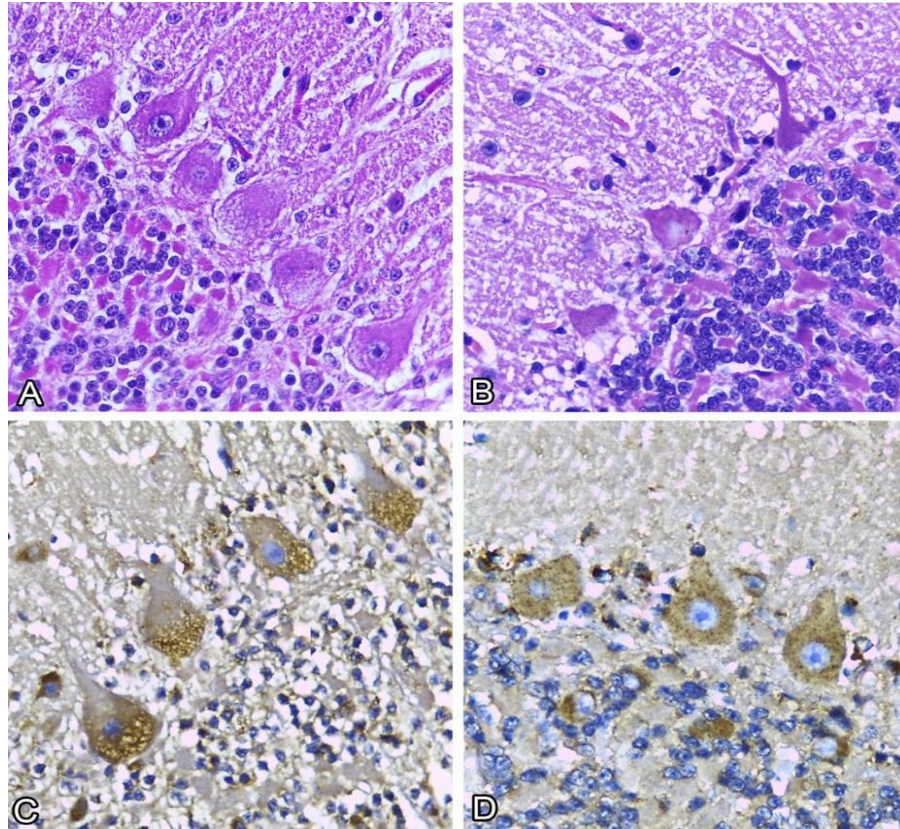


Figura 3. Doença de depósito lisossomal induzida experimentalmente pelo consumo de *I. Subincana* e *I. Incarnata* em caprinos. **(A)** vacuolização citoplasmática dos neurônios de Purkinje em caprino do Grupo I, que recebeu uma dieta contendo swainsonina. HE, obj.40x. **(B)** Cromatólise central dos neurônios de Purkinje em caprino do Grupo II que recebeu uma dieta contendo calisteginas. HE, obj.40x. **(C)** Marcação positiva para acumulo de oligossacarídeos em neurônios de Purkinje em caprinos do Grupo I. ConA, Obj.40x. **(D)** Marcação positiva para acumulo de oligossacarídeos em neurônios de Purkinje em caprino do Grupo II. ConA, Obj.40x.

Quadro 2. Resultados da média, desvio padrão e coeficiente de variância do número de neurios de purkinje e espessura da camada molecular do cerebelo dos animais de experimento, Grupo I, II e III (Controle).

Parâmetros	Nº de neurônios de Purkinje			Espessura da camada molecular (μm)		
	G1	G2	G3	G1	G2	G3
Medias	35,25 ^{A*}	32,10 ^A	40,64 ^B	274,95 ^A	276,95 ^A	283,29 ^A
Desvio padrão	2,91	1,01	16,86	24,97	11,66	33,11
Coeficiente de Variância (%)	8,26	3,15	4,15	9,11	4,21	11,69

* Letras iguais demonstram que não houve diferença estatisticamente significativa. Letras diferentes demonstram que houve diferença estatisticamente significativa em cada parâmetro entre os grupos estudados (Tukey $p < 0,05$)

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Neste estudo, pela primeira vez, o quadro clínico e a patologia microscópica do LSD foram reproduzidos em cabras intoxicadas pela planta contendo swainsonina *I. subincana* e pela planta contendo calisteginas *I. incarnata*. Os resultados foram analisados, comparados e a importância das calisteginas como causa de uma neuropatia foi determinada.

Nos caprinos do Grupo I, o quadro clínico e as lesões de DDL foram leves a moderadas. Isso provavelmente ocorreu devido à concentração de swainsonina contida na dieta (0,02% de matéria seca e equivalente a 0,4 mg / kg / dia de swainsonina) e à duração do experimento, que foram menores do que outros estudos de intoxicação por plantas que contêm swainsonina em caprinos (Lima et al, 2013). Uma abordagem conservadora sugere que níveis superiores a 0,001% de matéria seca são provavelmente tóxicos (Molyneux et al. 1995). Apesar disso, todos os caprinos desse grupo apresentaram vacuolização citoplasmática de neurônios e em vários tipos de células epiteliais, demonstrando que nesta dose, *I. subincana* é tóxica para caprinos. Um caprino desenvolveu quadro clínico severo, o que pode ser explicado pela sensibilidade individual desse animal. Neste estudo, houve marcação positiva do citoplasma dos neurônios cerebelares para ConA, WGA e sWGA, confirmando que a patogênese da síndrome neurológica causada por *I. subincana* em caprinos, ocorre devido ao armazenamento de oligossacarídeos no citoplasma dos neurônios, como o resultado do efeito inibitório direto da swainsonina, conforme relatado em vários estudos de intoxicações por plantas contendo swainsonina em ruminantes (Dorling et al. 1980, Júnior et al. 2013, Lima et al. 2013, Loretto et al. 2003, Rocha et al. 2016).

Em cabras do Grupo II, o quadro clínico e as lesões da DDL eram leves e a maioria da vacuolização citoplasmática dos neurônios foi observada apenas após a coloração com as lectinas ConA e WGA. Provavelmente, a gravidade da doença induzida por calisteginas também é dose-dependente, como ocorre na intoxicação por swainsonina. Mas concentrações semelhantes de calisteginas foram relatadas anteriormente em um surto espontâneo de uma síndrome neurológica em cabras na Nicarágua causada por *Ipomoea trifida* e *Ipomoea carnea*, que continham apenas calisteginas e nenhuma swainsonina (Salinas et al, 2019). Como encontramos neste estudo. Da mesma forma, *Solanum dimidiatum* e *Solanum kwebense*, plantas contendo calisteginas (Nash et al., 1993), foram associadas a síndromes neurológicas em gado (Menziés et al., 1979; Pienaar et al., 1976). Além disso, a ocorrência de síndrome neurológica em bovinos no noroeste da Austrália possivelmente esteve associada à intoxicação por *Ipomoea* spp. também contendo apenas diferentes tipos de calisteginas (Dorling et al, 2004)

As colorações positivas para ConA e WGA em tecidos nervosos de cabras do Grupo II, demonstram uma ligação específica a α -D-manose, α -D-glicose e β -D-N-acetilglucosamina. O mesmo tipo de armazenamento ocorre em animais intoxicados por plantas contendo swainsonina (referências). A coloração para sWGA demonstra uma ligação a β -N-acetil-glucosamina, mas nossos resultados foram negativos para sWGA. Por esse motivo, acreditamos que esses oligossacarídeos provavelmente não sejam armazenados no citoplasma de células de cabras com LSD induzido por calisteginas. Estudos complementares usando diferentes lectinas, ou seja, LCA, PSA, PHA-E, RCA120 e PNA devem ser feitos para determinar todos os oligossacarídeos armazenados nesta intoxicação.

Como demonstrado, *I. incarnata* continha 0,003%, 0,022%, 0,001% e 0,006% de calisteginas B1, B2, B3 e C1 de matéria seca, respectivamente. Calisteginas B1 e C1 são potentes inibidores das β -glucosidases e a calistegina B2 é um forte inibidor competitivo da atividade α -galactosidase (Asano et al. 1997). O armazenamento de α -D-manose, α -D-glicose e β -N-acetil-glucosamina mostrado nos neurônios cerebelares dos caprinos deste estudo, prova inequivocamente que calisteginas causam DDL em caprinos. No entanto, a doença na ausência de swainsonina foi menos grave, se considerarmos o quadro clínico e patológico observado nos caprinos Grupo II. Portanto, é factível sugerir que as calisteginas potencializam a intoxicação quando atuam em conjunto com a swainsonina, tornando os sinais clínicos mais graves.

Na análise morfométrica, houve variação considerável no número de neurônios de Purkinje entre os grupos experimentais estudados em comparação com os caprinos controle. No cerebelo dos caprinos dos Grupos I e II, houve diminuição significativa do número de neurônios de Purkinje (Quadro 2). Resultados semelhantes foram observados em caprinos intoxicados por *I. carnea* subsp. *fitulosa* e *Ipomoea brasiliana*, onde a média dos neurônios de Purkinje variou de 17 a 32 células por campo (Júnior et al, 2011; Lima et al, 2013). Não foram observadas diferenças em relação à espessura da camada molecular. As análises estatísticas em relação ao número de neurônios de Purkinje e espessura da camada molecular cerebelar, tanto para comparação individual entre animais quanto para comparação entre grupos (I, II e III), demonstraram 5% de probabilidade de erro ($p < 0,05$) garantindo alta confiabilidade do teste utilizado.

Apesar da observação de fina vacuolização citoplasmática, a principal lesão microscópica observada em caprinos que receberam a dieta contendo calisteginas, consistia em cromatólise central dos neurônios de Purkinje. Essa lesão é uma alteração degenerativa que pode ser o resultado de alterações

provocadas pelas calisteginas no corpo celular dos neurônios. Com a progressão das lesões, os neurônios apresentam uma aparência tumefeita e posteriormente tornam-se necróticos (Haschek et al. 2010, Maxie & Youssef 2007). No entanto, esta lesão é inespecífica e pode ser encontrada em várias intoxicações causadas por plantas contendo alcaloides como *Astragalus* spp. (Marin et al. 2020, Martinez et al. 2019), *Ipomoea carnea* (Ríos et al. 2015) e *Prosopis juliflora* (Almeida et al. 2017, Câmara et al. 2009, da Silva et al. 2018). Calisteginas não são consideradas responsáveis pelos efeitos tóxicos em órgãos periféricos (Hueza et al. 2005, Salinas et al. 2019) e talvez por esse motivo não encontramos vacuolização citoplasmática em células epiteliais de qualquer caprino que receberam apenas calisteginas na dieta.

Conclui-se que *I. incarnata* causa doença de armazenamento de glicoproteínas em caprinos, sendo as calisteginas os principais compostos tóxicos dessa planta. *I. subincana* causa doença de armazenamento de glicoproteína em caprinos e a swainsonina é a principal toxina dessa planta.

AGRADECIMENTOS - Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Processo 304804 / 2018-5, pela concessão do apoio financeiro necessário para o desenvolvimento deste estudo.

CONFLITO DE INTERESSES - Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Almeida, V. M., Rocha, B. P., Pfister, J. A., Medeiros, R. M. T., Riet-Correa, F., Chaves, H. A. S., Filho, G. B. S., & Mendonça, F. S. (2017). Spontaneous poisoning by *Prosopis juliflora* (Leguminosae) in sheep. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 37(2), 110–114. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2017000200003>
- Asano, N., Kato, A., Oseki, K., Kizu, H., & K. Matsui. (1995). Calystegins of *Physalis alkekengi* var. *francheti* (Solanaceae) Structure determination and their glycosidase inhibitory activities. *Eur. J. Biochem.*, 376, 369–376.
- Bandeira, T., Bautista, H. P., Buril, M. T., Iranildo, J., & Melo, M. De. (2019). Convolvulaceae no Parque Ecológico Engenheiro Ávidos, Alto Sertão Paraibano, Nordeste do Brasil. *Rodriguésia*, 70, 2–18.
- Câmara, A. C. L., Costa, N. de A., Riet-Correa, F., Afonso, J. A. B., Dantas, A. F. M., de Mendonça, C. L., & de Souza, M. I. (2009). Intoxicação espontânea por vagens de *Prosopis juliflora* (Leg. Mimosoideae) em bovinos no Estado de Pernambuco. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 29(3), 233–240. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2009000300008>
- Colegate, S., Dorling, P., & Huxtable, C. (1979). A Spectroscopic Investigation of Swainsonine: An α -Mannosidase Inhibitor Isolated from *Swainsona canescens*. *Australian Journal of Chemistry*, 32(10), 2257. <https://doi.org/10.1071/ch9792257>
- Cook, D., Gardner, D. R., & Pfister, J. A. (2014). Swainsonine-containing plants and their relationship to endophytic fungi. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(30), 7326–7334. <https://doi.org/10.1021/jf501674r>
- da Silva, V. D. A., da Silva, A. M. M., e Silva, J. H. C., & Costa, S. L. (2018). Neurotoxicity of *Prosopis juliflora*: from Natural Poisoning to Mechanism of Action of Its Piperidine Alkaloids. *Neurotoxicity Research*, 34(4), 878–888. <https://doi.org/10.1007/s12640-017-9862-2>
- Dorling, P. R., Colegate, S. M., Allen, J. G., Nickels, R., Mitchell, A. A., Main, D. C., & Madin, B. (2004). Calystegines isolated from *Ipomoea* spp. possibly associated with an ataxia syndrome in cattle in North Western Australia. In *Poisonous plants and related toxins* (pp. 140–145). CABI. <https://doi.org/10.1079/9780851996141.0140>
- Dorling, Peter R., Huxtable, C. R., & Colegate, S. M. (1980). Inhibition of lysosomal alpha-mannosidase by swainsonine, an indolizidine alkaloid isolated from *Swainsona canescens*. *Biochemistry Journal*, 191(2), 649–651.
- Haraguchi, M. (2003). Plantas tóxicas de interesse na pecuária. *Biológico*, 65, 37–39.
- Haschek, W. M., Rousseaux, C. G., & Wallig, M. A. M. (2010). Nervous System. *Fundamentals of Toxicologic Pathology*, 377–410.
- Hueza, I. M., Guerra, J. L., Haraguchi, M., Asano, N., & Górnica, S. L. (2005). The role of alkaloids in *Ipomoea carnea* toxicosis: A study in rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 57(1), 53–58. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2005.02.004>
- Jolly, R. D., & Walkley, S. U. (1997). Lysosomal storage diseases of animals: an essay in comparative pathology. *Veterinary Pathology*, 34(6), 527–548. <https://doi.org/10.1177/030098589703400601>
- Júnior, C. A. D. O., Riet-Correa, G., & Riet-Correa, F. (2013). Intoxicação por plantas que contêm swainsonina no Brasil. *Ciencia Rural*, 43(4), 653–661. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782013000400014>
- Júnior, C. A. de O., Franklin, R. C., Duarte, M. D., Cerqueira, V. D., Araújo, C. V., & Riet-Correa, G. (2011). Sinais

- clínicos, lesões e alterações produtivas e reprodutivas em caprinos intoxicados por *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa* (Convolvulaceae) que deixaram de ingerir a planta. *Pesquisa Veterinaria Brasileira*, 31(11), 953–960. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2011001100003>
- Lima, A. P. da S., & Melo, J. I. M. de. (2019). *Ipomoea* L. (Convolvulaceae) na mesorregião agreste do Estado da Paraíba, Nordeste brasileiro. *Hoehnea*, 46(1), 1–21. <https://doi.org/10.1590/2236-8906-43/2018>
- 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. (2013). Doença de depósito lisossomal induzida pelo consumo de *ipomoea verbascoidea* (convolvulaceae) em caprinos no semiárido de pernambuco. *Pesquisa Veterinaria Brasileira*, 33(7), 867–872. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2013000700007>
- Loretti, A. P., Colodel, E. M., Gimeno, E. J., & Driemeier, D. (2003). Lysosomal storage disease in *Sida carpinifolia* toxicosis: An induced mannosidosis in horses. *Equine Veterinary Journal*, 35(5), 434–438. <https://doi.org/10.2746/042516403775600523>
- Marin, R. E., Micheloud, J. F., Vignale, N. D., Gimeno, E. J., O'Toole, D., Gardner, D. R., Woods, L., & Uzal, F. A. (2020). Intoxication by *Astragalus garbancillo* var. *garbancillo* in llamas. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 32(3), 467–470. <https://doi.org/10.1177/1040638720914338>
- Martinez, A., Lauroua, C., Borrelli, L. B., Gardner, D. R., & Robles, C. A. (2019). Spontaneous outbreak of *Astragalus pehuenches* (Fabacea) poisoning in Cattle in Argentina. *Toxicon*, 157, 84–86.
- Maxie, M. G., & Youssef, S. (2007). *Nervous system* (In: Maxie). Saunders Elsevier.
- Mendonça, F. S., Filho, G. B. S., Chaves, H. A. S., Aires, L. D. A., Braga, T. C., Gardner, D. R., Cook, D., Buril, M. T., & Medeiros, M. (2014). Detection of swainsonine and calystegines in Convolvulaceae species from the semiarid region of Pernambuco 1. *Pesquisa Veterinaria Brasileira*, 38(11), 2044–2051. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-5945>
- Menzies, J. S., Bridges, C. H., & Bailey, E. M. (1979). A neurological disease of cattle associated with *Solanum dimidiatum* No Title. *South Western Veterinarian*, 32, 45–49.
- Molín, J., Mendonça, F. S., Henderson, E. E., Nyaoke, A. C., Ramírez, G. A., Navarro, M. A., Uzal, F. A., & Asín, J. (2021). Toxic Wasting Disorders in Sheep. *Animals*, 11(1), 229. <https://doi.org/10.3390/ani11010229>
- Molyneux, R. J., McKenzie, R. A., O'Sullivan, B. M., & Elbein, A. D. (1995). Identification of the glycosidase inhibitors swainsonine and calystegine B2 in weir vine (*ipomoea* sp. Q6 [aff. *calobra*]) and correlation with toxicity. *Journal of Natural Products*, 58(6), 878–886. <https://doi.org/10.1021/np50120a009>
- Nash, R. J., Rothschild, M., Porter, E. A., Watson, A. A., Waigh, R. D., & Waterman, P. G. (1993). Calystegines in *Solanum* and *Datura* species and the death's-head hawk-moth (*Acherontia atropus*). *Phytochemistry*, 34(5), 1281–1283. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(91\)80016-T](https://doi.org/10.1016/0031-9422(91)80016-T)
- Pienaar, J. G., Kellerman, T. S., Basson, P. A., Jenkins, W. L., & Vahrmeijer, J. (1976). Maldronksiekte in cattle: a neuronopathy caused by *Solanum kwebense* N.E. Br. Onderstepoort. *Journal of Veterinary Research*, 43, 67–74.
- Ríos, E. E., Cholich, L. A., Chileski, G., García, E. N., Lértora, J., Gimeno, E. J., Guidi, M. G., Mussart, N., & Teibler, G. P. (2015). Suspected natural lysosomal storage disease from ingestion of pink morning glory (*Ipomoea carnea*) in goats in northern Argentina. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 77, 847–850.
- Rocha, B. P., Reis, M. O., Driemeier, D., Cook, D., Camargo, L. M., Riet-Correa, F., Evêncio-Neto, J., & Mendonça, F. S. (2016). Biópsia hepática como método diagnóstico para intoxicação por plantas que contém swainsonina. *Pesquisa Veterinaria Brasileira*, 36(5), 373–377. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2016000500003>
- Salinas, L. M., Balseiro, A., Jirón, W., Peralta, A., Muñoz, D., Fajardo, J., Gayo, E., Martínez, I. Z., Riet-Correa, F., Gardner, D. R., & García Marín, J. F. (2019). Neurological syndrome in goats associated with *Ipomoea trifida* and *Ipomoea carnea* containing calystegines. *Toxicon*, 157, 8–11. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.11.291>
- Souto, L. F. L., & Silva, A. J. R. da. (2020). Calisteginas, Alcalóides Polihidroxilados Inibidores De Glicosidases Presentes Em *Solanum Crinitum*. *Brazilian Journal of Development*, 6(8), 55202–55215. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n8-079>
- Stegelmeier, B. L., Molyneux, R. J., Asano, N., Watson, A. A., & Nash, R. J. (2008). The comparative pathology of the glycosidase inhibitors swainsonine, castanospermine, and calystegines A3, B2, and C1 in mice. *Toxicologic Pathology*, 36(5), 651–659. <https://doi.org/10.1177/0192623308317420>
- Summers, B., Cummings, J. F., & DeLahunta, A. (1995). *Veterinary neuropathology*. Mosby.

5 ANEXO

Instruções aos autores – Revista Veterinária Brasileira.

A submissão de artigos à revista “Pesquisa Veterinária Brasileira” (PVB) deve ser feita em Word, através do Sistema ScholarOne, link <<https://mc04.manuscriptcentral.com/pvb-scielo>>

A tramitação somente pode ter início se o seu artigo estiver rigorosamente dentro das normas de apresentação da revista, de acordo com as Instruções aos Autores, o modelo no site da revista e os últimos fascículos publicados (www.pvb.com.br). Na verificação de falhas de apresentação, o artigo será devolvido aos autores para as devidas correções.

Os autores podem submeter seus artigos em **Inglês** ou em **Português**, mas sempre com um Resumo em português. No caso de artigos aceitos escritos em **Português**, estes serão traduzidos para o Inglês pela Editora Cubo; pois todos os artigos publicados na PVB serão em inglês. Para os artigos já submetidos em **Inglês**, os autores devem apresentar via ScholarOne um Certificado de Tradução de uma empresa habilitada ou de um Tradutor Nativo. **Essa regra vale para artigos submetidos a partir de 1 de janeiro de 2018.**

Os pagamentos da taxa de publicação (Paper Charge) serão cobrados na ocasião do envio da comunicação de aceite por e-mail:

(1) Artigos submetidos em inglês, R\$ 1.500,00 (US\$ 480.00) por artigo;

(2) Artigos submetidos em português, R\$ 2.500,00 (US\$ 800.00) por artigo, incluindo as despesas com a tradução. A partir de 2019, **todos os autores deverão criar um registro no ORCID** (Open Researcher and Contributor ID - <https://orcid.org/register>) e vinculá-lo ao seu perfil no ScholarONE. O vínculo pode ser feito editando o perfil do usuário no ScholarONE na opção Associate your existing ORCID iD. Os identificadores ORCID contribuem para a identificação única dos autores e, portanto, para os processos interoperacionais e bibliométricos que envolvem autores. Usando um ORCID, os pesquisadores são fácil e corretamente conectados com seus resultados de pesquisa, publicações e afiliações. O **texto** deve ser formatado, em todos os pormenores, de acordo com as normas de apresentação da revista (www.pvb.com.br).

Se o artigo for submetido fora das normas de apresentação da PVB, a tramitação somente ocorrerá após as devidas correções feitas pelo autor.

A PVB publica Artigos Originais, Artigos de Revisão Crítica e Tópicos de Interesse Geral; não publica artigos com a denominação de Short Communications.

Relatos de Caso serão aceitos somente em artigos classificados como pertencentes à área de Animais Selvagens (Wildlife Medicine).

Os Artigos Originais devem conter resultados de pesquisa ainda não publicados ou submetidos para outros periódicos.

Artigos de Revisão de Literatura, submetidos a convite, devem constituir-se de análise crítica, de assuntos na área de experiência dos autores, isto é, quando os autores já tiverem publicado anteriormente artigos sobre o assunto.

Os raros Tópicos de Interesse Geral devem constituir-se de assuntos de grande importância atual baseado na vasta experiência dos autores.

As opiniões e conceitos emitidos nos artigos submetidos são de responsabilidade dos autores. O Conselho Editorial da PVB, com a assistência da Assessoria Científica, pode sugerir ou solicitar modificações. Os

artigos submetidos são avaliados pelos pares (peer review) e, aceitos para publicação com dois pareceres favoráveis, ou rejeitados por dois pareceres desfavoráveis.

Os direitos autorais dos artigos aceitos para publicação permanecem com os autores.

1. Os artigos devem ser organizados em TÍTULO, ABSTRACT, RESUMO, INTRODUÇÃO, MATERIAL E MÉTODOS, RESULTADOS, DISCUSSÃO, CONCLUSÕES (de preferência os últimos três separadamente), Agradecimentos, Declaração de conflito de interesse e REFERÊNCIAS:

- a) O **TÍTULO** deve ser conciso e indicar o conteúdo do artigo; pormenores de identificação científica devem ser colocados em **MATERIAL E MÉTODOS**.
- b) O(s) **Autor(es) com numerosos primeiros nomes e sobrenomes, deve(m) padronizar o seu “nome para publicações científicas”**, como por exemplo: Cláudio Severo Lombardo de Barros, escreve Cláudio S.L. Barros ou Barros C.S.L.; Franklin Riet-Correa Amaral escreve Franklin Riet-Correa ou Riet-Correa F. **Os artigos devem ter no máximo 8 (oito) autores.** O autor para correspondência deve ser um autor que garanta o contato com o Conselho Editorial da PVB. Asteriscos de chamadas para o rodapé não devem ser sobrescritos.
- c) O **Cabeçalho do ABSTRACT** deve conter além dos nomes dos autores abreviados invertido, o ano, o TÍTULO, o endereço postal do laboratório (inclusive o CEP) ou instituição principal onde foi desenvolvida a pesquisa. Endereços postais brasileiros não devem ser traduzidos para o inglês, mesmo em artigos escritos na língua inglesa, a fim de evitar dificuldade na postagem. Deve-se conferir os nomes dos autores do artigo e do Cabeçalho do Abstract para evitar discrepâncias.
- d) O **Rodapé da primeira página** deve conter os endereços profissionais postais completos dos autores (evitando-se traços horizontais), na língua do país do respectivo autor (em português, espanhol, inglês) e seus e-mails; o e-mail do autor para correspondência deve ser sublinhado. Os sinais de chamada para os nomes dos autores devem ser números arábicos, colocados em sobrescrito, sem o uso automático de “Inserir nota de fim”, do Word (essas chamadas devem ser contínuas por todo artigo, isto é, em todas as notas de rodapé das outras páginas).
- e) O **ABSTRACT** deve ser uma versão do RESUMO, mas pode ser mais explicativo, seguido de “INDEX TERMS” que devem incluir termos do título, por não se tratar somente de “ADDITIONAL INDEX TERMS”.
- f) O **RESUMO** deve conter o que foi feito e estudado, indicando a metodologia e dando os mais importantes resultados e conclusões, seguido dos “TERMOS DE INDEXAÇÃO” que incluem termos do título, por não se tratar somente de “TERMOS DE INDEXAÇÃO ADICIONAIS”.
- g) A **INTRODUÇÃO** deve ser breve, com citação bibliográfica específica sem que a mesma assuma importância principal e deve finalizar com a indicação do objetivo do artigo.
- h) **MATERIAL E MÉTODOS** deve reunir a totalidade dos dados que permitam o desenvolvimento de trabalho semelhante por outros pesquisadores.
- i) Em **RESULTADOS** devem ser apresentados concisamente os dados obtidos.
- j) Na **DISCUSSÃO** devem ser confrontados os resultados diante da literatura. Não convém mencionar artigos em desenvolvimento ou planos futuros, de modo a evitar uma obrigação do autor e da revista de publicá-los.
- k) **CONCLUSÕES** devem basear-se somente nos resultados obtidos e devem ser apresentados em diferentes parágrafos (uma Conclusão somente deve ser apresentada em parágrafo único).
- l) Os **Agradecimentos** não devem aparecer no texto ou em notas de rodapé; devem ser sucintos e colocados antes da Declaração de conflito de interesse e da Lista de Referências. m) A Declaração de conflito de interesse é obrigatória e deve ser mencionada nos casos positivos ou negativos; deve ser sucinta e colocada imediatamente antes da Lista de Referências. n) A Lista de REFERÊNCIAS deve incluir todas as citações apresentadas no texto e que tenham servido como fonte para consulta. A Lista deve ser ordenada alfabética e cronologicamente, pelo sobrenome do primeiro autor, seguido de todos os demais autores (em caixa alta e baixa), do ano, do título da publicação citada, e abreviado (por extenso em casos de dúvida) o nome do periódico. Sugerimos consultar exemplos dos últimos fascículos (www.pvb.com.br).
- (Notem: (1) As Referências citadas no texto devem ser colocadas em ordem cronológica, mas alfabética tratando-se de referências do mesmo ano; (2) Quando utilizados programas de formatação (p.ex. Endnote X7), remover o fundo automático cinzento antes da submissão, para não dificultar eventuais correções.

2. Na elaboração do texto devem ser atendidas as seguintes normas:

- a) Fonte **Cambria, corpo 10, entrelinha simples; página formato A4, com 2cm de margens** (superior, inferior, esquerda e direita), texto corrido em uma coluna justificada, com as Legendas das Figuras no final (logo após a Lista de REFERÊNCIAS) sem repetir as legendas junto com as Figuras.
- b) ABSTRACT e RESUMO serão escritos em um só parágrafo corrente e não devem conter citações bibliográficas.
- c) A redação dos artigos deve ser concisa, com a linguagem, tanto quanto possível, no passado e impessoal.
- d) Os nomes científicos usados no manuscrito devem ser apresentados por extenso (p.ex. *Palicourea marcgravii*), no início de cada capítulo (TÍTULO, ABSTRACT, RESUMO, INTRODUÇÃO, etc.), quando aparecem pela primeira vez, seguido da abreviação do gênero (p.ex. *P. marcgravii*).
- e) Nos títulos dos Quadros e nas Legendas das Figuras os nomes científicos devem ser apresentados por extenso, já que estes são independentes do texto.
- f) No texto, os sinais de chamada para notas de rodapé devem ser números arábicos colocados em sobrescrito após a palavra ou frase que motivou a nota. Essa numeração será contínua por todo o artigo; as notas deverão ser lançadas ao pé da página em que estiver o respectivo número de chamada, sem o uso do “Inserir nota de fim”, do Word.
- Notem: para evitar a separação em duas linhas, os numerais devem ser apresentados junto com suas unidades, ou seja, sem espaçamento, por exemplo: 100ppm, 10mm, 50cm, 18x10cm, (P<0,05), 15h. A abreviação de número é “nº” e não “no” ; grau Celsius é “oC” e não “°C”.
- g) Os Quadros (não usar o termo Tabela) e as Figuras devem ser citados no texto, pelos respectivos números, em ordem crescente e devem ser submetidos separadamente do texto!
- h) Siglas e abreviações das instituições, ao aparecerem pela primeira vez, deverão ser colocadas entre parênteses, após o nome da instituição por extenso;
- i) Citações bibliográficas serão feitas pelo sistema “autor e ano”, p.ex. (Caldas 2005); artigos de até dois autores serão citados pelos nomes dos dois (Pedroso & Pimentel 2013); e com mais de dois, pelo nome do primeiro, seguido de “et al.”, mais o ano (Brito et al. 2015); se dois artigos não se distinguirem, a diferenciação será feita através do acréscimo de letra minúscula ao ano (Barros 2017a, 2017b). A ordem de citação deve ser cronológica (Barbosa et al. 2003, Armien et al. 2004).
- j) **Recomenda-se consultar na íntegra todos os artigos citados**; se isto não for possível, deve-se colocar no texto a referência original (não consultada na íntegra) seguida do ano, p.ex. (Bancroft 1921); na Lista de Referências deve ser incluída a referência original como: Bancroft 1921. título. ... periódico. (Apud Suvarna & Layton 2013). A referência consultada também deve ser incluída na Lista de Referências.
- k) O uso de “comunicação pessoal” e de “dados não publicados” deve ser feito apenas em casos excepcionais; no texto com citação de Nome e Ano, e na Lista de Referências como: Barbosa 2016. Comunicação pessoal (Universidade Federal do Pará, campus Castanhal).
- l) As **Legendas das Figuras** devem conter informações suficientes para sua compreensão (independente do texto); e devem ser precedidas de “Fig.” seguida do número sem espaço, p.ex. “Fig.8. ...”. Para elaboração das legendas sugerimos consultar exemplos nos últimos fascículos (www.pvb.com.br). (Notem: Na legenda de Figuras compostas deve-se colocar a letra de cada “subfigura” em negrito com parênteses claros antes do texto correspondente e devem ser mencionadas letras ou sinais, que estão dentro de cada “subfigura”, em parênteses e claros após o respectivo texto da legenda.)
- m) O Título dos Quadros devem ser em negrito, sem ponto, e a “garganta” (título das colunas) deve ser escrita em claro e separada por dois traços longos horizontais; o Título dos Quadros e da “garganta” devem ser escritas em caixa alta e baixa. Os Quadros (não usar o termo Tabela) devem conter os resultados mais relevantes. Não há traços verticais, nem fundos cinzentos; excepcionalmente pode conter traços horizontais. Os sinais de chamada serão alfabéticos, começando, com “a” em cada Quadro. As chamadas de rodapé deverão ser lançadas logo abaixo do Quadro respectivo, do qual serão separadas por um traço curto à esquerda; e devem evitar números arábicos. Os títulos não têm ponto no final, ao passo que as legendas terminam com um ponto. Os Quadros devem ser apresentados em Word e ser editáveis, a fim de inserirmos eventuais alterações de apresentação, dentro das normas da revista.
- n) Dados complexos devem ser expressos por Gráficos (devem ser chamados de Figuras). Os gráficos devem ser produzidos em 2D, sem fundo e sem linhas horizontais. Em gráficos contendo texto a fonte deve ser Cambria tamanho 10.

3. Apresentação das Figuras:

- a) As figuras devem ser salvas em 300dpi, arquivo TIF.
- b) Enviar cada figura separadamente.
- c) Identificar as figuras em ordem conforme a menção no texto.
- d) As figuras solitárias devem ter seus arquivos identificados como (Fig.1, Fig.2 ...)
- e) As figuras que serão destinadas a formar uma prancha devem ter seus arquivos identificados como (Fig.1A, Fig.1B ...). As pranchas devem ser compostas por múltiplas subfiguras. Imagens destinadas a uma prancha devem ser de mesmo tamanho.
- f) Para micrografias usar, de preferência, barras de escala para indicar o aumento; apresentar na legenda sempre o método de coloração e a objetiva, p. ex.: HE, obj.40x.
- g) As legendas de figuras devem conter inicialmente o que se observa na imagem, seguida das informações adicionais (Formato típico da legenda: Fig.1. (A) Descrição da imagem. Diagnóstico, órgão ou tecido, espécie animal, número do caso. Método de coloração e objetiva.).
- h) As legendas de figuras devem ser apresentadas junto com o texto do artigo, após as Referências.

4. Todas as referências citadas no texto devem ser incluídas na Lista de Referências e vice-versa; na revisão final do artigo pelos autores, antes da submissão, isto deve ser conferido criteriosamente, para evitar discrepâncias (o sistema ScholarOne bloqueia automaticamente artigos com discrepâncias).

Exemplos de Referências

- Artigos publicados em periódicos:

Martins K.P.F., Fonseca T.R.S., Silva E.S., Munhoz T.C.P., Dias G.H.S., Galiza G.J.N., Oliveira L.G.S. & Boabaid F.M. 2018. Bócio em bovinos. *Pesq. Vet. Bras.* 38(6):1030-1037.

Rondelli L.A.S., Silva G.S., Bezerra K.S., Rondelli A.L.H., Lima S.R., Furlan F.H., Pescador C.A. & Colodel E.M. 2017. Doenças de bovinos no Estado de Mato Grosso diagnosticadas no Laboratório de Patologia Veterinária da UFMT (2005-2014). *Pesq. Vet. Bras.* 37(5):432-440.

Hooiveld M., Smit L.A., Wouters I.M., Van Dijk C.E., Spreeuwenberg P., Heederik D.J. & Yzermans C.J. 2016. Doctor-diagnosed health problems in a region with a high density of concentrated animal feeding operations: a cross-sectional study. *Environ. Health* 17:15-24.

(Notem: Os iniciais dos autores devem ser colocados sem espaço. O sinal “&” é usado para separar o penúltimo do último autor. As primeiras letras das palavras do título de artigos publicados em periódicos científicos devem ser de preferência minúsculas. A palavra “Revista” deve ser abreviada como “Revta” em diferença a “Rev.”, do inglês “Review”. Deve-se indicar o número do respectivo volume do periódico e, se possível, também do fascículo. Somente abreviações tem um ponto, exceto as que terminam com a última letra da palavra em extenso. O traço entre as páginas é curto (-) e não comprido. Não devem ser usados “pontovírgulas” (;) em lugar de vírgulas.

- Livros:

Tokarnia C.H., Brito M.F., Barbosa J.D., Peixoto P.V. & Döbereiner J. 2012. Plantas Tóxicas do Brasil para Animais de Produção. 2ª ed. Helianthus, Rio de Janeiro, p.305-348.

Marsh P. & Martin M. 1992. Oral Microbiology. 3rd ed. Chapman and Hall, London, p.167-196.

(Notem: A primeira letra de termos do título de livros deve ser maiúscula. Devem ser mencionadas as páginas que foram consultadas, em vez do total de páginas do livro.

- Capítulos de livros:

Barros C.S.L. 2007. Doenças víricas: leucose bovina, p.159-169. In: Riet-Correa F., Schild A.L., Lemos R.A.A. & Borges J.R.J. (Eds), Doenças de Ruminantes e Equídeos. Vol.1. 3ª ed. Pallotti, Santa Maria.

Tokarnia C.H., Brito M.F., Barbosa J.D., Peixoto P.V. & Döbereiner J. 2012. Plantas que afetam o funcionamento do coração, p.27-94. In: Ibid. (Eds), Plantas Tóxicas do Brasil para Animais de Produção. 2ª ed. Helianthus, Rio de Janeiro. (Notem: As primeiras letras das palavras do título de capítulos de livros são minúsculas, mas as de livros são maiúsculas.)

- Dissertações e Teses:

Rech R.R. 2007. Alterações no encéfalo de bovinos submetidos à vigilância das encefalopatias espongiiformes transmissíveis. Tese de Doutorado, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria. 228p. (Notem: (1) Deve-se evitar citações de Dissertações ou Teses; deve-se preferir citar artigos baseados nas mesmas e publicados em periódicos científicos que são de mais fácil acesso. (2) Não deve-se tentar de publicar o texto de Dissertação ou Tese praticamente na íntegra sem escrever um artigo conciso de seus resultados.

- Resumos publicados em eventos:

Mendonça F.S., Almeida V.M., Albuquerque R.F., Chaves H.A.S., Silva Filho G.B., Braga T.C., Lemos B.O. & Riet Correa F. 2016. Paralisia laríngea associada à deficiência de cobre em caprinos no semiárido de Pernambuco (IX Endivet, Salvador, BA). Pesq. Vet. Bras. 36(Supl.2):50-51. (Resumo)

Pierezan F., Lemos R.A.A., Rech R.R., Rissi D.R., Kommers G.D., Cortada V.C.L.M., Mori A.E. & Barros C.S.L. 2007. Raiva em equinos. Anais XIII Encontro Nacional de Patologia Veterinária, Campo Grande, MS, p.145-146. (Resumo)

(Note: Evitar na consulta o uso de Resumos ao invés de artigos na íntegra!)