



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
LABORATÓRIO REGIONAL DE DIAGNÓSTICO



**AVALIAÇÃO DAS LESÕES CARDÍACAS E ENCEFÁLICAS INDUZIDAS PELAS  
INTOXICAÇÕES POR *Ateleia glazioviana* e  
*Tetrapteryx multiglandulosa* EM OVINOS**

**MILTON BEGERES DE ALMEIDA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Pelotas, sob a orientação da Dra. Ana Lucia Schild, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Veterinária, para a obtenção do título de Mestre em Ciências (M.Sc.).

**PELOTAS**  
**Rio Grande do Sul - Brasil**  
**Março de 2006**  
**MILTON BEGERES DE ALMEIDA**

**AVALIAÇÃO DAS LESÕES CARDÍACAS E ENCEFÁLICAS INDUZIDAS PELAS  
INTOXICAÇÕES POR *Ateleia glazioviana* e  
*Tetrapteryx multiglandulosa* EM OVINOS**

**Dissertação apresentada à Universidade Federal de  
Pelotas, como parte das exigências do Programa de  
Pós-Graduação em Veterinária, para a obtenção do  
título de Mestre em Ciências (M.Sc.).**

Orientador: Dra. Ana Lucia Schild

Co-orientador: Dra. Margarida Buss Raffi

**PELOTAS**

**Rio Grande do Sul – Brasil**

**Março de 2006**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus pais Milton e Cláudia por serem meus primeiros mestres e me ensinarem que conhecimento e trabalho são imprescindíveis para o desenvolvimento humano.

Aos meus avós Maria, Marcos (in memorian), Telinho e Iara (in memorian), Niná (in memorian) por serem meus exemplos de carinho, dedicação e hombridade.

Aos meus padrinhos Máximo (in memorian) e Regina por serem meus os melhores exemplos de amor fraternal.

À minha irmã Iara e minha afilhada Isabel pelos momentos de alegria e descontração.

À Amanda, minha futura esposa, pelo apoio, motivação e amor em todos os momentos desde que a conheci; além de ser a principal responsável pela parte gráfica desse trabalho.

À minha orientadora Ana Lucia Schild, pelo exemplo profissional, demonstrado através do extremo amor, dedicação e zelo ao trabalho.

À professora Margarida, minha co-orientadora, que esteve sempre disposta a colaborar em todos os sentidos para realização deste trabalho.

À minha amiga Carina, por ser a minha mais fiel amiga e dona dos mais corretos conselhos, inclusive o que me levou a me inscrever na seleção para professor substituto e ingressar no mestrado.

À minha amiga Talita, pelas horas de descontração, relaxamento e risadas, sem as quais não teria conseguido avançar neste trabalho.

Ao Thomas, por ser meu verdadeiro amigo e parceiro para qualquer trabalho, independentemente de hora ou dia.

Aos meus colegas de mestrado, Tati, Márcia e Sandro pela atenção e pelo auxílio na obtenção dos conhecimentos, principalmente nos primeiros meses de curso.

Aos bolsistas e estagiários da Patologia, Bia, Guisepe, Fábio e Letícia, pela ajuda na execução dos experimentos e por serem pessoas de mais elevada consciência profissional, mesmo sendo ainda estudantes.

Aos professores do departamento de Patologia Animal, Simone, Josie, Cristina e Mielke pela orientação científica e pela amizade.

Aos funcionários da Faculdade de Veterinária e L.R.D., em especial ao Mauro, pelo auxílio técnico-científico e amizade.

A todos os meus amigos e colegas que de alguma forma apoiaram e acreditaram nesta conquista.

À Universidade Federal de Pelotas, por proporcionar desde o nível médio, um ensino público e gratuito de qualidade.

Muito obrigado!

## RESUMO

ALMEIDA, Milton Begeres. **Avaliação das lesões cardíacas e encefálicas induzidas pelas intoxicações por *Ateleia glazioviana* e *Tetrapteryx multiglandulosa* em ovinos.** 2006. f. Dissertação (Mestrado em Veterinária) – Laboratório Regional de Diagnóstico, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas.

Estudou-se a reversibilidade das lesões histológicas do sistema nervoso e coração em ovinos intoxicados experimentalmente com *Ateleia glazioviana* e *Tetrapteryx multiglandulosa*. Foram utilizados 14 ovinos divididos em 3 grupos experimentais e 1 grupo controle. Quatro animais receberam *A. glazioviana* colhida durante o outono e administrada verde na dose de 10 g/kg de peso vivo (pv) por seis dias. O segundo grupo recebeu *A. glazioviana* cortada durante a primavera na dose diária de 10g/kg pv durante 8 dias. Quatro animais receberam *T. multiglandulosa* seca e triturada, na dose diária de 10g/kg pv, durante 11 dias. Nos três grupos a planta foi administrada até que todos os animais do grupo apresentassem sinais clínicos neurológicos evidentes. Os sinais clínicos se caracterizaram por depressão e incoordenação motora que regrediram em todos os ovinos aproximadamente em 3-4 dias após a suspensão da administração das plantas. Em cada grupo experimental um animal foi eutanasiado após o final da administração da planta, e os restantes em períodos variáveis de 5 até 150 dias após. As lesões histológicas do sistema nervoso caracterizaram-se por vacuolização principalmente da substância branca subcortical no cérebro. As lesões neurológicas foi menos intensas nos animais em que o período entre o final da ingestão da planta e a eutanasia foi maior. Nenhum animal apresentou lesões cardíacas macroscópica e somente os animais que ingeriram *A. glazioviana* coletada no outono e *T. multiglandulosa* apresentaram lesões histológicas no coração. As lesões cardíacas nos ovinos intoxicados por *A. glazioviana*, colhida no outono, foram mais evidentes nos animais cujo período entre o final da administração da planta e o sacrifício foi maior e se caracterizavam por múltiplos focos de cardiomiócitos com eosinofilia citoplasmática e vacuolização, aumento do tamanho nuclear, necrose de algumas fibras, moderada fibrose e escasso infiltrado de macrófagos. Nos ovinos intoxicados com *T. multiglandulosa*, as lesões cardíacas eram similares às observadas na intoxicação por *A. glazioviana*, porém o grau não teve relação com o período entre o final da ingestão da planta e a eutanasia. Com base nesses resultados é possível afirmar que doses de 60 g/kg/pv e 80 g/kg/pv de *A. glazioviana* e de 110g/kg/pv de *T. multiglandulosa* causam sinais nervosos reversíveis e não causam insuficiência cardíaca. Os animais apresentam lesões cardíacas histológicas, mas estas lesões não progridem para causar insuficiência cardíaca.

Palavras chaves: *Ateleia glazioviana*, *Tetrapteryx multiglandulosa*, espongiose cardiomiopatia, ovinos.

## ABSTRACT

ALMEIDA, Milton Begeres. **Cardiac and neurologic lesions avaliation in the intoxication by *Ateleia glazioviana* e *Tetrapteryx multiglandulosa* in sheep.** 2006. f. Dissertação (Mestrado em Veterinária) – Laboratório Regional de Diagnóstico, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas.

The reversibility of the cardiac and brain lesions was studied in sheep intoxicated experimentally by *Ateleia glazioviana* and *Tetrapteryx multiglandulosa* in 3 groups of 4 sheep each. Other two sheep were used as control. Four sheep received green *A. glazioviana* collected during autumn in the dose of 10 g/kg body weight during six days. A second group received *A. glazioviana* collected in spring also in a daily dose of 10g/kg during 8 days. Four sheep received dry and ground *T. multiglandulosa* at 10g/kg daily for 11 days. In the three groups the administration was suspended when all the animals in each group showed evident nervous signs. Clinical signs were depression and incoordination, and all animals recovered in 3-4 days after the end of the administration. One animal of each group was euthanized at the end of ingestion, and the others in different periods, varying between 5 and 150 days, after the end of the administration. *Status spongiosus*, mainly in the subcortical cerebral white matter, was observed in all animals. These lesions were less severe in the animals with longer periods between the end of administration and euthanasia. Macroscopic lesions were not observed in the heart of any sheep. Histologic lesions of the heart, characterized by multiple foci of cardiomyocytes with cytoplasmatic eosinophilia and vacuolization, increased nuclear size, necrosis of some fibers, moderate fibrosis, and scant number of macrophages were observed in sheep that ingested *A. glazioviana* collected in the autumn and in sheep ingesting *T. multiglandulosa*, but not in sheep ingesting *A. glazioviana* collected in the spring. The lesions in the group ingesting *A. glazioviana* collected in autumn were more evident in sheep with longer period between the end of administration and euthanasia. In sheep intoxicated by *T. multiglandulosa*, cardiac histologic lesions were similar, but they do not progress after the end of the administration. These results suggest that doses relatively high of *A. glazioviana* and *T. multiglandulosa* cause reversible nervous signs, but not cardiac insufficiency. The animals showed histologic cardiac lesions, but these lesions do not progress to cause cardiac insufficiency.

Keywords: *Ateleia glazioviana*, *Tetrapteryx multiglandulosa*, status spongiosus, cardiomyopathy.

## LISTA DE FIGURAS

|            |                                                                                                                                                                                                          |    |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1.  | Locais de realização dos cortes no encéfalo dos ovinos para obtenção das regiões anatômicas estudadas.....                                                                                               | 17 |
| Figura 2.  | Regiões anatômicas do encéfalo dos ovinos estudadas histologicamente.....                                                                                                                                | 18 |
| Figura 3.  | Intoxicação por <i>A. glazioviana</i> : ovino nº 1 apresentando incoordenação motora, evidenciada pelo cruzamento dos membros posteriores.....                                                           | 25 |
| Figura 4.  | Intoxicação por <i>A. glazioviana</i> : ovino nº 1 com agravamento dos sinais clínicos neurológicos, caracterizado pelo pressionamento da cabeça contra a parede.....                                    | 25 |
| Figura 5.  | Intoxicação por <i>A. glazioviana</i> : ovino nº 5 demonstrando prostração acentuada, evidenciada pelo apoio da cabeça no chão.                                                                          | 26 |
| Figura 6.  | Intoxicação por <i>T. multiglandulosa</i> : corte histológico do encéfalo do ovino nº 11 demonstrando vacuolização da substância branca subcortical do córtex occipital (HE x10).....                    | 26 |
| Figura 7.  | Gráfico demonstrando os graus de lesão de espongiose no encéfalo de cordeiros intoxicados com <i>Ateleia glazioviana</i> colhida no outono.....                                                          | 27 |
| Figura 8.  | Gráfico demonstrando os graus de espongiose no encéfalo de cordeiros intoxicados com <i>Ateleia glazioviana</i> colhida na primavera.....                                                                | 27 |
| Figura 9.  | Gráfico demonstrando os graus de espongiose no encéfalo de cordeiros intoxicados com <i>Tetrapterys multiglandulosa</i> .....                                                                            | 27 |
| Figura 10. | Intoxicação por <i>T. multiglandulosa</i> : corte histológico do encéfalo do ovino nº 12 demonstrando vacuolização da substância branca do mesencéfalo, caracterizando uma lesão de grau 3 (HE x40)..... | 28 |
| Figura 11. | Gráfico demonstrando os graus de espongiose em cada região anatômica do sistema nervoso central dos animais intoxicados com <i>Ateleia glazioviana</i> colhida no outono.....                            | 29 |
| Figura 12. | Gráfico demonstrando os graus de espongiose em cada região anatômica do sistema nervoso central dos animais intoxicados                                                                                  |    |

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|            | com <i>Ateleia glazioviana</i> colhida na primavera.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 29 |
| Figura13.  | Gráfico demonstrando os graus de espongiose em cada região anatômica do sistema nervoso central dos animais intoxicados <i>Tetrapterys multiglandulosa</i> .....                                                                                                                                                                                                                                | 29 |
| Figura 14. | Intoxicação por <i>T. multiglandulosa</i> : corte histológico do ventrículo esquerdo do ovino nº 12 apresentando grau 1 de lesão. Observa-se grupos de fibras com discreta vacuolização do citoplasma, aumento da celularidade entre os feixes de fibras e alterações nucleares caracterizadas por aumento do tamanho e presença de vacúolos no seu interior (HE x 40).....                     | 30 |
| Figura 15. | Intoxicação por <i>A. glazioviana</i> : corte histológico do ventrículo esquerdo do ovino nº 2 apresentando grau 2 de lesão. Observa-se ruptura de feixes de fibras musculares apresentando palidez do citoplasma; presença de fibras necróticas caracterizadas por eosinofilia do citoplasma e picnose nuclear; discreta proliferação de fibroblastos entre os feixes de fibras (HE x 40)..... | 30 |
| Figura 16. | Gráfico demonstrando as diferenças entre os graus das lesões cardíacas apresentadas pelos animais intoxicados por <i>Ateleia glazioviana</i> colhida no outono.....                                                                                                                                                                                                                             | 31 |
| Figura 17. | Gráfico demonstrando as diferenças entre os graus das lesões cardíacas apresentadas pelos animais intoxicados por <i>Tetrapterys multiglandulosa</i> .....                                                                                                                                                                                                                                      | 31 |
| Figura 18. | Intoxicação por <i>T. multiglandulosa</i> : corte histológico do ventrículo esquerdo do ovino nº 12 apresentando grau 3 de lesão. Observa-se necrose flocular desaparecimento de cardiomiócitos (seta) e proliferação de fibroblastos entre os feixes de fibras. Tricrômico de Masson (x 40).....                                                                                               | 32 |



## LISTA DE TABELAS

|           |                                                                                                                                                                                                                   |    |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. | Intoxicação experimental por <i>Ateleia glazioviana</i> e <i>Tetrapteryx multiglandulosa</i> : identificação dos animais experimentais, doses total e diária, número de administrações e período experimental.... | 16 |
| Tabela 2. | Sinais clínicos neurológicos observados nos ovinos intoxicados com <i>Ateleia glazioviana</i> e <i>Tetrapteryx multiglandulosa</i> .....                                                                          | 22 |
| Tabela 3. | Regiões do cérebro afetadas por espongiose nos ovinos intoxicados por <i>Ateleia glazioviana</i> e <i>Tetrapteryx multiglandulosa</i> .....                                                                       | 23 |
| Tabela 4. | Dose total administrada, período experimental e lesões cardíacas e neurológicas nos ovinos intoxicados por <i>Ateleia glazioviana</i> e <i>Tetrapteryx multiglandulosa</i> .....                                  | 24 |

## LISTA DE QUADROS

|                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Quadro 1. Literatura sobre as intoxicações por <i>Ateleia glazioviana</i> e <i>Tetrapterys</i> spp, em ordem cronológica..... | 04 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## SUMÁRIO

|                                                                                                                            |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| RESUMO.....                                                                                                                | v         |
| ABSTRACT.....                                                                                                              | vi        |
| LISTA DE FIGURAS.....                                                                                                      | vii       |
| LISTA DE TABELAS.....                                                                                                      | ix        |
| LISTA DE QUADROS.....                                                                                                      | x         |
| <b>1 INTRODUÇÃO.....</b>                                                                                                   | <b>1</b>  |
| <b>2 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>                                                                                        | <b>3</b>  |
| 2.1 Histórico.....                                                                                                         | 3         |
| 2.2 Epidemiologia e sinais clínicos.....                                                                                   | 5         |
| 2.3 Reprodução experimental.....                                                                                           | 5         |
| 2.4 Lesões macroscópicas.....                                                                                              | 6         |
| 2.5 Lesões histológicas.....                                                                                               | 7         |
| 2.6 Lesões ultraestruturais.....                                                                                           | 8         |
| 2.7 Diagnóstico diferencial das lesões causadas pelas intoxicações por <i>A. glazioviana</i> e <i>Tetrapteryx</i> spp..... | 9         |
| 2.7.1. Cardiomiopatias tóxicas.....                                                                                        | 9         |
| 2.8. Alterações espongiformes no sistema nervoso central.....                                                              | 10        |
| <b>3 MATERIAL E MÉTODOS.....</b>                                                                                           | <b>13</b> |
| <b>4 RESULTADOS.....</b>                                                                                                   | <b>19</b> |
| 4.1. Sinais clínicos.....                                                                                                  | 19        |
| 4.2. Patologia macroscópica.....                                                                                           | 20        |
| 4.3 Patologia microscópica.....                                                                                            | 20        |
| 4.3.1. Lesões neurológicas.....                                                                                            | 20        |
| 4.3.2. Lesões cardíacas..... xi .....                                                                                      | 21        |

|                           |           |
|---------------------------|-----------|
| <b>5 DISCUSSÃO.....</b>   | <b>33</b> |
| <b>6 CONCLUSÕES.....</b>  | <b>38</b> |
| <b>7 REFERÊNCIAS.....</b> | <b>39</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

As intoxicações por plantas no Brasil são uma importante causa de perdas econômicas. Levantamentos de dados de laboratórios de diagnóstico no Rio Grande do Sul apontam 10% a 14% das causas de morte em bovinos em decorrência dessas intoxicações.

No Brasil dentre as plantas que causam importantes perdas econômicas destacam-se três que são conhecidas por causar aborto, manifestações clínicas neurológicas e sinais de insuficiência cardíaca: *Ateleia glazioviana* no noroeste do Rio Grande do Sul e oeste de Santa Catarina e *Tetrapteryx acutifolia* e *T. multiglandulosa* na região Sudeste.

Estudos de surtos espontâneos da intoxicação deram conta de que a doença cardíaca causada por *Ateleia glazioviana* pode apresentar índices de morbidade de 10% a 60% e de mortalidade de 100%, e os abortos podem, também, atingir 100% (GAVA & BARROS, 2001). A reprodução experimental em bovinos e ovinos por estas plantas, têm caracterizado os sinais clínicos e a patologia dessas importantes enfermidades que ocorrem nas regiões Sudeste e Sul do Brasil.

A espongiose, observada no cérebro, causada por estas plantas é histologicamente semelhante à observada na encefalopatia hepática, na doença hereditária dos bovinos conhecida como doença da urina do xarope de bordo e nas intoxicações por *Helychrysum* spp., *Stypandra glauca* e closantel. O estudo por microscopia eletrônica comprovou que a espongiose no sistema nervoso deve-se a edema intramielínico

Nas intoxicações por *Helychrysum* spp, *Stypandra glauca* e closantel, a espongiose da substância branca é reversível, exceto no nervo ótico que

apresenta lesões irreversíveis devido à compressão, necrose e fibrose da porção intra-óssea do nervo dentro do canal óptico. Em experimentos realizados em ovinos adultos com *T. multiglandulosa* houve um período de incubação para o aparecimento das lesões cardíacas e do sistema nervoso central, sugerindo que essas alterações não são reversíveis e continuam progredindo mesmo após o término da administração da planta (RIET-CORREA et al., 2005). No entanto, em trabalhos experimentais realizados com *A. glazioviana* e *Tetrapteryx multiglandulosa* cordeiros filhos de ovelhas que ingeriram essas plantas e que nasceram com sinais neurológicos, recuperaram-se clinicamente, sugerindo que, nos animais recém nascidos, a lesão do sistema nervoso, ao contrário do observado em animais adultos poderia ser reversível.

Os objetivos do presente trabalho foram demonstrar a evolução das lesões de espongiose no encéfalo de ovinos intoxicados por *Tetrapteryx multiglandulosa* e *Ateleia glazioviana*, bem como descrever as lesões cardíacas em ambas as intoxicações e determinar se ocorre um período de latência entre a ingestão da planta e o aparecimento das mesmas.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. Histórico

No Brasil são conhecidas duas plantas que causam fibrose cardíaca, sinais neurológicos e abortos em ruminantes *Ateleia glazioviana* e *Tetrapteryx* spp. (*T. acutifolia* e *T. multiglandulosa*).

*Tetrapteryx* spp ocorre nos estados do Rio de Janeiro, Espírito Santo, São Paulo e Minas Gerais, a intoxicação é caracterizada por insuficiência cardíaca, abortos e nascimento de animais fracos que morrem pouco tempo após o nascimento, tendo sido observada naquela região em 1985 e 1986 (TOKARNIA et al., 1989). Abortos causados por estas plantas foram reproduzidos experimentalmente em caprinos (MELO et al., 2001) e as manifestações cardíacas foram estudadas em ovinos (RIET-CORREA et al., 2005).

A intoxicação por *Ateleia glazioviana* foi descrita em bovinos no noroeste do Rio Grande do Sul e oeste de Santa Catarina. Primeiramente relacionada como causa de abortos em 1994 (STOLF et al., 1994); posteriormente foi associada a animais com manifestações clínicas relacionadas ao sistema nervoso (apatia, letargia e cegueira) e cardiovascular (morte súbita e insuficiência cardíaca) (GAVA et al., 2001). A partir de 1996 diversos trabalhos de reprodução experimental dos diferentes quadros clínicos foram realizados descrevendo sinais clínicos e patologia da intoxicação por *Ateleia glazioviana* (STIGGER et al., 2001; GARCIA y SANTOS et al., 2004; RAFFI et al., 2004). No quadro 1 são apresentados cronologicamente os estudos realizados sobre a intoxicação por estas plantas.

**QUADRO 1.** Literatura sobre as intoxicações por *Ateleia glazioviana* e *Tetrapteryx* spp, em ordem cronológica.

| PLANTA                                              | OBJETO DE ESTUDO                                                       | REFERÊNCIA                  |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <i>Tetrapteryx</i> spp.                             | Intoxicação natural                                                    | Tokarnia et al. 1989        |
| <i>Ateleia glazioviana</i>                          | Administração de extratos aquosos e hidroalcoólicos em ratas gestantes | Langeloh et al. 1992        |
| <i>Ateleia glazioviana</i>                          | Injeção intraperitoneal de extratos hidroetanólicos em ratas prenhes   | Marona et al. 1992          |
| <i>Ateleia glazioviana</i>                          | Reprodução experimental de abortos em bovinos                          | Stolf et al. 1994           |
| <i>Tetrapteryx</i> spp.                             | Revisão de literatura                                                  | Peixoto et al. 1995         |
| <i>Tetrapteryx multiglandulosa</i>                  | Reprodução experimental de abortos em cabras                           | Melo et al. 2001            |
| <i>Ateleia glazioviana</i>                          | Intoxicação experimental em bovinos                                    | Gava et al. 2001            |
| <i>Ateleia glazioviana</i>                          | Intoxicação natural em bovinos                                         | Gava & Barros 2001          |
| <i>Ateleia glazioviana</i>                          | Intoxicação experimental em ovinos                                     | Stigger et al. 2001         |
| <i>Ateleia glazioviana</i>                          | Susceptibilidade de animais de laboratório                             | Leite et al. 2002           |
| <i>Ateleia glazioviana</i>                          | Intoxicação natural em ovinos                                          | Gava et al. 2003            |
| <i>Ateleia glazioviana</i>                          | Lesões perinatais em bovinos                                           | García y Santos et al. 2004 |
| <i>Ateleia glazioviana</i>                          | Patogenia da forma reprodutiva da intoxicação                          | Raffi et al. 2004           |
| <i>Ateleia glazioviana</i> e <i>Tetrapteryx</i> spp | Revisão de literatura                                                  | Schild et al, 2005          |
| <i>Tetrapteryx multiglandulosa</i>                  | Intoxicação experimental em ovinos                                     | Riet-Correa, 2005           |



## 2.2 Epidemiologia e sinais clínicos

A intoxicação espontânea por *Ateleia glazioviana* é importante causa de morte e abortos no noroeste do Rio Grande do Sul e oeste de Santa Catarina e foi exaustivamente estudada sendo que o quadro clínico caracterizado por insuficiência cardíaca congestiva pode apresentar índices de morbidade e letalidade de 10%-60% e 100%, respectivamente (GAVA et al., 2001; GAVA & BARROS, 2001). Em numerosos surtos ocorridos nas regiões mencionadas foram relatados sinais de insuficiência cardíaca congestiva com ingurgitamento da jugular e leve edema da região esternal, ou morte súbita; sinais neurológicos caracterizados por depressão, letargia, cegueira, andar lento e cambaleante; e outras manifestações como salivação, fezes secas e emagrecimento (GAVA et al., 2001). Na intoxicação espontânea por *T. acutifolia* e *T. multiglandulosa* dados de morbidade e mortalidade não são mencionados, entretanto a doença é importante na região sudeste do Brasil com relato de mortes e abortos em diversos municípios dessa região (TOKARNIA et al., 2000). Os sinais clínicos, do mesmo modo que na intoxicação por *A. glazioviana*, são característicos de insuficiência cardíaca congestiva, observando-se edema de barbeta, veia jugular ingurgitada, pulso jugular e a auscultação cardíaca pode revelar ritmo de galope e arritmia. Os animais morrem após um curso subagudo ou crônico, mas ocasionalmente ocorre morte súbita (PEIXOTO et al., 1995).

## 2.3 Reprodução experimental

Experimentalmente os diferentes quadros clínicos causados pelas intoxicações por *A. glazioviana* e *Tetrapteryx* spp. têm sido estudados nos últimos anos com reproduções experimentais em bovinos (STOLF et al., 1994; GAVA et al., 2001; GARCIA y SANTOS et al., 2004) ovinos (STIGGER et al., 2001; RAFFI et al., 2004; RIET-CORREA, 2005) e caprinos (MELO et al., 2001).

Nestes trabalhos têm sido demonstrado que os diferentes quadros

clínicos que ocorrem nessas intoxicações são conseqüências da quantidade de planta ingerida, período de ingestão, e fase vegetativa, embora a letargia frequentemente acompanhe os sinais de insuficiência cardíaca na intoxicação (GAVA et al., 2001). Abortos em bovinos por *A. glazioviana* foram reproduzidos com doses acima de 22g/kg de peso vivo (STOLF et al., 1994). Com essa dose foi observado, também, o nascimento de bezerros fracos (GARCIA y SANTOS et al., 2004). Doses totais de 120g/kg de peso fracionadas por longos períodos reproduziram a forma cardíaca crônica da intoxicação (GAVA et al., 2001). Em ovinos, doses de 60g/kg de peso por períodos de nove dias ou mais causaram sinais clínicos neurológicos e cardíacos (STIGGER et al., 2001; RAFFI et al., 2004). Na intoxicação experimental por *Tetrapteryx* a doença cardíaca e sinais neurológicos ocorreram em ovinos a partir de 6g/kg de peso vivo de planta seca por 30 dias (RIET-CORREA et al., 2005).

Nestes experimentos os autores sugeriram que poderia haver um período de latência entre a ingestão da planta e o aparecimento das lesões, uma vez que observaram que, os animais sacrificados um mês após a ingestão da planta apresentavam lesões cardíacas acentuadas. Este período de latência tem sido observado na intoxicação por plantas da família Rubiaceae (*Pachystigma pygmaeum*, *P. thamnus*, *P. latifolium*, *Pavetta harborii*, *P. schumanniana*, *Fadogia monticola* e *F. homblei*) que causam uma doença conhecida como gousiekte, caracterizada por insuficiência cardíaca congestiva ou morte súbita (HUNTER et al., 1972; KELLERMAN et al., 1988; FOURIE et al., 1989), muito semelhantes aos quadros clínicos causados por *A. glazioviana* e *Tetrapteryx* spp.

Abortos por *Tetrapteryx multiglandulosa* foram reproduzidos com a dose mínima de 31g/kg de peso vivo fracionadas em 3g/kg por dia e nascimento de cordeiros fracos com 30-36g/kg de peso vivo (RIET-CORREA, 2005). Em cabras *Tetrapteryx multiglandulosa* causou aborto com doses de 10-20g/kg de peso vivo (MELO et al., 2001).

## 2.4 Lesões macroscópicas

Lesões observadas na necropsia de bovinos intoxicados por *A.*

*glazioviana* e *Tetrapteryx* spp., que apresentam a forma cardíaca da doença, são caracterizadas pela presença de manchas esbranquiçadas na superfície de corte do coração, endurecimento do miocárdio, edemas e derrames nas cavidades abdominal e torácica, edema de barbeta, ascite, hidrotórax, hidropericárdio, edema das dobras do abomaso, edema do mesocolon, do mesentério do intestino delgado, da parede do retículo e vesícula biliar. O fígado pode apresentar alterações variáveis desde acentuação do padrão lobular até o aspecto de noz moscada (TOKARNIA et al., 1989; 2000; GAVA et al., 2001). Lesões similares foram observadas na intoxicação espontânea por *A. glazioviana* em ovinos (GAVA et al., 2003).

As lesões macroscópicas na intoxicação experimental são mais discretas, porém similares aos casos espontâneos. O músculo cardíaco apresenta áreas firmes, irregulares e branco-amareladas, observa-se hidropericárdio, hidrotórax, ascite e o fígado pode estar aumentado e com aspecto de noz-moscada (STIGGER et al., 2001; RAFFI et al., 2004).

## 2. 5 Lesões histológicas

Nos primeiros relatos da intoxicação por *Tetrapteryx* spp. os principais achados histopatológicos foram descritos no coração e no fígado, sendo observada variação na intensidade e distribuição (TOKARNIA et al., 1989).

As lesões histológicas são similares nas intoxicações por *A. glazioviana* e *Tetrapteryx* spp. e variam de acordo com a apresentação clínica e de animal para animal. Bovinos necropsiados durante a manifestação de letargia e cegueira tinham miofibras acentuadamente tumefeitas, com separação das miofibrilas por material fracamente eosinofílico e ocasionalmente as miofibrilas mostravam vacúolos perinucleares. Foi descrito também, infiltrado de macrófagos e proliferação de tecido fibroso ao redor de vasos sangüíneos e fibras de Purkinje, associados à deposição de colágeno (TOKARNIA et al., 1989; GAVA et al., 2001). Em intoxicações experimentais têm sido descritas lesões similares aos casos espontâneos, porém mais discretas (RIET-CORREA et al., 2005). STIGGER et al. (2001) descrevem tumefação de fibras, perda da estriação das miofibrilas, principalmente ao redor do núcleo e

alterações no volume e forma nucleares. Necrose flocular e hialina das miofibrilas são encontradas ocasionalmente (RAFFI et al., 2004).

Alterações histológicas foram encontradas no encéfalo de bovinos e ovinos intoxicados natural e experimentalmente com *A. glazioviana*. e *T. multiglandulosa* (GAVA et al., 2001; STIGGER et al., 2001). Nestes trabalhos é descrito espongiose da substância branca de diferentes regiões do encéfalo conferida por dilatação dos espaços periaxonais, sem tumefação axonal (*status spongiosus*), principalmente na medular do cerebelo, pedúnculos cerebelares e tronco encefálico. Vacúolos grandes, redondos ou ovais, medindo cerca de 50 µm de diâmetro foram observados entre os axônios, aparentemente produzidos por vesículas da bainha de mielina (RAFFI et al., 2004). Em cordeiros e bezerros, nascidos fracos e que morreram ou foram sacrificados, ou abortados lesões similares foram observadas nas mesmas localizações do sistema nervoso central (GARCIA y SANTOS et al., 2004; RAFFI et al., 2004; RIET-CORREA, 2005).

## 2.6 Lesões ultraestruturais

A patologia ultra-estrutural do miocárdio de animais intoxicados experimentalmente demonstrou fibras cardíacas com acúmulo de glicogênio, situado entre os feixes de fibras, os quais mostravam perda de miofilamentos e desaparecimento dos sarcômeros inteiros. As mitocôndrias apresentavam tumefação, encurtamento e desaparecimento das cristas. A matriz mitocondrial mostrava-se eletrolúcida. Em várias áreas as fibras musculares exibiam acentuado edema do sarcoplasma com separação dos feixes de miofibrilas e formação de grandes áreas eletrolúcidas (GARCIA Y SANTOS et al., 2004). Diversos cardiomiócitos exibiam degeneração e atrofia das miofibrilas e desaparecimento dos sarcômeros, dispersão das linhas “Z” e depleção dos grânulos de glicogênio; essas alterações eram acompanhadas de desorganização e ruptura das membranas interna e externa das mitocôndrias. Nos núcleos, se observavam agrupamentos de cromatina e aumento da eletroluscência do nucleoplasma. Em fases mais avançadas, numerosos vacúolos apareciam no sarcoplasma, alguns deles contendo corpos residuais,

com ruptura do sarcolema, liberação de elementos do sarcoplasma para o interstício e necrose dos cardiomiócitos. Ao redor das células degeneradas ou necróticas, podiam ser observados macrófagos, fibroblastos e deposição de colágeno (STIGGER et al., 2001). Na substância branca cerebelar, observaram-se grandes espaços vazios, delimitados por membranas de mielina, que comprimiam as estruturas adjacentes. Esses espaços representam acentuado edema intramielínico e correspondem aos vacúolos observados em microscopia ótica. Alguns axônios apresentavam tumefação moderada (RIET-CORREA et al., 2005).

## **2.7. Diagnóstico diferencial das lesões causadas pelas intoxicações por *A. glazioviana* e *Tetrapteryx* spp.**

### **2.7.1. Cardiomiopatias tóxicas**

Cardiomiopatias tóxicas caracterizam-se por lesões macroscópicas e histológicas no miocárdio, podem ser confundidas com as lesões causadas por *A. glazioviana* e *Tetrapteryx* spp. Existem, também, plantas que levam a morte súbita, porém não causam lesões macroscópicas ou histológicas no coração. Por exemplo, o uso inadequado de antibióticos ionóforos como salinomina, narasina, monensina e lasalocida utilizados como coccidiostáticos e promotores do crescimento têm causado intoxicações em várias espécies animais, inclusive bovinos e ovinos (BARROS, 2001). A intoxicação por ionóforos pode causar morte súbita ou pode haver evolução crônica com sinais de insuficiência cardíaca congestiva (RADOSTITS et al., 2002). Em um surto natural foram observadas lesões macroscópicas caracterizadas por áreas pálidas no miocárdio e histologicamente por necrose e perda das fibras cardíacas com proliferação de tecido conjuntivo fibroso (GAVA et al., 2003).

Experimentalmente a intoxicação por narasina em ovinos pode causar morte súbita ou enfermidade com evolução de poucas horas a 14 dias. As lesões macroscópicas caracterizam-se pela presença de áreas pálidas nos músculos esquelético e cardíaco e histologicamente essas áreas

correspondem a alterações degenerativo-necróticas multifocais a focalmente extensas associadas ou não a processo regenerativo ou reparativo (WOUTERS et al., 1997b). Em bovinos, na intoxicação experimental também por narasina, foram observadas lesões degenerativas no miocárdio com perda de miofibras e colapso do estroma, fibrose discreta a moderada, e discreta tentativa de regeneração, caracterizada por células mesenquimais com citoplasma tumefeito e núcleos vesiculares envolvendo as miofibras. As lesões foram mais acentuadas nas seções de ventrículo esquerdo e septo interventricular. Nas seções correspondentes às aurículas e ao nodo sinoatrial não foram observadas lesões (WOUTERS et al., 1997a).

A ingestão de *Senna occidentalis* produz intoxicação caracterizada por miopatia e cardiomiopatia degenerativas. Observam-se, macroscopicamente, palidez difusa do miocárdio ou como estriações branco-amareladas próximas ao endocárdio do ventrículo esquerdo (MÉNDEZ & RIET-CORRÊA, 2000). Bovinos intoxicados espontaneamente apresentam áreas esbranquiçadas na musculatura esquelética e estrias brancas no miocárdio. Histologicamente observa-se graus variados de degeneração, necrose e ruptura das fibras musculares esqueléticas associadas algumas vezes a processo proliferativo ou regenerativo. As lesões cardíacas são mais discretas (BARROS et al., 1999).

As plantas *Palicourea macgravii*, *P. aeneofusca*, *P. juruana*, *P. grandiflora*; *Arrabidaea bilabiata*, *A. japurensis*, *Pseudocalymma elegans*; *Mascagnia rígida*, *M. elegans*, *M. rubiflora*, *M. aff. rigida* e *Mascagnia* sp. são cardiotoxícas e produzem morte súbita. Nas intoxicações por estas plantas não são observadas lesões macroscópicas (MÉNDEZ & RIET-CORREA, 2001).

## **2.8. Alterações espongiiformes no sistema nervoso central**

Vários distúrbios etiologicamente distintos do sistema nervoso central caracterizam-se pela vacuolização da substância branca e/ou cinzenta. Habitualmente os vacúolos situam-se no interior de neurônios, células gliais, ou mielina (KOESTNER & JONES, 2000). Degeneração esponjosa (*status spongiosus*) agrupa várias lesões histológicas caracterizadas pela formação de vacúolos no neurópilo em diferentes regiões do SNC. Essa vacuolização pode

ser por edema intramielínico, como na doença da urina com odor de xarope de bordo (*maple syrup urine disease*) (HARPER et al., 1986, BAIRD et al., 1987) e algumas doenças tóxicas, ou por edema de astrócitos, como na citrulinemia (SUMMERS et al., 1995).

Em bovinos, *status spongiosus* por edema intramielínico tem sido comprovado nas intoxicações pelas plantas *Stypantra imbricata* (HUXTABLE et al., 1980), *Helichrysum argyrosphaerum* (VAN DER LUGT et al., 1996), na intoxicação por closantel (BORGES et al. 1999); na encefalopatia hepática (SUMMERS et al., 1995) e na neuromicotoxicose causada pelo fungo *Diplodia maydis* (KELLERMAN et al., 1991).

Intoxicações causadas pela ingestão de plantas que contém alcalóides pirrolizidínicos, como é o caso do *Senecio* spp., *Crotalaria* spp. e *Echium plantagineum*, levam a uma importante lesão hepática, com megalocitose, fibrose difusa e proliferação de células epiteliais dos ductos biliares. No SNC observam-se lesões de encefalopatia hepática caracterizadas por microcavitações localizadas na substância branca, no limite entre esta e a substância cinzenta, e às vezes na substância cinzenta, localizadas preferentemente no córtex cerebral, cápsula interna, tálamo e mesencéfalo (MÉNDEZ & RIET-CORREA, 2001; ILHA et al., 2001). Essas lesões consistem de edema das bainhas de mielina na substância branca do encéfalo com a formação de múltiplos vacúolos periaxoniais bem delimitados que conferem aspecto esponjoso ao tecido (ILHA et al., 2001).

A patogenia dessas lesões é multifatorial e envolve o acúmulo de diversas substâncias tóxicas na corrente sanguínea, tais como amônia, ácidos graxos de cadeias curtas e mercaptanos no encéfalo e no líquido. Além disso, ocorrem alterações nas concentrações de neurotransmissores. Entretanto, a amônia é considerada como a substância mais importante na patogênese da encefalopatia hepática (KELLERMAN et al., 1988).

Em casos de intoxicação por closantel, edema intramielínico, preferentemente perivascular e perineuronal, são observados também no trato óptico e na substância branca de outras regiões do sistema nervoso, incluindo pedúnculos cerebelares, cerebelo e tronco encefálico (ECCO et al., 1999; BORGES et al., 1999).

As encefalopatias espongiformes em bovinos (BSE) e ovinos (scrapie) caracterizam-se por lesões histológicas de vacuolização da substância cinzenta e resposta astrocitária (MENDES et al., 2005; WELLS & WILESMITH, 1995).

A doença de Canavan é uma desordem neurodegenerativa caracterizada por degeneração espongiforme da substância branca do encéfalo. É uma leucodistrofia autossômica recessiva que resulta em degeneração espongiforme do encéfalo em humanos. A mutação do gene que codifica a enzima aspartatociclase, resulta em deficiência enzimática, o que basicamente causa a doença de Canavan (SURENDRAN et al., 2005).

Recentemente foi descoberta uma nova degeneração espongiforme da substância cinzenta do encéfalo de gatos. A idade do animal e as lesões histológicas sugerem uma degeneração espongiforme no cérebro e medula espinhal de felinos domésticos jovens, de origem congênita (VIDAL et al., 2004).



### 3 MATERIAL E MÉTODOS

Estudou-se a reversibilidade das lesões histológicas do cérebro e cardíacas em ovinos intoxicados experimentalmente com *Ateleia glazioviana* e *Tetrapteryx multiglandulosa*.

Foram utilizados 14 ovinos, de um ano de idade da raça Corriedale sendo 2 animais controle e 12 animais experimentais divididos em 3 grupos. Quatro animais receberam *A. glazioviana* cortada durante o outono e administrada verde através de fístula ruminal, na dose de 10 g/kg de peso vivo por dia até os animais apresentarem os primeiros sinais clínicos neurológicos (experimento 1); o segundo grupo recebeu *A. glazioviana* cortada durante a primavera e administrada verde por ingestão forçada, na mesma dose do grupo anterior até que os animais apresentassem sinais neurológicos (experimento 2). Quatro animais receberam *T. multiglandulosa* seca em estufa a 23° C e triturada, na dose de 10g/kg de peso vivo administrada por ingestão forçada até apresentarem sinais clínicos neurológicos (experimento 3). Os ovinos utilizados como controle eram da mesma idade e raça dos experimentais. Os animais dos grupos experimentais foram pesados e identificados antes de cada experimento.

Os animais eram colocados em baias e alimentados com concentrado (1,5% do peso vivo) e água, na tarde anterior a cada dia de administração das plantas. Durante o experimento, os animais recebiam a planta às 9 horas da manhã, eram soltos para pastoreio e retornavam para as baias às 16 horas.

Os parâmetros clínicos foram monitorados durante todo o experimento, sendo verificado periodicamente a frequência cardíaca e respiratória, movimentos ruminais, temperatura corporal e coloração de mucosas.

Quando os animais apresentaram sinais neurológicos de intoxicação, com agravamento substancial do quadro clínico e possibilidade de morte, suspendeu-se a administração da planta e sacrificou-se um dos animais de cada grupo experimental. Os restantes foram sacrificados quando não apresentavam mais sinais clínicos em diferentes períodos conforme é apresentado na Tabela 1. Somente um dos controles foi sacrificado, sendo o outro deixado vivo para observação pareada com os animais experimentais sacrificados posteriormente.

O coração e demais órgãos foram fixados em formalina 10%, incluídos em parafina, cortados com 5 µm de espessura e corados com hematoxilina e eosina (HE). Cortes de coração foram, também, corados com a técnica de Tricrômico de Masson para tecido conjuntivo.

O encéfalo foi seccionado conforme a Figura 1, obtendo-se as seguintes regiões: córtex frontal, núcleos da base, córtex parietal, córtex temporal, tálamo, mesencéfalo, cerebelo, ponte, bulbo e córtex occipital (Figura 2). Posteriormente os cortes foram processados rotineiramente para observação em microscópio ótico.

As lesões histológicas do SNC foram classificadas em escores de 0 a 4, avaliando-se o tamanho da área de espongiose, tamanho dos vacúolos e resposta celular no local. Foi dado grau 0 para as regiões do encéfalo sem lesão e grau 4 para as áreas mais gravemente afetadas.

O coração, no momento da necropsia, foi cortado transversalmente ao seu eixo maior, 2 cm abaixo da inserção das veias pulmonares, evitando-se o local das válvulas átrio-ventriculares. Após fixado, foram coletados fragmentos do ventrículo esquerdo, ventrículo direito e septo interventricular para análise histopatológica.

As lesões cardíacas foram avaliadas levando-se em consideração alterações nucleares e presença de fibrose e de necrose, sendo atribuídos diferentes graus de lesão que variaram de zero, quando não havia lesão, até grau 3, quando os parâmetros avaliados eram mais acentuados.

As lesões histológicas observadas no miocárdio dos ovinos experimentais foram classificadas em graus de 0 a 3 de acordo com os seguintes critérios: grau 1 – presença multifocal de grupos de fibras com

discreta vacuolização do citoplasma, aumento de celularidade entre os feixes de fibras e alterações nucleares caracterizadas por aumento do tamanho e presença de vacúolos no citoplasma; grau 2 – múltiplos focos de vacuolização e ruptura de feixes de fibras musculares que apresentavam palidez do citoplasma, presença de fibras necróticas caracterizadas por eosinofilia do citoplasma e picnose nuclear distribuídas entre as áreas de cardiomiócitos vacuolizados e discreta proliferação de fibroblastos entre os feixes de fibras; e grau 3 – lesões similares ao grau 2, porém em maior extensão e com presença de um maior número de fibras necróticas.

**TABELA 1.** Intoxicação experimental por *Ateleia glazioviana* e *Tetrapteryx multiglandulosa*: identificação dos animais experimentais, doses total e diária, número de administrações e período experimental

| Ovino<br>Nº | Planta             | Dose<br>diária<br>(g/kg) | Número de<br>administrações | Dose total<br>administrada<br>(g/kg) | Período<br>experimental <sup>1</sup><br>(dias) |
|-------------|--------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------|
| 1           | At g.              | 10                       | 06                          | 60                                   | 1                                              |
| 2           | At g.              | 10                       | 06                          | 60                                   | 5                                              |
| 3           | At g.              | 10                       | 06                          | 60                                   | 10                                             |
| 4           | At g.              | 10                       | 60                          | 60                                   | 15                                             |
| 5           | At g.              | 10                       | 08                          | 80                                   | 1                                              |
| 6           | At g.              | 10                       | 08                          | 80                                   | 15                                             |
| 7           | At g.              | 10                       | 08                          | 80                                   | 30                                             |
| 8           | At g.              | 10                       | 08                          | 80                                   | 60                                             |
| 9           | Te m. <sup>1</sup> | 10                       | 11                          | 110                                  | 1                                              |
| 10          | Te m.              | 10                       | 11                          | 110                                  | 25                                             |
| 11          | Te m.              | 10                       | 11                          | 110                                  | 75                                             |
| 12          | Te m.              | 10                       | 11                          | 110                                  | 150                                            |

At g. - *Ateleia glazioviana*; Te m. – *Tetrapteryx multiglandulosa* seca em estufa

<sup>1</sup> O período experimental correspondeu ao intervalo entre o fim da administração da planta e a data do sacrifício dos animais.

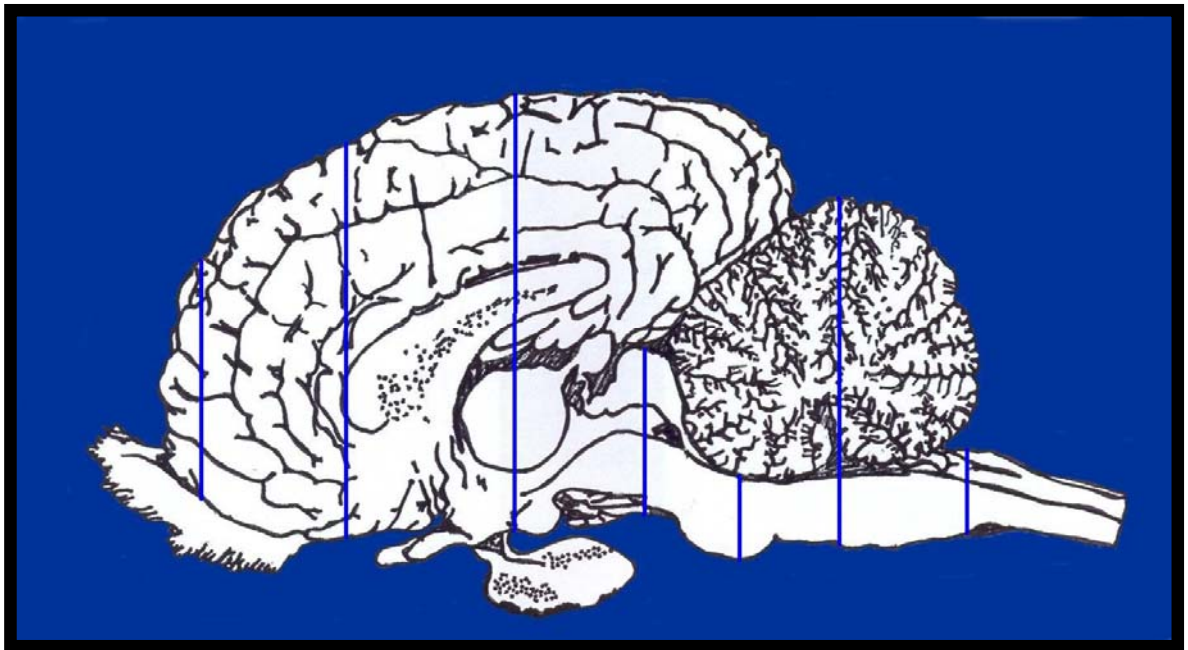


Figura 1. Locais de realização dos cortes no encéfalo dos ovinos para obtenção das regiões anatômicas estudadas.

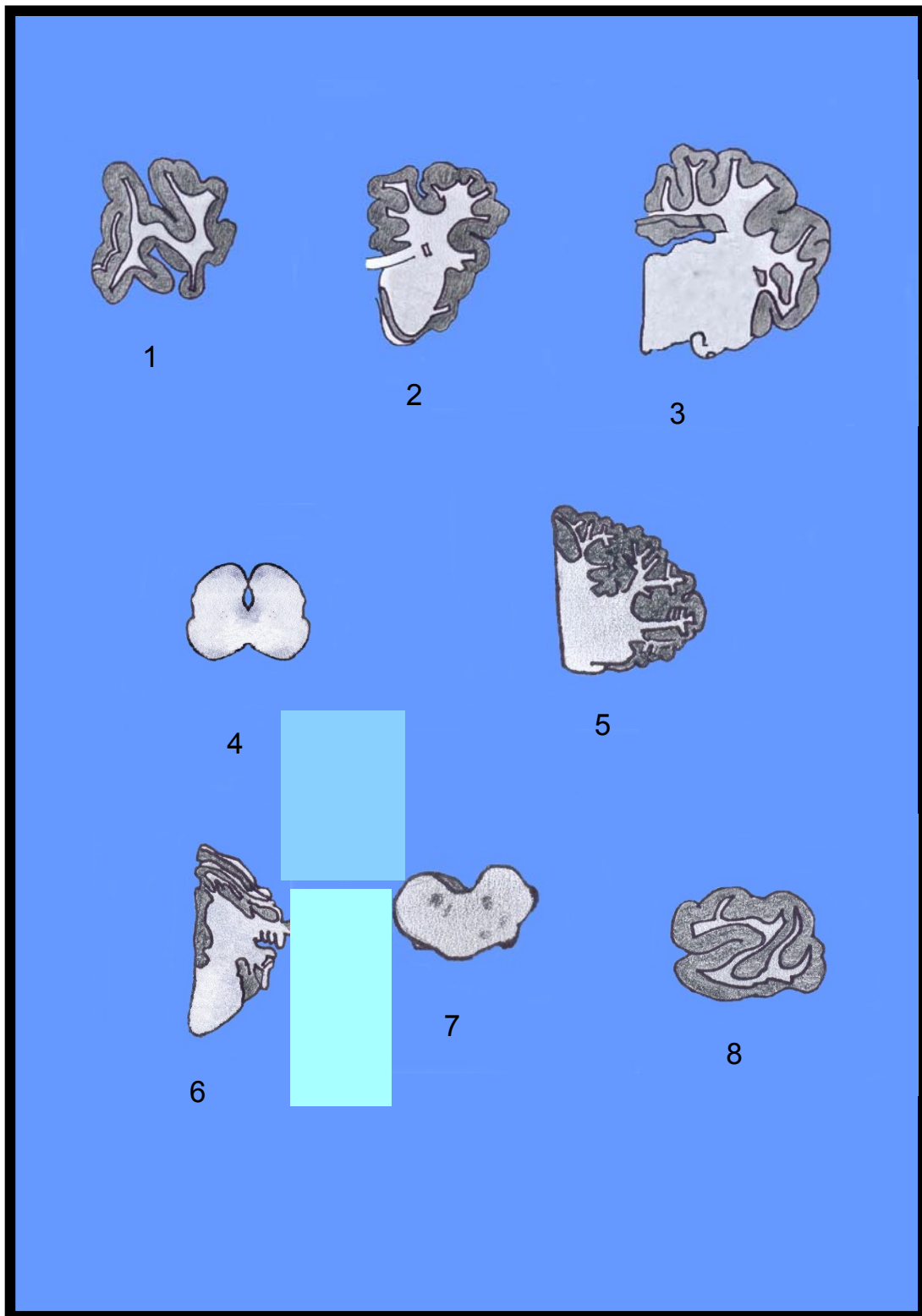


Figura 2. Regiões anatômicas do encéfalo dos ovinos estudadas histologicamente: 1 – córtex frontal; 2 – núcleos da base; 3 – córtex parietal, córtex temporal, tálamo; 4 – mesencéfalo; 5 – cerebelo; 6 – ponte; 7 – bulbo; 8 – córtex occipital.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Sinais clínicos

Os primeiros sinais clínicos apresentados pelos animais que ingeriram *A. glazioviana* colhida no outono (ovinos nºs 1, 2, 3 e 4) ocorreram quatro dias após o início do experimento 1 e caracterizaram-se, inicialmente por prostração. Esses sinais agravaram-se e a administração da planta foi suspensa no sexto dia quando o total ingerido alcançou 60 g/kg de peso vivo. O ovino nº 1 apresentou diminuição da frequência dos movimentos ruminais e debilidade e no quinto dia mostrou incoordenação motora e cruzava os membros posteriores quando em estação (Figura 3). No sexto dia pressionava a cabeça na baia (Figura 4). No quinto dia os animais nºs 2 e 3 apresentaram prostração e decúbito prolongado. Os ovinos do experimento 2 (ovinos nºs 5, 6, 7 e 8), que receberam *A. glazioviana* colhida na primavera apresentaram prostração à partir do quarto dia, mas as alterações na marcha só se tornaram clinicamente evidentes no oitavo dia. Neste dia foi finalizada a administração, quando os animais tinham ingerido 80g/kg/pv. Os ovinos nº 1 e nº 5 foram sacrificados logo após o final da ingestão da planta e apresentavam os mesmos sinais neurológicos descritos acima.

Os animais do experimento 3 (ovinos nºs 9, 10, 11 e 12), intoxicados com *Tetrapteryx multiglandulosa* apresentaram discretos sinais de depressão e incoordenação no quarto dia, que agravaram-se no decorrer do experimento (Figura 5) e a administração da planta foi suspensa no 11º dia quando os animais haviam ingerido 110g/kg de peso vivo. Na Tabela 2 são apresentados os sinais clínicos neurológicos observados nos animais experimentais.

**TABELA 2.** Sinais clínicos neurológicos apresentados pelos animais experimentais intoxicados com *Ateleia glazioviana* e *Tetrapteryx multiglandulosa*

| Nº dos ovinos | Sinais neurológicos                                      |
|---------------|----------------------------------------------------------|
| 1             | Apatia, incoordenação e pressão da cabeça contra a baia. |
| 2             | Apatia                                                   |
| 3             | Apatia, incoordenação e relutância em levantar.          |
| 4             | Apatia                                                   |
| 5             | Apatia, incoordenação e relutância em levantar.          |
| 6             | Apatia e incoordenação                                   |
| 7             | Apatia e incoordenação                                   |
| 8             | Apatia e incoordenação                                   |
| 9             | Apatia e incoordenação                                   |
| 10            | Apatia                                                   |
| 11            | Apatia                                                   |
| 12            | Apatia                                                   |

Os sinais neurológicos regrediram em todos os ovinos intoxicados por *A. glazioviana* e *T. multiglandulosa* aproximadamente em 3-4 dias após a suspensão da administração das plantas.

#### 4.2. Patologia macroscópica



Na necropsia não foram observadas lesões macroscópicas nos animais experimentais e controles.

### **4.3 Patologia microscópica**

#### **4.3.1. Lesões neurológicas**

As lesões histológicas nos animais intoxicados por *A. glazioviana* e *T. multiglandulosa* caracterizaram-se por vacuolização da substância branca do encéfalo, que no cérebro localizavam-se principalmente na substância branca subcortical (Figura 6). As diferentes regiões do encéfalo estudadas e a presença ou não de lesões em cada ovino são apresentados na Tabela 3.

A intensidade das lesões no encéfalo nos animais intoxicados por *A. glazioviana* e *T. multiglandulosa* foi menor naqueles animais em que o período entre o final da ingestão da planta e o sacrifício foi maior com exceção do ovino nº 2 que foi sacrificado 6 dias antes do ovino nº 3 e não apresentou lesões no SNC (Figuras 7, 8 e 9). O mesencéfalo foi a região do SNC mais gravemente afetada pela lesão de espongiose (Figura 10). O grau das lesões de espongiose em cada região do sistema nervoso central estudada é apresentado nas Figuras 11, 12 e 13. O ovino nº 9 apresentou o grau de lesão maior entre todos os ovinos intoxicados (Figura 9).

Nos animais intoxicados com *A. glazioviana*, tanto no outono quanto na primavera as lesões neurológicas encontradas foram morfologicamente idênticas àsquelas dos animais intoxicados com *T. multiglandulosa*.

#### **4.3.2. Lesões cardíacas**

As lesões cardíacas nos ovinos do experimento 1, intoxicados por *A. glazioviana*, colhida no outono, foram mais evidentes nos animais cujo período entre o final da administração da planta e o sacrifício foi maior e se caracterizavam por múltiplos focos de cardiomiócitos com eosinofilia

citoplasmática e vacuolização, aumento do tamanho nuclear, necrose de algumas fibras, moderada fibrose e escasso infiltrado de macrófagos (Figuras 14 e 15). Nos animais n<sup>os</sup> 2, 3 e 4 essas lesões foram mais significativas (Figura 16).

Nos ovinos do experimento 3, intoxicados com *T. multiglandulosa*, as lesões foram mais evidentes nos animais n<sup>os</sup> 9 e 10 (Figura 17) que histologicamente apresentaram vacuolização de cardiomiócitos, necrose, discreto infiltrado inflamatório de macrófagos, alterações nucleares, e fibrose discreta.

A técnica de histoquímica de tricrômico de Masson revelou discreta proliferação de tecido conjuntivo entre as fibras cardíacas em todos os graus de lesão observados (Figuras 18 e 19).

Os ovinos do experimento 2, intoxicados com *A. glazioviana* colhida na primavera não apresentaram lesões cardíacas.

Na Tabela 4 são apresentados os dados relativos à presença de lesões no sistema nervoso central e miocárdio de cada ovino experimental.

**TABELA 3.** Regiões do sistema nervoso central afetadas por espongiose nos ovinos intoxicados por *Ateleia glazioviana* e *Tetrapteryx multiglandulosa*.

| Animal | C F | N B | T A | C P | C T | C O | M E | P O | C E | B O |
|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1      | -   | -   | ●   | ●   | -   | -   | ●   | ●   | ●   | ●   |
| 2      | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   |
| 3      | -   | -   | -   | -   | -   | -   | ●   | ●   | -   | -   |
| 4      | -   | -   | -   | -   | -   | -   | ●   | -   | -   | -   |
| 5      | -   | -   | -   | -   | -   | -   | ●   | ●   | -   | ●   |
| 6      | -   | -   | ●   | -   | -   | -   | ●   | ●   | -   | ●   |
| 7      | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | ●   | -   | -   |
| 8      | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   |
| 9      | ●   | ●   | ●   | ●   | ●   | ●   | ●   | ●   | ●   | ●   |
| 10     | ●   | ●   | ●   | ●   | ●   | ●   | ●   | ●   | ●   | ●   |
| 11     | ●   | ●   | ●   | -   | ●   | ●   | ●   | ●   | -   | -   |
| 12     | -   | -   | ●   | ●   | -   | -   | ●   | ●   | -   | -   |

CF – córtex frontal; NB – núcleos da base; TA – tálamo; CP – córtex parietal; CT – córtex temporal; CO – córtex occipital; ME – mesencéfalo; PO – ponte; CE – cerebelo; BO – bulbo.

● Presença de vacuolização

- Sem lesão

**TABELA 4.** Dose total administrada, período experimental e lesões cardíacas e neurológicas nos ovinos intoxicados por *Ateleia glazioviana* e *Tetrapteryx multiglandulosa*.

| Ovino Nº | Planta | Dose total administrada (g/kg) | Período experimental <sup>1</sup> (dias) | Lesões cardíacas | Lesões no S.N.C. |
|----------|--------|--------------------------------|------------------------------------------|------------------|------------------|
| 1        | At g.  | 60                             | 0                                        | ■                | ■                |
| 2        | At g.  | 60                             | 5                                        | ■                | ■                |
| 3        | At g.  | 60                             | 10                                       | ■                | ■                |
| 4        | At g.  | 60                             | 15                                       | ■                | ■                |
| 5        | At g.  | 80                             | 0                                        | ■                | ■                |
| 6        | At g.  | 80                             | 15                                       | ■                | ■                |
| 7        | At g.  | 80                             | 30                                       | ■                | ■                |
| 8        | At g.  | 80                             | 60                                       | ■                | ■                |
| 9        | Te m.  | 110                            | 0                                        | ■                | ■                |
| 10       | Te m.  | 110                            | 25                                       | ■                | ■                |
| 11       | Te m.  | 110                            | 75                                       | ■                | ■                |
| 12       | Te m.  | 110                            | 150                                      | ■                | ■                |

At g. - *Ateleia glazioviana*; Te m. – *Tetrapteryx multiglandulosa* seca em estufa

<sup>1</sup> O período experimental correspondeu ao intervalo entre o fim da administração da planta e a data do sacrifício dos animais.

■ Presença de lesão.

■ Ausência de lesão.



Figura 3. Intoxicação por *A. glazioviana*: ovino nº 1 apresentando incoordenação motora, evidenciada pelo cruzamento dos membros posteriores.



Figura 4. Intoxicação por *A. glazioviana*: ovino nº 1 com agravamento dos sinais clínicos neurológicos, caracterizado pelo pressionamento da cabeça contra a parede.



Figura 5. Intoxicação por *A. glazioviana*: ovino nº 5 demonstrando prostração acentuada, evidenciada pelo apoio da cabeça no chão.

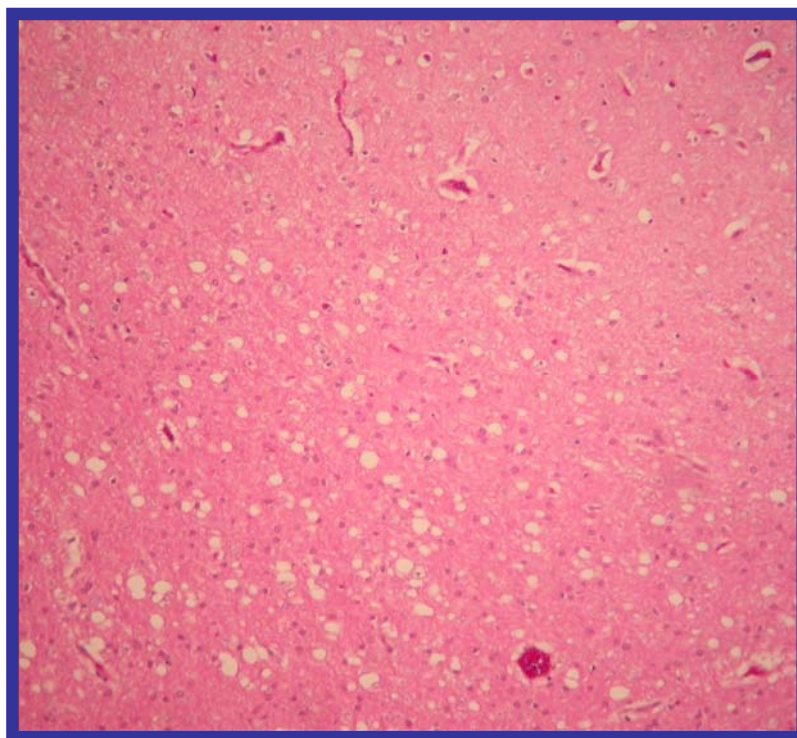


Figura 6. Intoxicação por *T. multiglandulosa*: corte histológico do encéfalo do ovino nº 11 demonstrando vacuolização da substância branca subcortical do córtex occipital (HE x10).



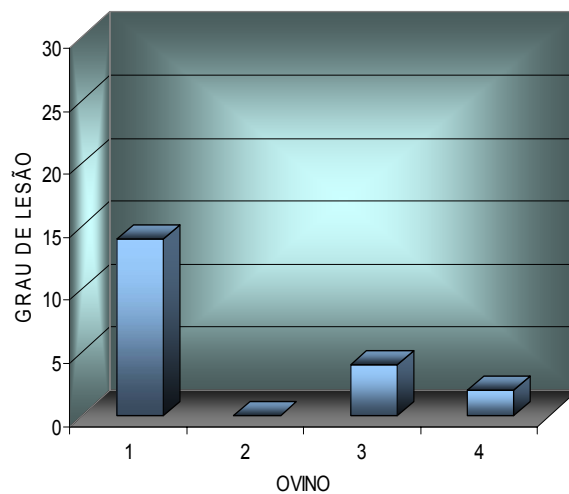


Figura 7. Gráfico demonstrando os graus de lesão de espongiose no encéfalo de cordeiros intoxicados com *Ateleia glazioviana* colhida no outono.

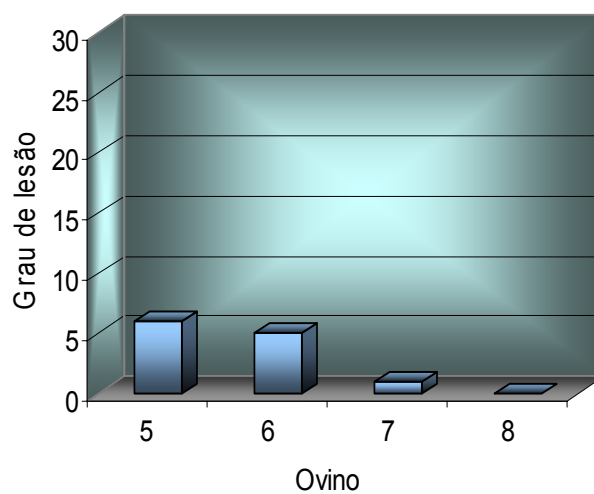


Figura 8. Gráfico demonstrando os graus de espongiose no encéfalo de cordeiros intoxicados com *Ateleia glazioviana* colhida na primavera.

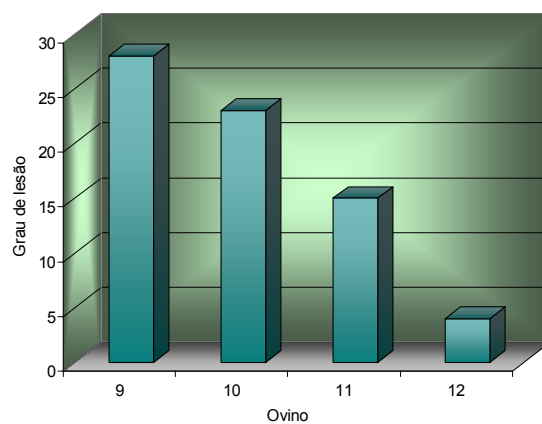


Figura 9. Gráfico demonstrando os graus de espongiose no encéfalo de cordeiros intoxicados com *Tetraapterys multiglandulosa*.

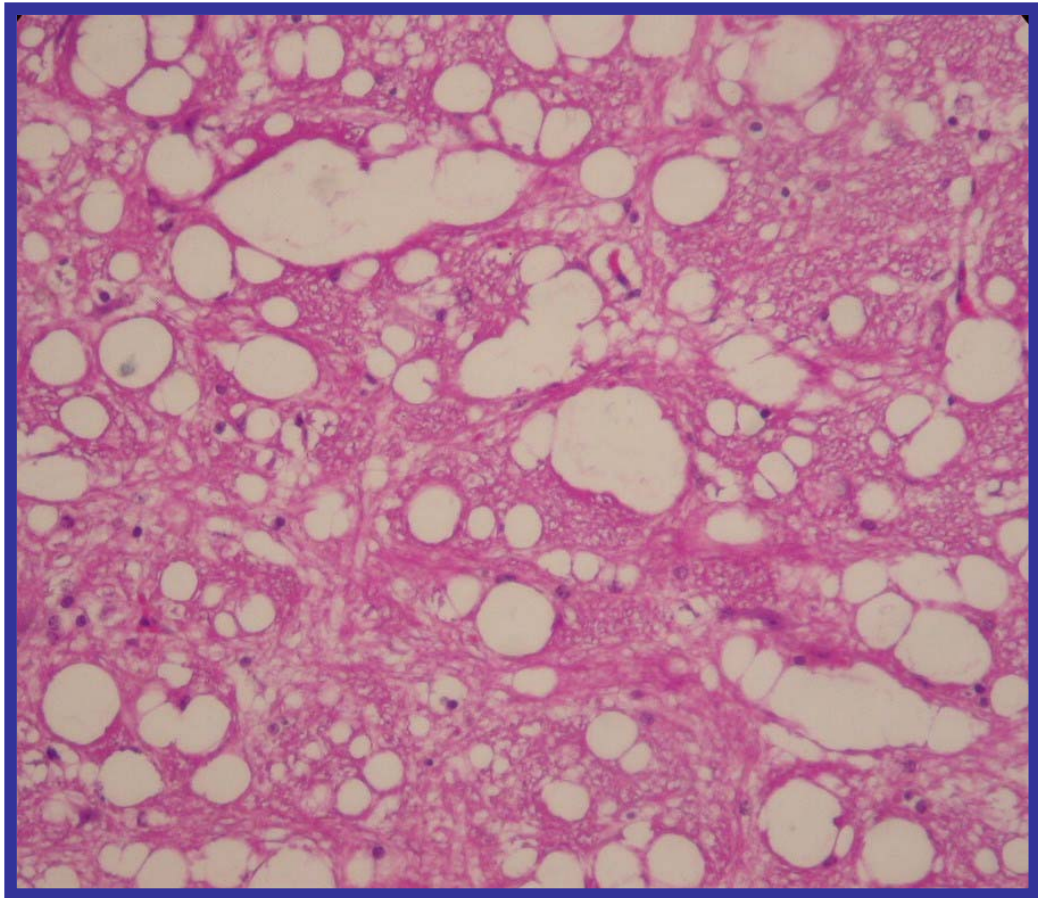


Figura 10. Intoxicação por *T. multiglandulosa*: corte histológico do encéfalo do ovino nº 12 demonstrando vacuolização da substância branca do mesencéfalo, caracterizando uma lesão de grau 3 (HE x40).



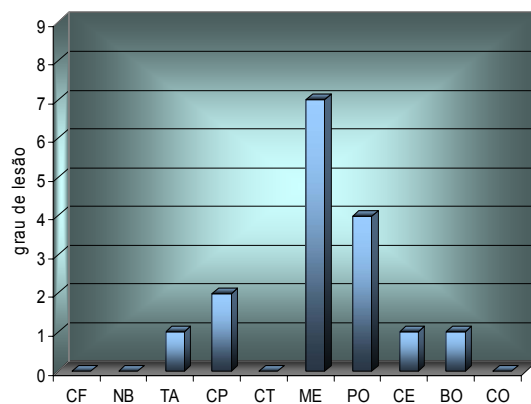


Figura 11. Gráfico demonstrando os graus de espongiose em cada região anatômica do sistema nervoso central dos animais intoxicados com *Ateleia glazioviana* colhida no outono.

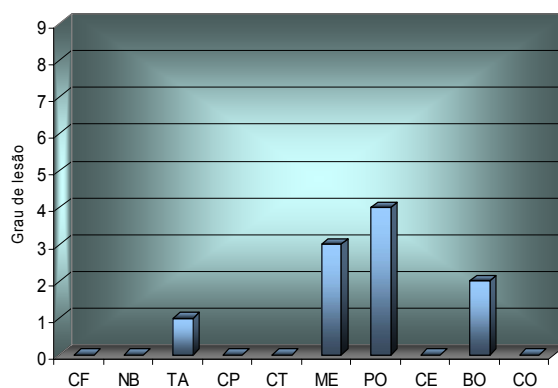


Figura 12. Gráfico demonstrando os graus de espongiose em cada região anatômica do sistema nervoso central dos animais intoxicados com *Ateleia glazioviana* colhida na primavera.

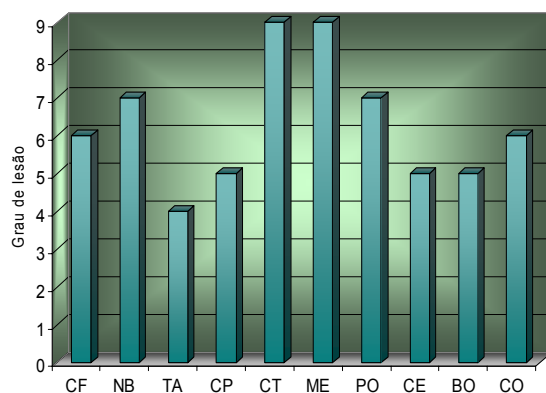


Figura 13. Gráfico demonstrando os graus de espongiose em cada região anatômica do sistema nervoso central dos animais intoxicados *Tetrapterys multiglandulosa*.

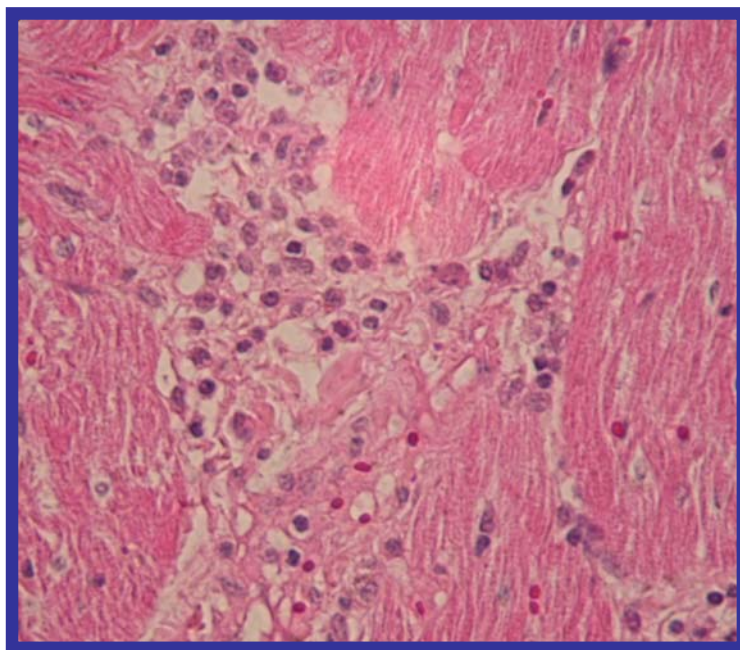


Figura 14. Intoxicação por *T. multiglandulosa*: corte histológico do ventrículo esquerdo do ovino nº 12 apresentando grau 1 de lesão. Observa-se grupos de fibras com discreta vacuolização do citoplasma, aumento da celularidade entre os feixes de fibras e alterações nucleares caracterizadas por aumento do tamanho e presença de vacúolos no seu interior (HE x 40).

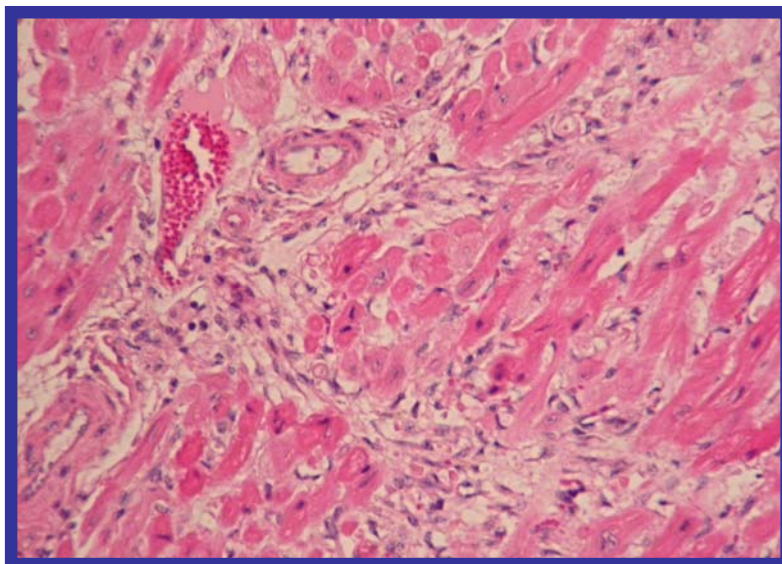


Figura 15. Intoxicação por *A. glazioviana*: corte histológico do ventrículo esquerdo do ovino nº 2 apresentando grau 2 de lesão. Observa-se ruptura de feixes de fibras musculares apresentando palidez do citoplasma; presença de fibras necróticas caracterizadas por eosinofilia do citoplasma e picnose nuclear; discreta proliferação de fibroblastos entre os feixes de fibras (HE x 40).

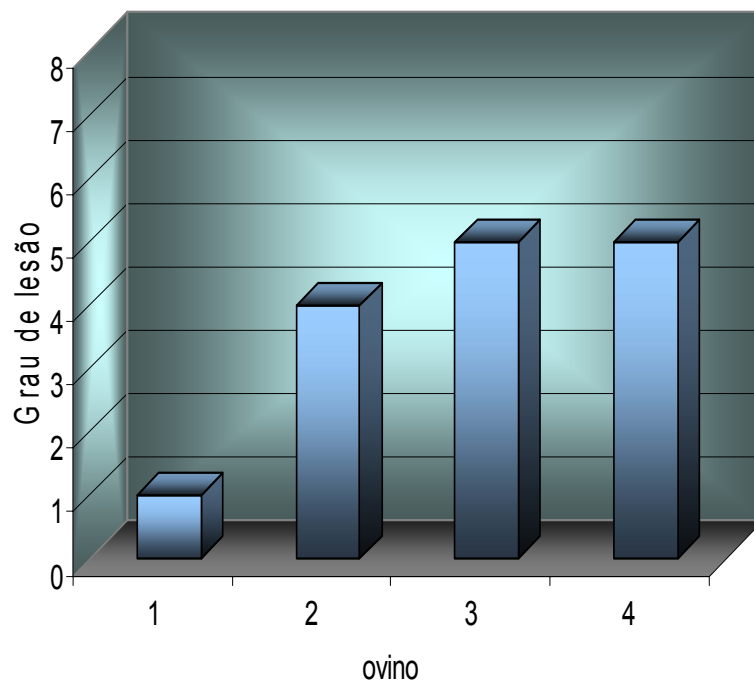


Figura 16. Gráfico demonstrando as diferenças entre os graus das lesões cardíacas apresentadas pelos animais intoxicados por *Ateleia glazioviana* colhida no outono.

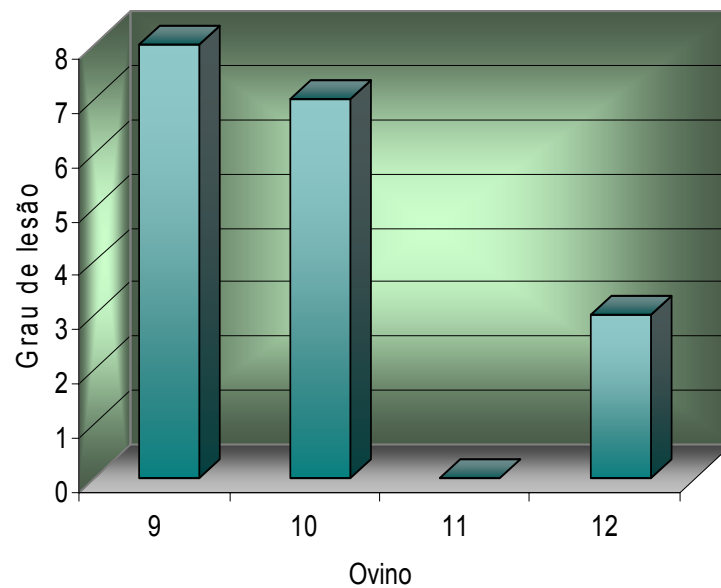


Figura 17. Gráfico demonstrando os graus de lesão cardíaca apresentados pelos animais intoxicados por *Tetrapteryx multiglandulosa*.

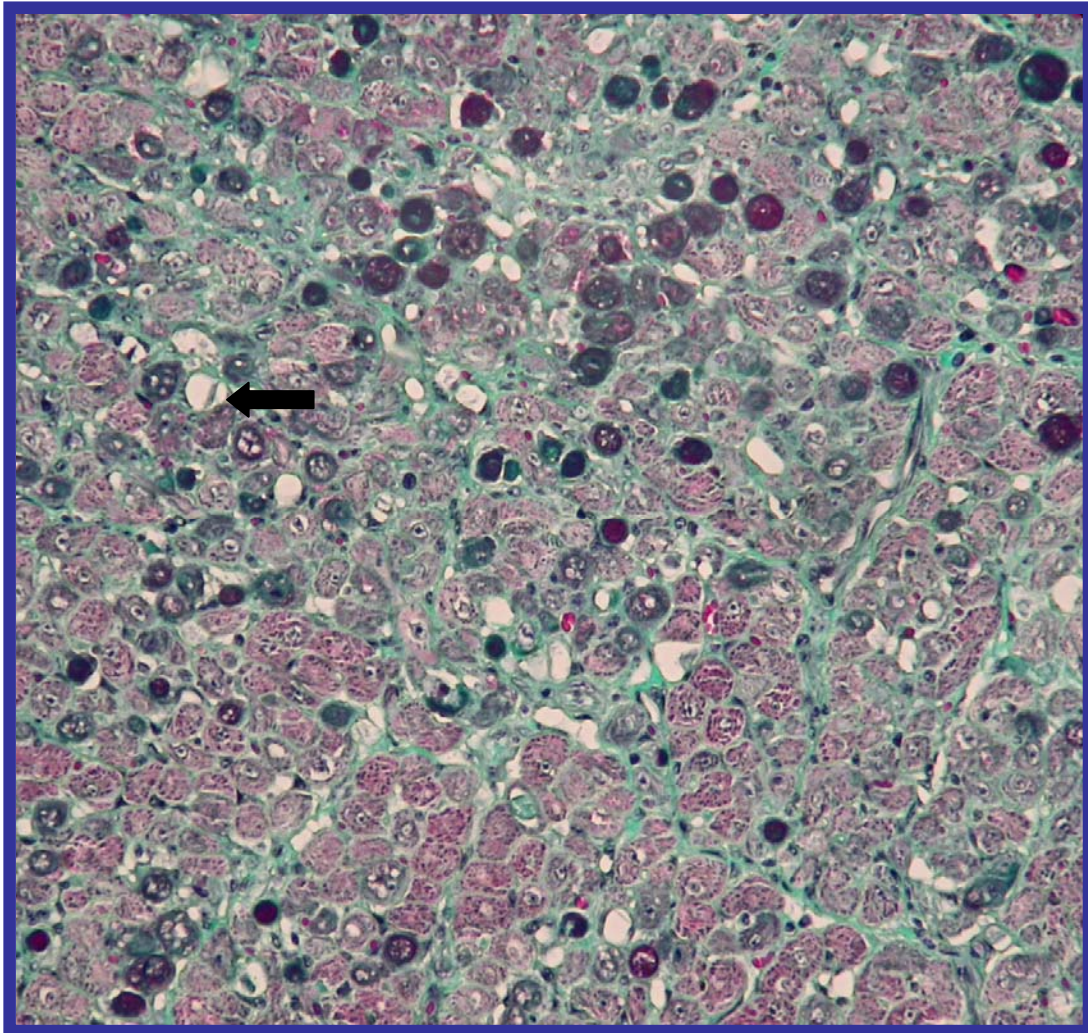


Figura 18. Intoxicação por *T. multiglandulosa*: corte histológico do ventrículo esquerdo do ovino nº 12 apresentando grau 3 de lesão. Observa-se necrose focular desaparecimento de cardiomiócitos (seta) e proliferação de fibroblastos entre os feixes de fibras. Tricrômico de Masson (x 40).

## 5 DISCUSSÃO

Os resultados do presente experimento demonstraram que doses de 60g e 80g/kg/pv de *A.glazioviana* colhida no outono e na primavera, respectivamente, e administradas em doses diárias de 10g/kg causam sinais clínicos e lesões no sistema nervoso central dos animais intoxicados. Os resultados do experimento 1 e 2 demonstraram que as lesões cardíacas foram reproduzidas somente com a planta colhida no outono. Isto sugere que a planta é mais tóxica no outono do que na primavera o que concorda com observações epidemiológicas realizadas anteriormente em casos espontâneos da intoxicação (GAVA et al., 2001).

Experimentos anteriores demonstraram que doses diárias entre 5 e 15 g/kg/pv reproduziram o quadro clínico, com sinais neurológicos e cardíacos com doses totais de 125 e 375 g/kg/pv de *A. glazioviana* (STIGGER et al., 2001). No presente estudo, com doses totais de 60 e 80g/kg/pv foram reproduzidos apenas os sinais clínicos neurológicos da intoxicação. Apatia, depressão, pressão da cabeça contra objetos, instabilidade dos membros posteriores e andar cambaleante são mencionados invariavelmente como os primeiros sinais clínicos apresentados pelos animais intoxicados em diversos trabalhos de reprodução experimental destas intoxicações (STIGGER et al., 2001; RAFFI, 2004). Do mesmo modo, os ovinos intoxicados com *T. multiglandulosa* apresentaram somente sinais neurológicos com a dose de 110g/kg/pv de planta seca, administrados em doses diárias de 10g/kg.

Sinais clínicos cardíacos e lesões macroscópicas no miocárdio não foram observadas nos ovinos deste experimento com doses de *A. glazioviana*



de 60 e 80g/kg/pv ou com dose de 110 g/kg de *T. multiglandulosa*. Em outros trabalhos experimentais em ovinos com *A. glazioviana* lesões macroscópicas são relatadas somente com doses totais iguais ou superiores a 125g/kg de peso vivo (STIGGER et al., 2001; RAFFI, 2004). Na intoxicação por *T. multiglandulosa* lesões macroscópicas no miocárdio foram observadas em animais que receberam 180g/kg de peso vivo (RIET-CORREA et al., 2005).

Microscopicamente lesões cardíacas e neurológicas foram reproduzidas com *A. glazioviana* na dose de 60g/kg/pv, colhida no outono e com *T. multiglandulosa* na dose de 110g/kg/pv. No experimento realizado com *A. glazioviana*, na dose de 80g/kg/pv, colhida na primavera, não foram observadas lesões cardíacas. Tem sido demonstrado que *A. glazioviana* aparentemente não causa lesões cardíacas quando administrada em duas ou três doses até completar as 60g/kg/pv, porém leva a essa lesão quando a dose diária é menor e administrada por mais tempo. Em trabalhos de reprodução experimental com *A. glazioviana* foi observado que de sete ovinos que receberam dose total de 60g/kg/pv, fracionadas em duas ou três doses, lesões neurológicas foram observadas em cinco animais, porém as lesões cardíacas estavam presentes em apenas um ovino que recebeu a planta em dose diária de 10g/kg/pv por 6 dias (RAFFI, 2004).

Riet-Correa et al. (2005) sugerem em seus experimentos que *T. multiglandulosa* pode causar, dependendo da dose administrada, somente o quadro clínico neurológico. Os mesmos resultados foram obtidos no presente estudo utilizando-se as doses totais de 60 e 80g/kg/pv de *A. glazioviana* e 110g/kg/pv de *T. multiglandulosa*. Foi observado que a dose mínima que provocou sinais neurológicos causou, também, lesões histológicas no miocárdio, apesar de não ter sido observado nenhum sinal clínico relacionado à insuficiência cardíaca congestiva. Lesões cardíacas não foram observadas nos ovinos intoxicados com *A. glazioviana* colhida na primavera.

As lesões histológicas observadas no miocárdio dos animais intoxicados por *A. glazioviana* e *T. multiglandulosa* (experimentos 1 e 3), foram evidentes e caracterizadas por eosinofilia citoplasmática dos cardiomiócitos, vacuolização das miofibras, picnose e aumento do tamanho nuclear, necrose e moderado grau de fibrose. Essas alterações são descritas por STIGGER et al. (2001) como as lesões iniciais na intoxicação por *A. glazioviana*. Estes autores

encontraram, em lesões mais avançadas, o desaparecimento completo do sarcoplasma, proliferação fibroblástica e deposição de colágeno acentuados, além de necrose de grande número de fibras e regeneração incompleta, associada à presença de células gigantes, o que não foi observado no presente estudo. A presença de discreto grau de fibrose em todos os ovinos utilizados no experimento 1 e nos ovinos nº 9, 10 e 12 do experimento 3 parece sugerir que a proliferação de fibroblastos ocorre, também, nos estágios iniciais da lesão.

Riet-Correa et al. (2005) em experimentos com ovinos utilizando *T. multiglandulosa* observaram que animais que ingeriram a planta por 30 dias e foram sacrificados 60, 70 e 80 dias após o início da administração apresentavam lesões mais acentuadas do que os sacrificados no final da administração, sugerindo um período de latência para a atividade do princípio tóxico da planta e progressão das lesões. Este período de latência ocorre em plantas da África, como *Pachystigma pygmaeum*, *P. thamnus*, *P. latifolium*, *Pavetta harborii*, *P. schumanniana*, *Fadogia monticola* e *F. homblei*, que causam uma doença conhecida como “gousiekte”, caracterizada por fibrose e insuficiência cardíaca congestiva ou morte súbita (HUNTER et al., 1972; KELLERMAN et al., 1988; FOURIE et al., 1989). Neste trabalho, a severidade das lesões miocárdicas foi mais acentuadas quanto maior o tempo transcorrido entre o fim da administração de *A. glazioviana* colhida no outono (Experimento 1) e o momento do sacrifício dos ovinos. Os graus de lesão cardíaca se mostraram crescentes demonstrando que, nestas condições, as lesões são mais acentuadas em animais que permanecem mais tempo vivos após a ingestão da planta, o que sugere progressão das lesões. Cabe destacar, no entanto, que a diferença entre estas lesões era pequena e que os graus foram dados, principalmente em função da área do miocárdio afetada. Por outro lado a severidade das lesões nos animais intoxicados com *T. multiglandulosa* (Experimento 3) não teve relação com o tempo transcorrido entre o fim da administração da planta e o sacrifício já que o primeiro ovino sacrificado foi o que apresentou maior grau de lesão. Esses resultados e a ausência de lesões histológicas no miocárdio dos ovinos do Experimento 2, não permitiram comprovar a ocorrência de um período de latência após o final da administração, devido à progressão da lesão cardíaca. É provável que essa

progressão ocorra quando são administradas doses menores das que foram utilizadas neste trabalho, por períodos mais prolongados.

Com relação às lesões neurológicas foi observado que quanto mais tempo transcorreu entre o fim da administração de ambas as plantas e o sacrifício dos animais as lesões eram mais discretas. Outros autores obtiveram resultados diferentes em estudo com *T. multiglandulosa* observando que animais sacrificados após 60 dias do início do experimento apresentavam lesões mais acentuadas no encéfalo do que os sacrificados logo após o término da ingestão da planta (RIET-CORREA et al., 2005). Deve ser considerado, no entanto, que no presente estudo o tempo de administração da planta foi mais curto e a dose maior, o que poderia interferir na ação do princípio ativo da planta. Tem sido demonstrado que essas plantas causam lesões neurológicas com doses altas em curto espaço de tempo e lesões cardíacas quando doses pequenas são administradas por períodos mais longos.

Em estudos com microscopia eletrônica tem sido demonstrado que as lesões do SNC correspondem a edema intramielínico, tanto nas intoxicações por *T. multiglandulosa* como por *A. glazioviana* (RAFFI, 2004; RIET-CORREA et al., 2005). Em trabalhos realizados com bovinos para estudar a intoxicação por *A. glazioviana* foi sugerido que a lesão do encéfalo era reversível (GAVA et al., 2001). No presente estudo, os resultados obtidos sugerem que há reversão das lesões. Tem sido demonstrado que edema intramielínico é uma lesão reversível e que, cessando as causas, pode haver regressão dessa lesão como ocorre em intoxicações por outras plantas como *Stypanandra imbricata* (HUXTABLE et al., 1980), *Helichrysum argyrosphaerum* (VAN DER LUGT et al., 1996); na intoxicação por closantel (ECCO et al., 1999); e na neuromicotoxicose causada pelo fungo *Diplodia maydis* (KELLERMAN et al., 1991).

A distribuição das lesões no encéfalo dos ovinos no presente estudo foram similares às encontradas por outros autores que estudaram o sistema nervoso central de animais intoxicados experimentalmente por estas plantas (STIGGER et al., 2001; RIET-CORREA et al., 2005).

Os resultados obtidos com o presente trabalho sugerem que provavelmente todas as doses causem sinais clínicos e lesões neurológicas,



que regridem após o término da ingestão da planta.

Para elucidar definitivamente se há progressão das lesões cardíacas seriam necessários novos experimentos utilizando-se doses mais baixas por período de tempo maior.

Nas intoxicações por estas plantas podem ser observadas lesões de espongiose no encéfalo sem a presença de lesões cardíacas, o que já foi observado na intoxicação natural em bovinos (GAVA et al., 2001) e em intoxicações experimentais em ovinos (RAFFI, 2004. RIET-CORREA et al., 2005). Assim torna-se importante estabelecer o diagnóstico diferencial com outras enfermidades que causam espongiose no sistema nervoso central, como as intoxicações causadas pela ingestão de plantas que contém alcalóides pirrolizidínicos, como é o caso do *Senecio* spp., *Crotalaria* spp. e *Echium plantagineum* (MÉNDEZ & RIET-CORREA, 2001; ILHA et al., 2001 ), nas quais se observam, além das lesões neurológicas, lesões hepáticas; e intoxicação por closantel (ECCO et al., 1999). Encefalopatias espongiformes transmissíveis causam alterações espongiformes, porém são afetados os neurônios em determinadas regiões do encéfalo, o que permite estabelecer o diagnóstico diferencial.

## 6 CONCLUSÕES

1. Doses de *Ateleia glazioviana* fresca (10 g/kg, por dia durante 6-8 dias) e de *Tetrapteryx multiglandulosa* seca (10g/kg/dia durante 11 dias), causam sinais nervosos reversíveis e não causam insuficiência cardíaca.
2. As lesões cardíacas histológicas produzidas com essas doses das plantas não progridem para causar insuficiência cardíaca.
3. As lesões do sistema nervoso central são reversíveis e os animais se recuperam clinicamente.
4. Fibrose cardíaca é observada nas lesões iniciais causadas por *Ateleia glazioviana* e *Tetrapteryx multiglandulosa*.
5. *Ateleia glazioviana* é menos tóxica na primavera do que no outono.
6. O princípio ativo de *Ateleia glazioviana* e *Tetrapteryx multiglandulosa* nas condições deste experimento não apresenta período de latência entre a ingestão da planta e o início das lesões.

## BIBLIOGRAFIA

- BARROS, C. S. L. ; ILHA, MARCIA REGINA DA SILVA ; BEZERRA JR, PEDRO SOARES ; LANGOHR, I. M. ; KOMMERS, GLAUCIA DENISE . Intoxicação por *Senna occidentalis* (Leguminosae) em bovinos em pastoreio. **Pesq. Vet. Brás.**19(2): 68-70, 1999.
- BARROS, C. S. L. . Intoxicação por antibióticos ionóforos. In: FRANKLIN RIET-CORREA; ANA LUCIA SCHILD; MARIA DEL CARMEM MÉNDEZ; RICARDO ANTONIO AMARAL DE LEMOS. (Org.). **Doenças de ruminantes e eqüinos**. São Paulo, 2001, v. 2, p. 186-191.
- BAIRD J.D., WOJCINSKI Z.W., WISE A.P. & GODKIN M.ANN. Maple syrup urine disease in five hereford calves in Ontario. **Can. Vet. J.** 28(8): 505-511, 1987.
- BORGES A.S., MENDES L.C.N., ANDRADE, A.L., MACHADO G.F. & PEIRO J.R. Optic neuropathy in sheep associated with overdosage of closantel. **Vet. Human Toxicol.** 41(6):378-380, 1999.
- ECCO, R., GAVA , A., GRAÇA, D.L., Intoxicação por closantel em caprinos – relato de caso. In: 9º ENCONTRO NACIONAL DE PATOLOGIA VETERINÁRIA, 1999. Belo Horizonte. **Anais**. Belo Horizonte. Colégio Brasileiro de Patologia Animal, 1999, p.91.
- FOURIE, N.; SCHULTZ, R. A.; PROZESKY, L.; KELLERMAN, T. S.; LABUSCHAGNE L. Clinical pathological changes in gousiekte, a plant-induced cardiotoxicosis of ruminants. **Onderstepoort J. Vet. Res.**, v. 56, p. 73-80, 1989.
- GARCIA Y SANTOS M.C., SCHILD A.L., BARROS S.S., RIET-CORREA F., ELIAS F. & RAMOS A.T.. Lesões perinatais em bovinos na intoxicação experimental por *Ateleia glazioviana* (Leg. Papilionoideae). **Pesq. Vet. Bras.** 24(4):178-184, 2004.

- GAVA, A. & BARROS, C.S.L. Field observations of *Ateleia glazioviana* poisoning in cattle in Southern Brazil. **Vet. Human Toxicol.**, 43 (1): 37-41, 2001.
- GAVA A., BARROS C.S.L., PILATI C., BARROS S.S. & MORI A.M. Intoxicação por *Ateleia glazioviana* (Leg. Papilionoideae) em bovinos. **Pesq. Vet. Bras.** 21(2):49-59, 2001.
- GAVA, D.; REIS, R. N.; ROCHA, T. S.; PASQUALE, E., GAVA, A. Intoxicação natural por *Ateleia glazioviana* em ovinos. In: ENCONTRO NACIONAL DE PATOLOGIA VETERINÁRIA, 9., 2003, Botucatu. **Anais...Botucatu**: [n.s.], p.60, 2003.
- HARPER P.A.W., HEALY P.J. & DENNIS J.A. Maple syrup urine disease as a cause of spongiform encephalopathy in calves. **Vet. Rec.**119:62-65. 1986.
- HUNTER, L. R.; NAUDÉ, T. W.; ADELAAR, T. F.; SMIT, J. D.; CODD, L. E. Ingestion of the plant *Fadogia monticule* Robins as an additional cause of gousiekte in ruminants. **Onderstepoort J. Vet. Res.**, v. 39, n. 1, p. 71-83, 1972.
- HUXTABLE C.R., DORLING P.R. & SLATTER D.H. Myelin edema, optic neuropathy and retinopathy in experimental *Stypandra imbricata* toxicosis, Neuropathol. **Appl. Neurobiol.** 6:221-232, 1980.
- ILHA M.R.S., LORETTI A.P., BARROS S.S. & BARROS C.S.L. Intoxicação espontânea por *Senecio brasiliensis* (Asteraceae) em ovinos no Rio Grande do Sul. **Pesq. Vet. Bras.** 21(3): 123-138, 2001.
- KELLERMAN, T. S.; COETZER, J. A.; NAUDÉ, T. W. Heart. In: **Plant Poisonings and Mycotoxicoses of Livestock in Southern Africa**. Cape Town: University Press, p. 83-130, 1988.
- KELLERMAN T.S., PROZESKY L., SCHULTZ R. ANITRA, RABIE C.J., VAN ARK H., MAARTENS B.P. & LÜBBEN A. Perinatal mortality in lambs of ewes exposed to cutures of *Diplodia maydis* (= *Sternorcapella maydis*) during gestation. **Onderstepoort J. Vet. Res.** 58:297-308, 1991.
- KOESTNER A. & JONES T.C. Sistema nervoso, p.1281-1320. In: Jones T.C. & Hunt R.D., King N.W. (6ªed.) **Patologia Veterinária**. Editora Manole, Barueri, SP, 2000.
- LANGELOH, A., MAIDANA-LEGUIZAMÓN, F. & DALSENER, P. Potencial abortivo e infertilizante de plantas brasileiras contaminantes ocasionais de pastagens de bovinos e outros herbívoros de interesse econômico. **Pesq. Vet. Bras.** 12, p.11-18, 1992.

- LEITE L.G., RIET-CORREA F., MEDEIROS R.M.T., PIACENTI A., ARAGÃO M. & SCHONS S.V. Susceptibilidade de animais de laboratório à intoxicação por *Ateleia glazioviana* (Leg. Papilionoideae). **Pesq. Vet. Bras.** 22(2):73-78, 2002.
- MARONA, H.R.N., LANGELOH, A., SCHENKEL, E.P. Atividade abortiva de *Ateleia glazioviana* (Leg. Papilionoideae). **Pesq. Vet. Bras.**, v. 12, p. 81-83, 1992.
- MELO, M.M., VASCONCELOS, A.C., DANTAS, G.C., SERAKIDES, R., ALZAMORA, FILHO F. Experimental intoxication of pregnant goats with *Tetrapteryx multiglandulosa* A. Juss. (Malpighiaceae). **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, 53 (1): 58-65, 2001.
- MENDEZ M.C., RIET-CORREA F. Intoxicações por plantas e micotoxinas, p.219-300. In: Riet-Correa F., Schild A.L., & Mendez M.C. (ed.2) **Doenças de Ruminantes e Equinos**. Editora Varela, São Paulo, SP, 2001.
- MÉNDEZ M.C., RIET-CORREA F. **Plantas Tóxicas e Micotoxinas**. Editora e Gráfica Universitária, Pelotas, RS, 2000
- MENDES R.E., LUCIOLI J., TRAVERSO S.D., DRIEMEIER D., PESCADOR C.A., SOLACK J.D., CORRER M. & GAVA A. Scrapie em ovinos – relato de caso. **Anais do XII Encontro Nacional de Patologia Veterinária**, Belo Horizonte, p. 12, 2005. (resumo).
- PEIXOTO P.V., LORETTI A.P. & TOKARNIA, C.H. “Doença do peito inchado”, *Tetrapteryx spp.* Poisoning, brisket disease and St. George disease: a comparative study. **Pesq. Vet. Bras.** 15(2/3):43-50, 1995.
- RADOSTITS M.O., GAY C.C., BLOOD D.C. & HINCHCLIFF K.W. Doenças causadas por substâncias inorgânicas e produtos químicos utilizados em fazendas, 1417-1472. In: **Clínica Veterinária – Um Tratado de Doenças dos Bovinos, Ovinos, Suínos, Caprinos e Equinos**, Editora Guanabara, Rio de Janeiro, RJ, 2002.
- RAFFI, M. B. Intoxicação experimental por *Ateleia glazioviana* em ovinos: patogênese e bases morfológicas da falha reprodutiva, da insuficiência cardíaca e dos distúrbios neurológicos. **Tese de Doutorado**, Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária – Área de Patologia Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria, 2004.
- RAFFI M.B., BARROS R.R., BRAGANÇA J.F.M., RECH R.R., OLIVEIRA, F.N. & BARROS C.S.L. The pathogenesis of reproductive failure induced in sheep by the ingestion of *Ateleia glazioviana*. **Vet. Human Toxicol.** (46):233-238, 2004.
- RIET-CORREA G. Intoxicação experimental por *Tetrapteryx multiglandulosa* em ovinos. **Tese de Doutorado**, Curso de Pós-Graduação em Patologia Experimental e comparada, Universidade de São Paulo, 2005.

- RIET-CORREA, G., TERRA, F.F., SCHILD, A.L., RIET-CORREA, F. & BARROS, S.S. Intoxicação experimental por *Tetrapteryx multiglandulosa* (Malpighiaceae) em ovinos. **Pesq. Vet. Bras.** 25 (2):91-96, 2005.
- SCHILD A.L., RAFFI M.B., RIET-CORREA G., BARROS C.S.L. & RIET-CORREA F. Heart failure, abortion and nervous signs in cattle and sheep in Brazil induced by *Ateleia glazioviana* and *Tetrapteryx* spp. **Program and Abstracts of 7 International Symposium of Poisonous Plants**. Logan, Utha, USA. 2005.
- STIGGER A.L., BARROS C.S.L., LANGOHR I.M. & BARROS S.S. Intoxicação experimental por *Ateleia glazioviana* (Leg. Papilionoideae) em ovinos. **Pesq. Vet. Bras.** 21(3): 98-108, 2001.
- STOLF, L.; GAVA, A.; VARASCHIN, M. S.; NEVES, D. S.; MONDADORI, A. J.; SCOLARI, L.S. Aborto em bovinos causado pela ingestão de *Ateleia glazioviana* (Leg. Papilionoideae). **Pesq. Vet. Bras.**, v. 14, p. 15-18, 1994.
- SUMMERS B.A., CUMMINGS J.F. & LAHUNTA A. **Veterinary Neuropathology**. Mosby-Year Book, St. Louis, Missouri, 1995.
- SURENDRAN S., CAMPBELL G.A., TYRING S.K. & MATALON R. Aspartatocylase gene knockout results in severe vacuolation in the white matter and gray matter of the spinal cord in the mouse. **Neurobi. dis.** 18(2):385-389, 2005.
- TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P. V. **Plantas tóxicas do Brasil**. Rio de Janeiro: Helianthus, p. 287, 2000.
- TOKARNIA C.H., PEIXOTO P.V., DÖBEREINER J., CONSORTE L.B. & GAVA A. *Tetrapteryx* spp (Malpighiaceae), a causa de mortandades em bovinos caracterizadas por alterações cardíacas. **Pesq. Vet. Bras.** 9(1/2):23-44, 1989.
- VAN DER LUGT J.J., OLIVIER J. & JORDAAN P. Status spongiosus, optic neuropathy, and retinal degeneration in *Helichrysum argyrosphaerum* poisoning in sheep and goat. **Vet. Pathol.** 33:495-502, 1996.
- VIDAL E., MONTOLIU P., AÑOR S., SISÓ S., FERRER I. & PUMAROLA M. A novel spongiform degeneration of the gray matter in the brain of a kitten. **J. Comp. Pathol.** 131:98-103, 2004.
- WELLS G.A.H. & WILESMITH J.W. The neuropathology and epidemiology of bovine spongiform encephalopathy. **Brain Pathol.** 5:91-103, 1995.
- WOUTERS A.T.B., WOUTERS F. & BARROS C.S.L. Intoxicação experimental por narasina em bovinos. **Pesq. Vet. Bras.** 17(2):82-88, 1997.