

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS-PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

MONOGRAFIA

Aspectos Clínicos e Epidemiológicos da Intoxicação por *Crotalaria retusa*
(Fabaceae) em Equinos Atendidos no Hospital Veterinário da UFCG

Getúlio Luiz Camboim de Oliveira

2008



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS-PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

MONOGRAFIA

Aspectos Clínicos e Epidemiológicos da Intoxicação por *Crotalaria retusa*
(Fabaceae) em Eqüinos: Relato de Caso

Getúlio Luiz Camboim de Oliveira
Graduando

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Verônica Medeiros da Trindade Nobre

Patos
Setembro de 2008

FICHA CATALOGADA NA BIBLIOTECA SETORIAL DO
CAMPUS DE PATOS - UFCG

O48A
2008

Oliveira, Getúlio Luiz Camboim de

Aspectos Clínicos e Epidemiológicos da Intoxicação por *Crotalaria retusa* (Fabacea) em Equinos Atendidos na Hospital Veterinário da UFCG./Getúlio Luiz Camboim de Oliveira.- Patos-CSTR/UFCG. 2008.

Incluir bibliografia

Orientador: Verônica Medeiros da Trindade Nobre
Monografia (Graduação em Medicina Veterinária). Centro de Saúde e Tecnologia Rural, Universidade Federal de Campina Grande.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAUDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS-PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

Getúlio Luiz Camboim de Oliveira
Graduando

Monografia submetida ao Curso de Medicina Veterinária como requisito parcial para obtenção do grau de Médico Veterinário.

ENTREGUE EM/...../.....

MÉDIA: _____

BANCA EXAMINADORA:

Prof.^a. Dr.^a. Verônica Medeiros da Trindade Nobre
ORIENTADOR

Nota

Prof. Dr. Sérgio Ricardo de Melo e Silva
EXAMINADOR I

Nota

Prof.^a. Dr.^a. Sara Vilar Dantas Simões
EXAMINADOR II

Nota

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAUDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS-PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

Getúlio Luiz Camboim de Oliveira
Graduando

Monografia submetida ao Curso de Medicina Veterinária como requisito parcial para
obtenção do grau de Médico Veterinário.

APROVADO EM/...../.....

EXAMINADORES:

Prof^ª. Dr^ª. Verônica Medeiros da Trindade Nobre

Profa. Dra. Sara Vilar Dantas Simões

Prof. Dr. Sérgio Ricardo de Melo e Silva

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Luiz Alves de Oliveira e Iolanda Camboim de Oliveira, e a minha irmã, Sara Camboim, dedico este trabalho, pelo amor, apoio e a confiança em mim confiados, que me ajudaram a vencer todas as dificuldades, e me fizeram crescer em todas as conquistas alcançadas ao longo destes anos de estudo e aprendizado.

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo dom da vida e pelas bênçãos sobre mim derramadas, que me permitiram concluir uma etapa tão importante em minha vida;

Aos meus Pais, Luiz e Iolanda, pelos ensinamentos, o exemplo de vida e fé, por suas orações, sua dedicação, renúncia e todo seu amor;

A minha irmã, Sara, por ser mais que uma irmã, ser minha amiga, companheira, conselheira, pelo amor que me destes, e acima de tudo por sempre está disposta a me ajudar;

A toda minha família: avós, tios e tias, primos e primas, que sempre me incentivam a lutar pelos meus ideais;

A Professora Doutora Verônica de Medeiro da Trindade Nobre , pela orientação, ensinamentos, paciência, apoio, e principalmente, pela amizade e confiança;

Aos amigos da turma: José Andrey, Carlos Átila, Flávio Barbosa, Janaira Leite, Rodrigo Palmeira, Aécio Gustavo, Gustavo Solano, e aos demais colegas, pelos momentos de companheirismo e alegria, que consolidaram fraternas amizades;

A todos os mestres da Medicina Veterinária, pelos conhecimentos repassados e por todo carinho que recebi, o que os tornou um exemplo a ser seguido.

A todos os funcionários da UFCG/Campus de Patos, pela contribuição dada para minha formação.

A minha namorada Bianca Maria Silva do Nascimento, que muito me ajudou durante a produção deste trabalho.

A toda **“Mininada da veterinária”**,

Enfim, aos animais, que são o principal motivo da minha escolha profissional.

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE TABELAS	09
LISTA DE FIGURAS	10
RESUMO	11
ABSTRACT	12
1. INTODUÇÃO	13
2. REVISÃO DE LITERATURA	15
3. MATERIAL E MÉTODOS	25
4. RESULTADOS	26
5. DISCUSSÃO.	30
6. CONCLUSÃO	32
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

LISTA DE QUADRO

Quadro 01- Levantamento dos casos de intoxicação por *Crotalaria retusa* em eqüinos na Clínica de Grandes Animais do Hospital Veterinário no período de 2004 a 2007.....pág. 26

LISTA DE TABELAS

Tabela 02- Número de eqüinos atendidos no Hospital Veterinário da UFCG no período de 2004 a 2007 e casuística da intoxicação por *Crotalaria retusa*..... pág. 28

LISTA DE FIGURAS

- Figura 01 - – *Crotalaria retusa*. Foto tirada no município de São José do Bonfim (Cortesia do professor Franklin Riet-Correa)..... pág. 16
- Figura 02- Vagem madura da *Crotalaria retusa*. Foto tirada no município de São José do Bonfim (Cortesia do professor Franklin Riet-Correa)..... pág. 17
- Figura 03- Equino com fotossensibilização (Cortesia do professor Franklin Riet-Correa)..... pág. 21
- Figura 04 - Equino com intoxicação por *Crotalaria retusa*. HV/ UFCG (Foto de arquivo pessoal)..... pág. 25
- Figura 05- Fígado com áreas vermelho-escuro entremeadas de áreas esbranquiçadas devido intoxicação por *Crotalaria retusa* (Arquivo do Laboratório de Patologia Animal HV/UFCG)..... pág. 27
- Figura 06 – Corte histológico de fígado com lesões causadas por intoxicação por *Crotalaria retusa* (Arquivo do Laboratório de Patologia Animal HV/UFCG)..... pág. 28

RESUMO

OLIVEIRA, GETÚLIO LUIZ CAMBOIM. Aspectos Clínicos e Epidemiológicos da intoxicação por *Crotalaria retusa* em eqüinos (Relato de caso). Trabalho de Conclusão de Curso – Monografia (Curso de Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Campina Grande, Patos/Brasil, 2008.p.37.

No semi-árido nordestino do Brasil existe uma grande incidência da intoxicação de eqüinos por ingestão de plantas tóxicas. Um exemplo importante é a intoxicação por *Crotalaria retusa* causadora de lesões hepáticas agudas e crônicas desencadeando sinais clínicos de encefalopatia hepática e morte. Foi feito um estudo retrospectivo dos casos de intoxicação por *C. retusa* em eqüinos que deram entrada no Hospital Veterinário no período de 2004 a 2007. Foram encontrados 12 casos de intoxicação por *C. retusa*, destes 6 receberam alta e 6 morreram. Estes foram encaminhados ao Laboratório de Patologia Animal onde foram necropsiados, colhidos fragmentos de diversos órgãos para posterior estudo histopatológico. Os achados clínicos caracterizaram-se principalmente por anorexia, atordoamento, mal estado geral, irritabilidade, bocejos, espasmos musculares, incordenação, cabeça baixa, agressividade, andar a esmo, galope sem rumo e pressão da cabeça contra obstáculos. Nos animais necropsiados a principal alteração foi verificada no fígado eram firmes e apresentavam graus variáveis de áreas avermelhadas entremeadas por áreas amareladas, caracterizando hepatopatia crônica, sendo esta principal alteração verificada nesta intoxicação. Comparando os resultados verificados neste levantamento com os achados verificados em outros trabalhos realizados também com eqüinos, pode-se concluir que 2,35 % dos casos clínicos verificados no HV eram de intoxicação por *C. retusa*, que 50% dos animais com a intoxicação morreram ainda no hospital veterinário e dos seis animais que receberam alta um morreu e os outros não se conseguiu acompanhar a evolução do quadro.

Palavras-chave: lesões hepáticas; *Crotalaria retusa*; Eqüinos.

ABSTRACT

OLIVEIRA, GETÚLIO LUIZ CAMBOIM. **Clinical and epidemiologic aspects in *Crotalaria retusa* intoxication in equines (Case Report)**. Course Conclusion Work – Monography (Veterinary Medicine Course) – Universidade Federal de Campina Grande, Patos/Brazil, 2008. p. 37.

In Brazil's northeastern semi-arid there is a great intoxication incidence in horses due to the ingestion of toxic plants. An important example is the intoxication by *Crotalaria retusa* that causes acute and chronic hepatic lesions provoking clinical signs of hepatic encephalopathy and death. A retrospective study was conducted with the cases with *C. retusa* intoxication in equines that were admitted in the Veterinary Hospital between 2004 and 2007. Twelve *C. retusa* intoxication cases in equines were identified. Six of those animals were discharged from the hospital and the other 6 died, undergoing necropsy in the Animal Pathology Laboratory. The clinical findings were characterized mainly by anorexia, confusion, general physical indisposition, irritability, yawning, muscular spasms, incoordination, low head positioning, aggressivity, walking or even galloping without direction and pressing the head against obstacles. The main modification in the necropsy results were in the liver demonstrating variable degrees of red areas intermixed with yellow ones, which characterized chronic hepatopathy that is the main alteration in this intoxication. Comparing the results found in this research with the findings in other conducted studies with equines, 2.35% of the animal cases in the Veterinary Hospital were due to *C. retusa* intoxication and 50% of the animals died still in the hospital and one of the animals after hospital discharge. As to the other discharged animals, it wasn't possible to keep a follow-up program.

Key words: hepatic lesions; *Crotalaria retusa*; Equines.

1. INTRODUÇÃO

A intoxicação por *Crotalaria* spp. afeta diversas espécies domésticas e é conhecida em todo o mundo (ROSE et al. 1957a,b, PETERSON & CULVENOR 1983, CHEEKE 1998, RADOSTITS et al. 2000, KNIGHT & WALTER 2001). Mais de 600 espécies do gênero *Crotalaria* são encontradas em diversas regiões do mundo, sendo a maioria tóxica para animais (WILLIAMS & MOLYNEUX 1987). As variedades tóxicas mais conhecidas são *Crotalaria spectabilis*, *Crotalaria crispata*, *Crotalaria retusa*, *Crotalaria dura* e *Crotalaria globifera* (BARRI & ADAM 1981). Diversas espécies animais podem ser afetadas com intoxicação por *Crotalaria* spp.: Equínos (GIBBONS et al. 1953, ROSE et al. 1957ab, GARDINER et al. 1959, CHEEKE 1998, NOBRE et al. 1994, ARZT & MOUNT 1999, ANZFA 2001, PITT & MCKENZIE 2002, NOBRE et al. 2003), mula e jumento, raramente (ROSE et al. 1957a), bovinos (BARRI & ADAN 1981, TOKARNIA & DOBEREINER 1983, CHEEKE 1998, ANZFA 2001, NOBRE et al. 2003), suínos (PECKHAM et al., 1974, MCGRATH & DUNCAN 1975, HOOPER & SCANLAN 1977, TORRES et al. 1997, SOUZA et al. 1997), ovinos (DANTAS et al. 1999, NOBRE et al. 2003), caprinos (BARRI & ADAM 1984), aves (HOOPER & SCANLAN 1977, NORTON & O'ROURKE, 1979, SANCHEZ et al. 1993) e ratos (GHODSI & WILL 1981, LA FRANCONI, et al. 1984, BARRI et al. 1988, CHEEKE 1998). Os suínos são considerados os mais sensíveis, seguidos em ordem decrescente de susceptibilidade, por frangos, bovinos, equínos, ratos, camundongos, ovinos e caprinos (HOOPER 1978).

O princípio ativo da *Crotalaria* spp. são alcalóides pirrolizidínicos, dentre eles o principal é a monocrotalina. Essas substâncias são hepatotoxinas que afetam preferencialmente o fígado, mas podem causar lesões também, em pulmões e outros órgãos. Após absorção no trato alimentar estes alcalóides são metabolizados no fígado e convertidos a derivados pirrólicos altamente reativos (CHEEKE 1998).

No Brasil a intoxicação por *Crotalaria* em equínos foi verificada no estado de Minas Gerais (NOBRE et al. 1994) sendo atribuída a *Crotalaria juncea* e no estado da Paraíba, sendo atribuída a *Crotalaria retusa* (NOBRE et al. 2003). Na Paraíba, foram documentados casos de intoxicação por *C. retusa* também em ovinos (DANTAS et al. 1999, NOBRE et al. 2004b) e bovinos (NOBRE et al. 2004a).

Equínos intoxicados por *Crotalaria retusa* apresentam um quadro clínico de anorexia, atordoamento, mal estado geral, irritabilidade, bocejos, espasmos musculares,

incoordenação, cabeça baixa, agressividade, andar a esmo e galope sem rumo (GARDINER et al. 1965, NOBRE et al. 2003). Os achados de necropsia são característicos de uma doença hepática crônica. O fígado encontra-se firme, aumentado de volume (GIBBONS 1953, GARDINER et al. 1965, NOBRE et al. 1994, ARZT & MOUNT 1999) e com aspecto moscado (ARZT & MOUNT 1999). Histologicamente as principais alterações são observadas no fígado e incluem fibrose, hepatomegalocitose (GIBBONS et al. 1953, GARDINER et al. 1965, ARZT & MOUNT 1999), necrose (GARDINER et al. 1965), vacuolização de hepatócitos (NOBRE et al. 1994), hemorragia (ARZT & MOUNT 1999), e em alguns casos, proliferação de ductos biliares (GARDINER et al. 1965, ARZT & MOUNT 1999).

A intoxicação por *Crotalaria* é uma importante doença de Equino na Região Semi-Árida da Paraíba e desta forma é interessante se fazer um estudo retrospectivo de casos diagnosticados no Hospital Veterinário, visando estabelecer possíveis aspectos epidemiológicos que facilitem medidas de profilaxia e controle desta doença.

Este trabalho tem como objetivo estudar os aspectos clínicos, anatomopatológicos e epidemiológicos da intoxicação por *Crotalaria retusa* em animais atendidos no Hospital Veterinário da UFCG no período de 2004 a 2007.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Por todo o mundo, existe uma grande variedade de plantas de diferentes famílias que causam necrose hepática aguda (KELLY,1993). Na região do semi-árido paraibano a *Crotalaria retusa* (Figura 1) foi descrita como a responsável por necrose hepática provocando mortalidade em equinos (NOBRE et al.,2004a), bovinos(NOBRE et al.,2004b) e ovinos (NOBRE et al.,2005, DANTAS, 1999).



Figura 1 : *Crotalaria retusa*. Foto tirada no Município de São José do Bonfim. (Cortesia do professor Franklin Riet-Correa)

O gênero *Crotalaria* pertence à família Fabaceae e compreende cerca de 600 espécies (WILLIAMS & MOLYNEUX, 1987). Pelo fato de serem plantas invasoras, as Crotalárias são facilmente encontradas em plantações de grãos e em pastagens (CHEECKE, 1988). Várias espécies destes gênero causam efeitos tóxicos nos animais e em humanos. As mais tóxicas incluem a *C.spectabilis*, *C. retusa*, *C.crispata* e *C.dura* (JONES et al.,1997).

A *Crotalaria retusa* pertence ao gênero *Crotalaria* da família Leguminosae, contém alcalóides pirrolizidínicos, os quais são hepatotóxicos, que também se fazem presentes em plantas de outros gênero como; *Senecio* (*Asteraceae*), *Crotalaria*

(*Leguminaceae*), *Heliotropium*, *Trichodesma*, *Echium* e *Symphytum* (*Boraginaceae*) e famílias tais como; *Asteraceae* (*Compositae*), *Boraginaceae* e *Leguminaceae* (*fabaceae*) (CULVENOR, 1980). O principal alcalóide pirrolizidínico encontrado na *C. retusa* é a monocrotalina (CULVENUR & SMIT, 1957). Uma dose única pode levar a uma necrose hepática com necrose hemorrágica centrolobular e morte em questão de horas ou alguns dias. Os animais que sobrevivem a intoxicação com dose tóxica única desenvolvem lesões crônicas caracterizadas por hepatomegalocitose e fibrose hepática (NOBRE et al., 2004a, ROSE et al., 1957b).

A cada dia que se passa novos APs vem sendo descobertos, porém nem todos são hepatotóxicos (BULL, et al., 1968; MATTOCKS, 1986).

A *C. retusa* é uma planta herbácea que se desenvolve em todo o ano, ereta, ramificada de inflorescências amareladas e terminais, com o cálice mais longo que a corola. Tem como fruto uma vagem que contém em média de 10 a 20 sementes (figura 2). É vulgarmente conhecida como xique-xique, guiso de cascavel, maracá de cobra, chocalho de cascavel, chocalho de vaqueiro, cascaveleira (LORENZI 1991), amendoim bravo e gergelim bravo (KISSMANN & GROTH 1999). Os Alcalóides Pirrolizidínicos (APs) são encontrados em todas as partes da planta sendo encontrado em maior quantidade nas sementes (CULVENUR & SMITH, 1957).



Figura 2: Vagem madura da *C. retusa*.
Foto tirada no município de São José do Bonfim (cortesia do prof. Franklin Riet-Correa)

Os APs fazem parte de um grande grupo de moléculas de caráter básico que contém nitrogênio em sua estrutura, normalmente formando um anel heterocíclico, o núcleo dos APs contém 2-5 anéis (McLEAN, 1970; CHEEKE e SHUL, 1985). A maioria é constituída por ésteres de dois aminoácidos, retronecina e heliotridina, e ocorrem em três grupos: monoésteres, não-cíclicos (abertos) e diésteres cíclicos em ordem crescente de toxicidade. Para serem hepatotóxicos necessitam de ligação dupla 1,2 no núcleo pirrolizidínico e uma ramificação no grupamento éster. N-óxidos de AP podem ser convertidos no trato alimentar em base nitrogenada livre do tóxico. Uma lista completa dos APs seria muito longa, pois só o *Echium plantagineum* contém pelo menos 10 tipos tóxicos para os animais de fazenda. Alguns destes alcalóides têm também efeito sobre os pulmões, como a monocrotalina, ou sobre o rim (RADOSTITS et al. 2002). Os APs causam danos irreversíveis ao fígado, alguns deles inclusive são carcinogênicos (CHEEKE 1994). As pirrolizidinas são encontradas tanto na planta verde como na seca e feno. Nos alimentos armazenados a toxicidade dos APs não são reduzidas, a não ser que o alimento passe por um processo de secagem a ar quente, ocorrendo redução considerável do princípio ativo (RADOSTITS et al.2000).

Após a ingestão dos APs, os mesmos são absorvidos principalmente pelo intestino delgado (KNIGHT & WALTER 2001, DENHAM 2002) e dando sequência, já no fígado os APs precisam ser convertidos em moléculas altamente solúveis para serem rapidamente excretadas. Neste processo ocorre a biotransformação para metabólitos que logo serão excretados e/ou bioativação para metabólitos mais tóxicos que os APs de origem (CHEEKE, 1994).

Os APs são hepatotóxicos e produzem uma lesão crônica de forma irreversível, caracterizada por inibição da mitose. Os hepatócitos não se dividem, mas continuam sintetizando DNA no núcleo e aumentando seu tamanho (megalócitos). Posteriormente, essas células vão morrendo, e, em consequência, ocorre a fibroplasia e hiperplasia das células dos ductos e canálculos biliares. Como um evento terminal, os hepatócitos não sintetizam adequadamente a uréia, e a morte do animal é, freqüentemente, devida à intoxicação por amônia no sistema nervoso central. Diferenças entre as espécies animais no tocante a suscetibilidade a intoxicações pelos AP são relatadas na literatura. A resistência de algumas espécies é o resultado do balanço entre as reações de bioativação, desintoxicação e excreção de alcalóides (CHEEKE 1994).

Os eqüinos e bovinos são bastante susceptíveis à intoxicação por APs, sendo 30-40 vezes mais susceptíveis do que os caprinos e ovinos. A diferença parece estar

relacionada à capacidade do ovino em detoxificar os APs no fígado, provavelmente relacionada à dieta consumida antes da domesticação. Pequenos ruminantes são menos seletivos quanto à ingestão de alimentos, desenvolvendo, em virtude disso, resistência às toxinas (CKEEKE 1994; RADOSTITS et al. 2002). A resistência dos ovinos é atribuída, também, a uma maior quantidade de microorganismos no rúmen, capazes de biotransformar esses alcalóides com maior eficiência que os bovinos (CRAIG et al. 1992). As diferentes respostas ou resistência individual dos animais aos APs podem refletir: 1) a detoxificação bacteriana no trato gastrointestinal, 2) a taxa de conversão, no fígado, dos APs a pirróis tóxicos e 3) a capacidade anti-oxidativa individual do animal. A quantidade de APs ingerida na alimentação também é importante (CRAIG et al. 1991). Alguns autores consideram que as diferenças no metabolismo hepático dos ovinos são mais importantes do que a flora microbiana do rúmen. Diferenças entre raças também são relatadas; experimentos demonstraram que ovinos da raça Merino são relativamente resistentes à intoxicação por *E. plantagineum* comparados a outras raças (CHEEKE 1994).

O quadro clínico da intoxicação por *c. retusa* em bovinos é bastante semelhante ao dos eqüinos, havendo insuficiência hepática em consequência de lesões crônicas do fígado. Os animais apresentam principalmente encefalopatia hepática com apatia ou hiperexcitabilidade, agressividade, pressão da cabeça contra objetos, andar a esmo ou em círculo. Tenesmo, diarréia e, ocasionalmente, prolapso retal são característicos deste quadro. O curso clínico é, geralmente, de 24-96 horas. Alguns bovinos apresentam emagrecimento progressivo, com diarréia ou não, com um curso clínico que pode ser de até três meses, podendo observar-se antes da morte encefalopatia hepática, ou os animais permanecem em decúbito até a morte. Podem observar-se, também, ascite, fotossensibilização, icterícia e edemas de membros e barbela (TOKARNIA & DÖBEREINER 1984a, BARROS et al. 1987, MÉNDEZ et al 1987, KARAM et al. 2004, NOBRE et al. 2004a). Os casos de fotossensibilização apresentam um curso clínico mais prolongado que os casos de encefalopatia hepática, que pode ser de 30-60 dias (SCHILD et al. 2006). A principal lesão é observada no fígado, sendo este firme, com superfície irregular e áreas brancas misturadas com áreas vermelho-escura. Há edema do mesentério e parede do abomaso, icterícia moderada, ascite, hidropericárdio e hidrotórax. As lesões histológicas do fígado se caracterizam por fibrose, principalmente periportal, megalocitose e proliferação de células dos ductos biliares (TOKARNIA & DÖBEREINER 1984, BARROS et al. 1987, MÉNDEZ et al. 1987, KARAM et al. 2004)

Na intoxicação aguda em ovinos podemos observar, anorexia, depressão acentuada, apatia, dores abdominais, petéquias na mucosa ocular, incordenação motora, icterícia decúbito lateral e morte. Na intoxicação crônica os animais apresentam sinais clínicos variáveis, que incluem emagrecimento progressivo, apatia, fraqueza, perturbações neurológicas como depressão, andar a esmo e desequilibrado, pressão da cabeça contra objetos, icterícia e fotossensibilização. Na necropsia, o fígado apresenta áreas avermelhadas entremeadas por áreas pálidas, firmes ao corte e superfície capsular irregular, espessada e com fibrina. A vesícula biliar está distendida e observa-se ascite, edema de abomaso e do mesentério e *shunts* portossistêmicos. Histologicamente observa-se fibrose periportal, proliferação de células epiteliais de ductos biliares, hepatomegalocitose e bilestase. No encéfalo observam-se microcavitações, principalmente na substância branca (*status spongiosus*), características de encefalopatia hepática (ILHA et al. 2001, DANTAS et al. 2004). A intoxicação aguda pela ingestão de *C. retusa* foi descrita em ovinos (NOBRE et al. 2005). Os sinais observados incluem anorexia, depressão acentuada, icterícia moderada, incoordenação e decúbito. Os ovinos morrem em 12 horas após os primeiros sinais clínicos. Na necropsia, o fígado apresenta aspecto acentuação do padrão lobular com deposição de fibrina na superfície capsular. A vesícula biliar está distendida e ocorrem hemorragias subepicárdicas e subendocárdicas, hidropericárdio, hidrotórax e ascite. Sementes e vagens da planta podem ser encontradas em grandes quantidades no rúmen dos ovinos que morrem da intoxicação. Lesões histológicas no fígado caracterizam-se por necrose centrolobular. As áreas necróticas estão ocasionalmente circundadas por hepatócitos vacuolizados. Essa lesão é semelhante, se não idêntica, ao que é descrito para as fitotoxinas de ação hepatotóxica aguda (RISSI et al. 2007).

Os sinais clínicos observados em eqüinos caracterizam-se por apatia, perda de peso, anorexia, icterícia, diarréia, sonolência, bocejos, incoordenação, dismetria, tremores musculares, andar em círculo ou a esmo, batendo em objetos, pressão da cabeça contra a parede (figura 4), fortes contrações musculares e gemidos de dor. Outros sinais incluem fotossensibilização (figura 3), opacidade da córnea e edema no prepúcio e região ventral do abdômen. O curso clínico pode variar de 3 a 60 dias (GAVA e BARROS. 1997)



Figura 3: Eqüino com fotossensibilização (Cortesia do professor Franklin Riet-Correa)

Sobre a fotossensibilização sabe-se que a falta de eliminação de filoteritina pelo sangue portal em animais com insuficiência hepática tem grande significado em eqüinos. Este pigmento é produzido no trato digestivo pela degradação da clorofila e excretado na bile. Quando há obstrução biliar a filoteritina não é eliminada e se acumula nos tecidos. Em áreas de pele despigmentadas e expostas à luz solar essa substância, que é fotodinâmica, reage com a luz ultravioleta causando dermatite, com dano vascular e epidérmico, condição conhecida como fotossensibilização secundária ou hepatógena. Como a excreção de filoteritina segue os mesmos passos da eliminação dos pigmentos biliares é comum, porém não obrigatório, observar-se icterícia associada à fotossensibilização secundária. Uma elevação dos valores de bilirrubina e/ou ácidos biliares é observada na fotossensibilização hepatógena (KELLY 1993, KELLY 2002).

Os sinais clínicos neurológicos da encefalopatia hepática resultam do acúmulo na corrente sangüínea, no líquido cefalorraquidiano e no encéfalo de substâncias como a amônia, ácidos graxos de cadeias curtas e mercaptanos, além de alterações nas concentrações de neurotransmissores. Normalmente, substâncias tóxicas são eliminadas quando de sua passagem pelo fígado, o que não ocorre quando há lesão hepática difusa grave com insuficiência hepática; em conseqüência essas substâncias podem chegar ao encéfalo e como falsos neurotransmissores causar vários sinais clínicos neurológicos (KELLY 2002). A amônia é considerada como a principal substância envolvida na patogênese da encefalopatia hepática (KELLERMAN et al. 2005, RADOSTITS et al.

2002). A elevada quantidade de amônia no sangue leva ao acúmulo dessa substância no encéfalo, onde ela reage com o ácido α -cetoglutárico para formar a glutamina. A depleção do α -cetoglutarato, que é um intermediário do ciclo do ácido cítrico, prejudica a formação do ATP, conduzindo a uma diminuição do ATP para conduzir o metabolismo cerebral (CHEEKE 1998). A base morfológica desses sinais neurológicos é uma degeneração esponjosa no sistema nervoso central causado pela hiperamonemia. Estão aumentados os níveis de amônia no sangue e de glutamina no líquido cefalorraquidiano (HOOPER et al. 1974, HOOPER et al. 1975). A degeneração esponjosa (*status spongiosus*), que ocorre por um edema intramielínico, é mais pronunciada na substância branca do mesencéfalo, base do encéfalo, nos pedúnculos cerebelares e na junção entre substância branca e cinzenta (ILHA et al. 2001, MENDEZ et al. 1987, BARROS et al. 1987, BARROS et al. 1992). É provável que existam diferenças entre as espécies na patogênese e manifestação da encefalopatia hepática. A mielinoapatia espongiiforme que ocorre na maioria das espécies aparentemente não ocorre no homem e no cavalo. Ao invés disso, nessas espécies, observamos um aumento no tamanho dos astrócitos, que neste caso são denominados de astrócitos Alzheimer tipo II (NOBRE et al. 2004a, PILATI & BARROS 2007)

Em eqüinos o fígado pode apresentar acentuação do padrão lobular, tanto na superfície capsular como na de corte, conferindo ao órgão uma aparência com áreas vermelho-escuras alternadas com áreas esbranquiçadas (NOBRE et al. 2004) (figura 5). As lesões histológicas do fígado, características da intoxicação por alcalóides pirrolizidínicos, consistem em megalocitose, caracterizada por aumento do tamanho do citoplasma e do núcleo, no qual, geralmente, encontra-se a cromatina condensada na periferia; fibrose difusa; e proliferação de células epiteliais dos ductos biliares. Pode ser observado em alguns animais nódulos regenerativos com hepatócitos aparentemente normais. Podem observar-se também, degeneração e necrose de hepatócitos, extensas áreas de fibrose no parênquima com ausência de hepatócitos e infiltração de células inflamatórias (Figura 6). No sistema nervoso central observam-se lesões de encefalopatia hepática caracterizadas por micro cavitações (espongiose) 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 tubérculos quadrigêmeos. Lesões pulmonares caracterizadas por espessamento difuso das paredes dos septos alveolares, com proliferação de fibroblastos e pneumócitos tipo II descrevem-se na intoxicação por *Crotalaria*. Em

casos agudos e subagudos, pode observar-se necrose centrolobular (DANTAS A.F.M., NOBRE V.M.T., TABOSA I.M. 1999).

Não existe tratamento específico nem sintomático que permita recuperar os animais com sinais clínicos da doença. As plantas de *Crotalaria* devem ser eliminadas com o uso de herbicidas, ou pela eliminação manual das mesmas, principalmente quando pastagens contaminadas pela planta são utilizadas para animais confinados (RIET-CORREA et al, 2001).

3. MATERIAL E MÉTODOS

Foi feito um estudo retrospectivo das fichas da Clínica de Grandes Animais e das fichas do Laboratório de Patologia Animal, referente aos casos de intoxicação por *C.retusa* diagnosticados no Hospital Veterinário da UFCG em Patos - PB, no período de 2004 a 2007.

Nos animais que morreram e foram necropsiados no Laboratório de Patologia Animal foi feito um estudo das lâminas histopatológicas para comparação com os resultados descritos na literatura.

Para os animais que receberam alta hospitalar foram realizadas entrevistas com alguns dos proprietários para verificar se os mesmos tinham voltado a adoecer ou morrido na propriedade..

Os dados foram organizados em tabelas para facilitar a comparação com dados observados em anos anteriores, bem como para caracterizar a localização dos casos em regiões, a evolução da sintomatologia e caracterizar os animais que morreram ou tiveram alta hospitalar.

4. RESULTADOS

No período estudado foram diagnosticados 12 casos de intoxicação por *Crotalaria reusa* em equinos sendo 1 caso em 2004, 4 casos em 2005, 4 casos em 2006 e 3 casos em 2007. A idade dos animais variou de 2 a 12 anos e eram criados em regime extensivo ou semi-intensivo. Dos 3 casos diagnosticados no ano de 2007, em dois deles havia histórico de que tinha ocorrido a morte de outros eqüinos na propriedade apresentando o mesmo quadro clínico que foram os animais 11 e 12. Dos 12 casos, 11 eram provenientes do estado da Paraíba e 1 do Rio Grande do Norte. Em todas as propriedades foi detectada a presença de *C. retusa*, nas pastagens.

Dos 12 casos de eqüinos intoxicados por *C. retusa*, 6 ocorreram na primeira metade do ano e 6 na segunda metade do ano, sendo 1 caso em janeiro, 1 em fevereiro, 2 em março, 1 em maio, 1 em junho, 4 em agosto e 2 em dezembro.

Os principais sinais clínicos verificados foram emagrecimento progressivo, apatia, depressão acentuada, pressão da cabeça contra objetos (Figura 4), ataxia e andar em círculos.



Figura 4: Equino 12, com intoxicação por *C. retusa* mostrando pressão da cabeça contra obstáculos

Os animais (04, 05, 06, 08, 10 e 12), que ficaram internados no Hospital Veterinário e que morreram após um período variável de tempo foram os mais intoxicados e permaneceram em média de 1 a 15 dias em decúbito após o início dos

sintomas clínicos. Os dados referentes a evolução da doença e sinais clínicos estão relacionados no Quadro 1.

Quadro 01. Levantamento dos casos de intoxicação por *C.retusa* em equinos na Clínica de Grandes Animais do Hospital Veterinário no período de 2004 a 2007.

ANIMAL	IDADE (anos)	SEXO	LOCAL	EVOLUÇÃO (dias)	SINAIS CLÍNICOS
01*	9	F	Patos - PB	50 dias	Emagrecimento progressivo, apatia, compressão do crânio contra obstáculos e debilidade, abdução dos membros, ataxia, diminuição dos reflexos dos nervos faciais.
02*	12	M	São Vicente - RN	45 dias	Apatia, apetite caprichoso, perda de peso, icterícia, e com vasos esclerais congestos.
03*	10	M	Santa Teresinha - PB	NI	Apatia, imobilidade progressiva, depressão, olhos semi-serrados, restos de alimento retido no canto da boca.
04	06	M	S.J. Espinharas - PB	NI	Depressão profunda, ataxia, pressão da cabeça contra obstáculos, congestão das mucosas e incoordenação.
05	08	F	Patos - PB	15 dias	Ptose labial, perdas dos tónus da língua, reflexo pupilar diminuído, debilidade, ataxia, hipermetria.
06	12	F	Patos - PB	NI	Apatia, letargia, diarreia, apetite caprichoso, ataxia, icterícia.
07*	12	F	Patos - PB	05 dias	Letargia, mucosas oculares congestas, ataxia, secreção muco sanguinolenta na vagina.
08	12	M	Patos - PB	01 dia	Apatia, ataxia, perda da propriocepção, taquipnéia, aumento da base de apoio, presença de secreção serosa bilateral nos olhos, fezes fluidas.
09*	06	M	Patos - PB	04 dias	Hipermetria, presença de áreas erosivas difusas da mucosa labial, maxilar e mandibular, palatite, presença de áreas alopecicas na região do pescoço, halitose, letargia, perda do tónus da língua, congestão das mucosas conjuntivas e vasos esclerais, e mucosas sub-ictérica, edema nos lábios.
10	02	M	Patos - PB	15 dias	Perda de apetite, secreção nasal, tosse, urina castanho escura, emagrecimento, fezes ressecadas.
11*	04	M	Pombal - PB	15 dias	Mucosas ictéricas com áreas hemorrágicas, ao passo arrasta as pinças, ataxia, letargia, fezes em pouca quantidade e com presença de muco, urina amarelo escura.
12	04	M	Olho D'água - PB	04 dias	Anorexia, vasos esclerais ingurgitados, mucosa oral com lesões, pressão da cabeça contra obstáculos, andar em círculos.

*Animais que receberam alta

Macroscopicamente o fígado apresentava-se com a superfície capsular irregular e havia acentuação do padrão lobular, caracterizada por áreas avermelhadas entremeadas por áreas pálidas. Ao corte, estava firme e essas áreas irregulares avermelhadas e pálidas se aprofundavam por todo o parênquima (Figura 5). Os pulmões estavam não colapsados, mais pesados e brilhantes, e que ao corte, fluía bastante sangue e líquido espumoso.



Figura 5 : fígado do equino 12, com áreas vermelho-escuras alternadas com áreas esbranquiçadas devido a intoxicação por *C. retusa* (Arquivo do Laboratório de Patologia Animal).

Microscopicamente, em todos os casos havia fibrose hepática na superfície capsular e periportal difusa em pontes, vacuolização fina do citoplasma de hepatócitos, necrose e hemorragia centrolobular a mediozonal (Figura 6) e também necrose individual de hepatócitos. Verificou-se moderada megalocitose, proliferação de células epiteliais de ductos e estase biliar. Nos pulmões observou-se congestão, edema e hemorragias. No encéfalo verificaram-se astrócitos tumefeitos com cromatina dispersa, muitas vezes formando grupos de dois ou mais astrócitos, denominados de astrócitos de Alzheimer tipo II localizados, principalmente, no córtex cerebral e núcleos da base. Havia ainda moderada gliose e hemorragia perivascular (PIMENTEL et al.,2007).

O animal 03 morreu 30 dias após ter recebido alta. O proprietário informou que o animal foi definhando gradativamente durante esse período. O proprietário do animal 09

relatou que logo após que o animal recebeu alta o vendeu não sabendo mais informar a quem vendeu. Não foi possível comunicação com os proprietários dos animais 01, 02, 07, e 11(Tabela 1).

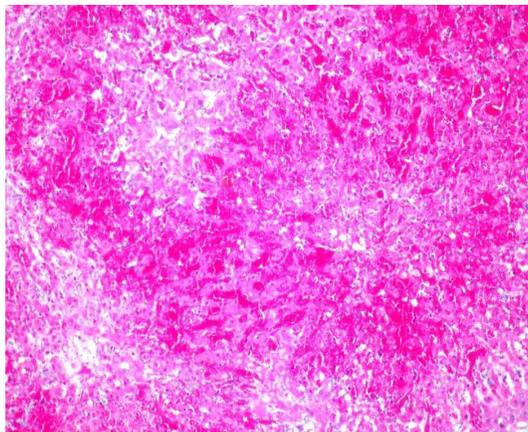


Figura 6: Corte histológico do fígado do equino 12, mostrando necrose hemorrágica centrolobular e intermediária caracterizando intoxicação por *C. retusa* (Arquivo do laboratório de patologia animal. UFCG.).

De acordo com os dados obtidos com o levantamento feito com as fichas da Clínica de Grandes Animais, obtiveram-se os dados da casuística da intoxicação por *C. retusa*, os quais estão agrupados na tabela 1.

Tabela 1. Número de equinos atendidos no Hospital Veterinário da UFCG no período de 2004 a 2007 e casuística da intoxicação por *Crotalaria retusa*.

Ano	Registros	Intoxicação por <i>C. retusa</i>	%
2004	78	01	1,28
2005	87	04	4,59
2006	189	04	2,11
2007	156	03	1,92
<i>Total</i>	510	12	2,35

5. DISCUSSÃO

Os sinais clínicos observados em todos os eqüinos caracterizaram sintomatologia nervosa compatível com encefalopatia hepática verificada na intoxicação por *Crotalaria retusa*, principalmente apatia, depressão acentuada, pressão da cabeça contra obstáculos, ataxia e andar em círculos, esse sinais ocorrem devido o acúmulo de amônia, ácidos graxos de cadeia curta e mercaptanos, na corrente sanguínea, no líquido cefalorraquidiano e encéfalo, isso ocorre porque essas substâncias que deveriam ser metabolizadas no fígado, passam livremente pois o mesmo encontra-se lesionado, com isso essas substancias chegam ao encefalo como falsos neurotransmissores causando assim os sinais nervosos (KELLE 2002). Alguns animais apresentavam ainda sinais de comprometimento do tronco encefálico, caracterizados por permanência de membros anteriores e posteriores em abdução ou cruzados, batidas da parte anterior dos membros em objetos ao serem forçados a ultrapassá-los e arrastar das pinças durante a marcha. Apresentavam também alterações dos núcleos dos nervos cranianos caracterizadas por facilidade para extrair forçadamente a língua e permanência da mesma parcialmente fora da cavidade oral, reflexo pupilar diminuído e dificuldade de deglutição. Esta sintomatologia também foi verificada em equinos intoxicados por esta planta e descrito por NOBRE et al (2004).

Sinais clínicos como icterícia e fotossensibilização verificados na intoxicação por APs em equinos (NOBRE et al, 2004) e outros animais (CHEEK 1994) também foram verificados nos animais atendidos, sendo que 4 animais apresentaram icterícia e apenas um animal apresentou fotossensibilização. A icterícia é decorrente da lesão hepática que interfere no fluxo da bilirrubina pelos canalículos biliares (KELLY 1993) e a fotossensibilização, quando ocorre é devido ao acúmulo de filoeitrina na corrente sanguínea, tendo em vista que o fígado lesado falha em emtabolizar esta substancia oriunda da digestão em herbívoros (KELLY 2002)

A intoxicação foi verificada em todos os meses do ano, sendo mais acentuada no mês de agosto. Em outros trabalhos também foi visto que a intoxicação por *C. retusa* ocorre em todo o ano (NOBRE et al, 2004). Isto se explica pelo fato da *C. retusa* ser palatável para os eqüinos. Desta forma, os mesmos ingerem a planta por todo o ano, não havendo assim uma sazonalidade para essa enfermidade, pois tanto no período chuvoso como no de estiagem se verifica *C. retusa* no pasto. No período de estiagem verifica-se a planta em áreas de irrigação ou em margens de açudes sendo acessíveis a eqüinos em

pastoreio. Os equinos ingerem a planta desde a fase de muda até quando está com aproximadamente entre 12 e 18 cm (ROSE et al.1957a)

As lesões hepáticas encontradas nos animais que morreram confirmam o que foi descrito por diversos autores que verificaram hepatopatias causadas por plantas contendo alcalóides pirrolizidínicos, incluindo megalocitose, fibrose periportal (GIBBONS 1953, ROSE et al. 1957a, b, GARDINER et al. 1965, KNIGHT et al. 1984, KELLY 1993, NOBRE et al. 1994, ARZT & MOUNT 1999), hiperplasia (KNIGHT et al, 1984, ARZT & MOUNT 1999) e proliferação de células dos ductos biliares (GIBBONS 1953, GARDINER et al. 1965, KELLY 1993, NOBRE et al. 1994), hemorragia periácinar e necrose hepatocelular (SANCHEZ et al. 1993, KELLY 1993, ARZT & MOUNT 1999) e nos casos agudos ou subagudos, necrose periácinar com hemorragia (ROSE et al. 1957b, Nobre et al. 20054).

As lesões pulmonares descritas como congestão, edema e hemorragias coincidem com as descritas por GARDINER et al (1965), as lesões de encéfalo como, astrócitos tumefeitos com cromatina dispersa, muitas vezes formando grupos de dois ou mais astrócitos, denominados de astrócitos de Alzheimer tipo II localizados, principalmente, no córtex cerebral e núcleos da base e moderada gliose e hemorragia perivascular, coincidem com as descritas por nobre et al (2004)

O animal 03 que recebeu alta e veio a morrer 30 dias após com os sintomas da intoxicação confirma o que já foi descrito por GAVA e BARROS (1997) . Não se sabe ao certo sobre os animais que receberam alta (Os de número 01, 02, 07, 09 e 11, da tabela 1.) e que não foi possível comunicação com os proprietários mas sabe-se que as vezes os animais apresentam recuperação quando retirados do pasto contendo plantas com AP (GORDER 2000). Porém na maioria das vezes, quando os sinais clínicos da toxicose por AP aparecem, os danos hepáticos são irreversíveis, havendo poucas exceções, onde os animais sobrevivem e apresentam melhoras na estrutura e nas funções hepática (CRAIG et al. 1991). É importante que estes animais que sobrevivem sejam acompanhados periodicamente com exames bioquímicos e biopsia hepática (MENDEL et al.). As diferentes respostas ou resistência individual dos animais as pirrolizidinas podem refletir: a detoxificação bacteriana no trato gastrointestinal; a taxa de conversão, no fígado, dos AP a pirróis tóxicos; e a capacidade anti-oxidativa individual do animal. A quantidade de AP ingerida na alimentação também é importante (CRAIG et al. 1991).

6. CONCLUSÃO

Comparando os resultados verificados neste levantamento com os achados verificados em outros trabalhos realizados também com eqüinos, pode-se concluir que:

Na região Semi-Árida ocorre intoxicação por *C. retusa* independente do período do ano.

Os animais a exemplo do que ocorreu em anos anteriores, quando apresentam a lesão avançada morrem com hepatopatia crônica e encefalopatia hepática.

Os animais que ainda não apresentam um quadro de lesão avançada apresentam sintomatologia, no entanto quando estão afastados da propriedade, sem contato com a planta ocorre recrudescimento do quadro clínico, voltando a apresentar sintomatologia grave muitas vezes com morte quando retornam a propriedade após alta hospitalar.

O quadro clínico, a patologia e os aspectos epidemiológicos da intoxicação são iguais ao que ocorreu em anos anteriores.

No período de 2004 a 2007 dos 12 animais que apresentaram a intoxicação, 50% morreram no Hospital Veterinário, 8,33% morreu após alta hospitalar, sendo que não se conseguiu colher dados de cinco animais que receberam alta hospitalar.

Dos casos clínicos atendidos em Eqüinos no Hospital Veterinário da UFCG, 2,35% foram de intoxicação por *Crotalaria retusa*.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANZFA, (Australia New Zealand Food Authority). 2001. Pyrrolizidine Alkaloids In Food: A Toxicological Review and Risk Assessment. *Technical Report Series* No. 2., 35 p.,

ARZT J., MOUNT M. 1999. Hepatotoxicity associated with pyrrolizidine alkaloid (*Crotalaria* spp.) ingestion in a horse on Easter Island. *Vet. Human. Toxicol.* 41: 96-99.

BARRI M. E. S. & ADAM S. E. I. 1984. Effects of *Crotalaria saltiana* on Nubian Goats. *Vet. Human. Toxicol.* 26: 476-480.

BARROS C.S.L., DRIEMEIER D., PILATI C., BARROS S.S. & CASTILHOS L.M.L. 1992. *Senecio* spp. poisoning in cattle in southern Brazil. *Vet. Human Toxicol.* 34:241-246.

BARROS C.S.L., METDZORF L.L. & PEIXOTO P.V. 1987. Ocorrência de surtos de intoxicação por *Senecio* spp. (Compositae) em bovinos no Rio Grande do Sul. *Pesq. Vet. Bras.* 7:101-107

BULL, L. B. The histological evidence of liver damage from pyrrolizidine alkaloids. *Aust. Vet. J.*, v. 31, p. 33-40, 1955.

CHEECKE, P.R. Toxicity and metabolism of pyrrolizidini alkaloids. *J anim Sci* v. 66, p. 2343-2350, 1998.

CHEEKE P.R. 1994. A review of the functional and evolutionary roles of the liver in the detoxification of poisonous plants, with special reference to pyrrolizidine alkaloids. *Vet. Human Toxicol.* 36:240-247.

CRAIG A.M., PEARSON E.G., MEYER C. & SCHMITZ A. 1991. Clinicopathologic studies of tansy ragwort toxicosis in ponies: sequential serum and histopathological changes. *Eq. Vet. Sci.* 11: 261-281.

CRAIG A.M., LATHAM C.J., BLYTHE L.L., SCHMOTZER W.B. & O'CONNOR O.A. 1992. Metabolism of toxic pyrrolizidine alkaloids from tansy ragwort (*Senecio jacobaea*) in ovine ruminal fluid under anaerobic conditions. *Appl. Environ. Microbiol.* 58:2730-2736.

DANTAS A. F. M., NOBRE V. M. T., TABOSA I. M. 1999. Intoxicação aguda por *Crotalaria* sp. (Leguminosae) em ovinos na Paraíba, Brasil – relato de caso. *Resumos. 9º ENAPAVE*, Belo Horizonte, MG, p. 89.

DANTAS A. F. M. NOBRE V. M. T. RIET-CORREA, F., TABOSA I. M. JÚNIOR, G. S. MEDEIROS, J. M., SILVA, R. M.N., SILVA, E. M.N, ANJOS, B. L., MEDEIROS, J.K. D. Intoxicação crônica espontânea por *Crotalaria retusa* (Fabaceae) em ovinos na região do semi-árido paraibano, Brasil. Relato de caso. **Pesq. Vet. Bras.** V. 24, p. 18-19, 2004.

DEMAN A. Pyrrolizidine alkaloids. Matéria médica. Disponível em: www.nimh.btinternet.co.uk/ejhm/materia.htm. Acesso em 2002.

GAVA A., BARROS C.S.L. 1997. *Senecio* spp. poisoning of horses in southern Brazil. *Pesq. Vet. Bras.* 17: 36-40.

GIBBONS, W.J., DURR, E. H., COX, S. A., 1953. An outbreak of cirrhosis of the liver in horses. *North. Am. Vet.* 34: 556-558.

GORDER V.L. 2000. Tansy ragwort poisoning in a horse in southern Ontario. *Can. Vet. J.* 41: 409-410.

HOOPER, P.T., SCANLAN, A., 1977. *Crotalaria retusa* poisoning of pigs and poultry. *Aust. Vet. Jour.* 53: 109-114.

HOOPER P.T. 1975. Spongy degeneration in the central nervous system of domestic animals. Part III. Occurrence and pathogenesis of hepatocerebral disease caused by hyperammonaemia. *Acta Neuropathologica* 31:343-351.

HOOPER P.T., BEST S.M. & MURRAY D.R. 1974. Hyperammonaemia and spongy degeneration of the brain in sheep affected with hepatic necrosis. Res. Vet. Sci. 16:216-222.

ILHA M.R.S., LORETTI A.P., BARROS S.S. & BARROS C.S.L. 2001. Intoxicação espontânea por *Senecio brasiliensis* (Asteraceae) em ovinos no Rio Grande do Sul. Pesq. Vet. Bras. 21(3): 123-138.

JONES, T. C, HUNT, R. D, KING, N. W. **Veterinary Pathology**, 6. ed. Philadelphia: Williams & wilkins, cap. 15, p. 695-697, 1997.

KARAM F.S.C., SOARES M.P., HARAGUCHI M., RIET-CORREA F., MENDEZ M.C. & JARENKOW J.A. 2004. Aspectos epidemiológicos da seneciose na região sul do Rio Grande do Sul. Pesq. Vet. Bras. 24:191-198.

KELLERMAN T.S., COETZER J.A.W., NAUDÉ C.J. & BOTHA C.J. 2005. Plant Poisonings and Mycotoxicoses of Livestock in Southern Africa. 2nd ed. Oxford University Press, Cape Town. 310 p

KELLY, W.R: The liver and biliary system. In: Pathology of Domestic animals, eds.

KELLY W.R. 1993. The liver and biliary system, p.319-404. In: Jubb K.V.F., Kennedy P.C. & Palmer N. (ed.), Pathology of Domestic Animals. Vol.2.4th ed. Academic Press, San Diego.

KELLY W.R. 2002. Enfermedad del hígado en grandes y pequeños rumiantes. 10º Congr. Latinoamericano de Buiatria, 30ª Jornadas Uruguayas de Buiatria. Paysandú, Uruguai, p.1-6

JUBB KVF, KENNEDY PC, PALMER N, 4. Ed. San Diego: Academic Press, 1993. Vol. 2 pp. 326-327, 347-348, 392-395, 398-401.

KNIGHT A.P. & WALTER R.G. 2001. A guide to plant poisoning of animals in North America. Teton New Media. 578p.

- LAFRANCONI W. M., DUHAMEL R. C., BRENDEL K. E RYAN J., 1984. Differentiation of the cardiac and pulmonary toxicity of monocrotaline, a pyrrolizidine alkaloid. *Bioch. Pharmacol.* 33: 191-197
- LEMOS, R.A.A. & BARROS, C.S.L.B. 1998. Intoxicação por *Crotalaria* sp. In: Lemos, R.A.A. *Principais enfermidade de bovinos de corte do Mato Grosso do Sul*. Campo Grande: UFMS. Cap. IV, p. 322-325.
- LORENZI, H. **Plantas daninhas do Brasil**. 2 ed. Nova Odessa: Plantarum, 1991, 440 p.
- MCLEAN, E. K. The toxic actions of pyrrolizidine (*Senecio*) alkaloids. **Pharmacol. Rev.**, v.22, p. 429-483, 1970.
- MATTOCKS, A, R. *Chemistry and Toxicology of Pyrrolizidine Alkaloids*. Orlando: **Academic Press**, 1986.
- MENDEL V.E., WITT M.R., GITCHELL B.S., GRIBBLE D.N., ROGERS Q.R., SEGALL H.J. & KNIGHT H.D. 1988. Pyrrolizidine alkaloid-induced liver disease in horse: An early diagnosis. *Am. J. Vet. Res.* 49:572-578.
- MÉNDEZ M.C., RIET-CORREA F. & SCHILD A.L. 1987. Intoxicação por *Senecio* em spp. em bovinos no Rio Grande do Sul. *Pesq. Vet. Bras.* 7:51-56.
- NOBRE V. M. T., RIET-CORREA F. DANTAS A.F.M., TABOSA I. M., MEDEIROS R. M.T., BARBOSA FILHO J. M. Intoxication by *Crotalaria retusa* in ruminants and equidae in the state of Paraíba, Northeastern Brazil. Cap. 41. In: **Poisonous plants and related toxins**. Edited by: Acamovic T., Stewart C. S. and Pennycott T. W. Ed. Glasgow: CAB International. p. 275-279. 2004^a.
- NOBRE V. M. T., DANTAS A. F. M., RIET-CORREA F., BARBOSA FILHO J.M., VASCONCELOS J. S. 2004B. Acute intoxication by *Crotalaria retusa* in sheep. **Toxicon.** 45, 347-352

NORTON J. H., O'ROURKE P. K. 1979. Toxicity of *Crotalaria gorensis* for chickens. *Aust. Vet. Jour.* 55: 173-174.

PILATI C. & BARROS C.S.L. 2007. Intoxicação experimental por *Senecio brasiliensis* (Asteraceae) em eqüinos *Pesq. Vet. Bras.* 27(7): 251-260.

Pimentel L. A., Oliveira D.M., Neves P.B., Dantas A.F.M. & Riet-Correa F. 2007. Doenças do sistema nervoso central de eqüídeos no semi-árido. In: Anais do XIII Encontro Nacional de Patologia Veterinária. Campo Grande - MS (Resumo).

PECKHAM J. C., SANGSTER L. T., JONES JR., O. H. 1974. *Crotalaria spectabilis* poisoning in swine. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 165: 633-638.

PETERSON J. E., CULVENOR C. C. J. 1983. Hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids. in: Keeler R. F., TU A. T. Handbook of natural toxins. New York: Marcel Dekker, v. 1, cap. 19, p. 637-671.

PITT D. & MCKENZIE R. 2002. Jaagsiekte in horses, a new condition in Queensland. *Queensland Government*. Disponível em: www.qld.gov.au/news/371.html.

RADOSTITS O.M., BLOOD D.C. GAY C.C. HINCHCLIFF K.W. 2000. Veterinary Medicine: a textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses. 9th ed. W.B. Saunders, London. Cap. 32. Diseases caused by toxins in plants: pyrrolizidine alkaloid poisoning. p. 1661-1665.

RADOSTITS O.M., GAY C.C., BLOOD D.C. & HINCHCLIFF K.W. 2002. Clínica Veterinária: um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e eqüinos. 9ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p.347-360

RIET-CORREA, F., SCHILD, A. L., MENDES, M. C., LEMOS, R. 2001. Doenças de ruminantes e eqüinos. 2ª ed. São Paulo: Livraria Varela. Vol. II, 574 p.

RISSI D.R., DRIEMEIER D., SILVA M.C., BARROS R.R. & BARROS C.S.L. 2007.

Poisonous plants producing acute hepatic disease in Brazilian cattle, p.72-76. In: Panter K.E., Wierenga T.L. & Pfister J.A. (ed.), *Poisonous Plants: global research and solutions*. CAB International, Wallingford, Oxford shire.

ROSE A.L., GARDNER C.A., MCCONNELL J.D. & BULL L.B. 1957a. Field and experimental investigation of "walk about" disease of horses (Kimberley horse disease) in Northern Australia: *Crotalaria* poisoning in horses. Part 1. *Aust. Vet. J.* 33: 25-33.

ROSE, A. L., GARDINER, C. A., McCONNEL, J. D., BULL, C. B. E. Field and experimental investigation of "Walk-about" disease of horses (Kimberley Disease) in Northern Australia: *Crotalaria* poisoning in horses. Part. II. ***Austral. Vet. J.***, v. 33, p. 49-62, 1975b.

SCHILD A.L., MOTA A.C., RIET-CORREA F., KARAN F.C. & GRECCO F.B. 2006. Photosensitization in cattle in southern Brazil, p.162-166. In: Acamovic T., Stewart C.S. & Pennycott T.W. (ed.), *Poisonous Plants and Related Toxins*, CAB Publishing, Wallingford.

SOUZA A. C., HATAYDE M. R., BECHARA G. H. 1997. Aspectos patológicos da intoxicação de suínos por sementes de *Crotalaria spectabilis* (Fabaceae). *Pesq. Vet. Bras.* 17: 12-18.

TOKARNIA C.H. & DÖBEREINER J. 1984. Intoxicação experimental por *Senecio brasiliensis* (Compositae) em bovinos. *Pesq. Vet. Bras.* 4:39-65.

TOKARNIA, C. H., DÖBEREINER J. Intoxicação experimental por *Crotalaria, anagiroides* (leg. Papilionoideae) em bovinos. ***Pesq. Vet. Bras.***, v.3, n.4, p. 115-123, 1983.

TORRES M. B. A. M., SALES M. W. S., HEADLEY S. A., BARROS C. S. L. 1997. Intoxicação experimental por sementes de *Crotalaria spectabilis* (Leguminosae) em suínos. *Ciência Rural.* 27: 307-312

WILLIAMS M. C. & MOLYNEUX R. J. Occurrence, concentration and toxicity of pyrrolizidine alkaloid in crotalaria seeds. *Weed sci.*, v. 35, n. 4, p. 476-481, 1987.