

UFRRJ
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
VETERINÁRIAS

TESE

O Antagonismo com Acetamida em Experimentos com Ovinos, Caprinos e Coelhos Indica Monofluoroacetato como Princípio Tóxico de *Pseudocalymma elegans*

Michel José Sales Abdalla Helayel

2011



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

**O ANTAGONISMO COM ACETAMIDA EM EXPERIMENTOS COM
OVINOS, CAPRINOS E COELHOS INDICA
MONOFLUOROACETATO COMO PRINCÍPIO TÓXICO DE
*Pseudocalymma elegans***

MICHEL JOSÉ SALES ABDALLA HELAYEL

Sob a Orientação do Professor
Carlos Hubinger Tokarnia

e Co-orientação dos Professores
**Paulo Vargas Peixoto &
Vivian de Assunção Nogueira**

Tese submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor em Ciências**, no Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Área de Concentração Sanidade Animal

Seropédica, RJ
Março de 2011

636.08959

H474a

T

Helayel, Michel José Sales Abdalla,
1982-

O antagonismo com acetamida em experimentos com ovinos, caprinos e coelhos indica monofluoroacetato como princípio tóxico de *Pseudocalymma elegans* / Michel José Sales Abdalla Helayel - 2011.

78 f.: il.

Orientador: Carlos Hubinger Tokarnia.

Tese (doutorado) - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias.

Bibliografia: f. 43-60.

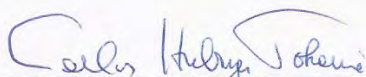
1. Toxicologia veterinária - Teses.
2. Plantas venenosas - Teses. 3. Acetamida - Teses. 4. Farmacologia veterinária - Teses. I. Tokarnia, Carlos Hubinger, 1929-. II. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias. III. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

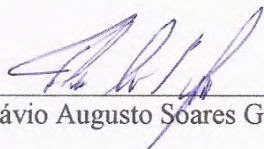
MICHEL JOSÉ SALES ABDALLA HELAYEL

Tese submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor em Ciências**, no Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, área de Concentração em Sanidade Animal.

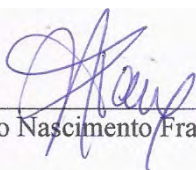
TESE APROVADA EM 16 / 3 / 2011



Carlos Hubinger Tokarnia, Prof. Dr., UFRRJ
(Orientador)



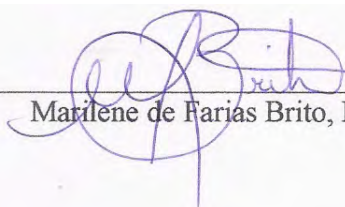
Flávio Augusto Soares Graça, Prof. Dr., UCB



Ticiano do Nascimento França, Profª. Drª., UFRRJ



Jürgen Döbereiner, MV, Dr. h.c. Embrapa



Marilene de Farias Brito, Profª. Drª., UFRRJ

*Esta obra eu dedico à minha mulher pelo amor, carinho e atenção e à minha **filha linda, que tanto amo.***

AGRADECIMENTOS

Sei que somente meus esforços não teriam sido suficientes para alcançar mais este sonho. Sou feliz por não ter estado só! Sou feliz por ter conseguido!

*Agradeço profundamente e reconheço a importância de todos que me incentivaram durante os últimos anos, que compreenderam minha ausência, meus erros e acreditaram em minha capacidade. **A vocês peço desculpas e digo que os amo!***

Aos meus pais que estiveram ao meu lado, me apoiaram e deram forças para que eu conseguisse realizar este sonho, especialmente ao meu pai.

À minha tão amada mulher, que abriu mão de tantas coisas para que eu pudesse realizar este sonho, pelos bons e maus momentos que compartilhou ao meu lado durante todo este trabalho e pela linda família que me deu. Fica aqui o meu sincero agradecimento, serei grato eternamente, SAIBA QUE TE AMO MUITO e que sem você não teria conseguido!

À minha filha linda que tanto amo, pelos dias de alegria que me dá desde o seu nascimento. E pelo modo carinhoso que sempre me recebe, me fazendo esquecer de todos os problemas. Não tenho palavras para dizer o quanto TE AMO!

À minha querida SOGRA, que na verdade foi e é uma verdadeira MÃE para mim, te amo muito!

Ao meu “sogro” Nathan pela grande amizade, carinho e por sempre estar com a casa de portas abertas para mim e minha família, te amamos muito.

A toda minha família, por compreenderem minha ausência nestes anos de trabalho, tomara que agora possamos passar mais tempo juntos. Amo muito vocês!

À família da minha esposa, que sempre me tratou tão bem, e principalmente meus cunhados, pelo grande carinho com que sempre me tratam e o vínculo que se criou entre nós. Nos tornamos uma verdadeira família!

Ao grande MESTRE E AMIGO Paulo Vargas Peixoto, por ter acreditado em mim desde o início, por ter me dado o prazer de sua convivência e de ser seu orientado. Reconheço e sou grato por tudo que fez por mim. Fica aqui o meu mais profundo agradecimento.

À professora Ticiano do Nascimento França, pela imensa ajuda na conclusão desse trabalho.

Ao GRANDE MESTRE professor Carlos Hubinger Tokarnia, um exemplo de ser humano e profissional que tive o privilégio de conhecer e conviver.

À professora Marilene de Farias Brito, sempre disposta a ajudar e ensinar, sem nenhuma restrição.

A todos os amigos que encontrei nesta jornada da minha vida, mas principalmente Vivian Nogueira, Ana Paula Aragão, Saulo Caldas, Tiago Peixoto, Elise Miyuki, Bruno Martini e Jaci. Que sempre estejamos ajudando uns com os outros. Saibam que podem contar comigo, SEMPRE!!!

Aos amigos, Tiago Peixoto, Saulo Caldas pela enorme ajuda na conclusão deste trabalho, fica aqui o meu MUITO OBRIGADO!!!

A grande amiga VIVIAN NOGUEIRA, por toda a ajuda, apoio e incentivo que me deu na elaboração e conclusão deste trabalho, sem você não teria conseguido. Espero que estejamos sempre juntos. Saiba que tem não só um amigo, mas uma família que pode contar sempre!!

Aos mestres meu profundo respeito e agradecimento por me guiarem além das teorias e das técnicas.

Ao senhor, Meu Deus e Pai, agradeço a existência de todos acima mencionados, peço que nos guarde abençoe e ilumine sempre.

RESUMO

HELAYEL, Michel José Sales Abdalla. **O antagonismo com acetamida em experimentos com ovinos, caprinos e coelhos indica monofluoroacetato como princípio tóxico de *Pseudocalymma elegans***. 2011. 78p. Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias, Sanidade Animal). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2011.

O presente trabalho teve como objetivo avaliar o efeito protetor da acetamida nas intoxicações experimentais por *Pseudocalymma elegans* (Bignoniaceae) em ovinos, caprinos e coelhos, com a finalidade de comprovar indiretamente que o monofluoroacetato é responsável pela sintomatologia e morte dos animais que ingerem essa planta. Foram realizados experimentos para determinar a dose letal da planta coletada em Rio Bonito, RJ, em diferentes épocas do ano para ovinos e caprinos e ajustar a dose de acetamida a ser administrada. No primeiro experimento, dois ovinos e dois caprinos receberam 1,0 g/kg de *P. elegans* fresca e um animal de cada espécie foi tratado previamente com 2,0 g/kg de acetamida. Nenhum animal apresentou alterações clínicas ou morreu. Ao que tudo indica a planta poderia estar menos tóxica, já que foi coletada no fim da estação das águas. No segundo experimento, dois ovinos e dois caprinos receberam 0,67 e 1,0 g/kg da planta dessecada, após tratamento prévio, com 2,0 e 3,0 g/kg de acetamida, respectivamente. Todos os animais morreram, pois administramos doses muito altas de *P. elegans*. No terceiro experimento, dois ovinos e dois caprinos receberam, 0,333 g/kg de *P. elegans* dessecada, após administração prévia de 2,0 g/kg de acetamida. Uma semana depois, o protocolo acima foi repetido, porém sem o antídoto. Nos experimentos com coelhos, foram administradas doses de 0,5 e 1,0 g/kg de *P. elegans* dessecada após a administração de 3,0 g/kg de acetamida. Sete dias depois, o mesmo protocolo foi repetido, com exceção da administração de acetamida. Esta, quando administrada previamente, evitou o aparecimento dos sinais clínicos e a morte dos ovinos, caprinos e coelhos, já os animais não tratados com acetamida apresentaram sintomatologia e morreram. Clinicamente, os ovinos e caprinos manifestaram taquicardia, jugulares ingurgitadas, pulso venoso positivo, decúbito esternal e tremores musculares. Na “fase dramática”, os animais caíam em decúbito lateral, esticavam os membros, faziam movimentos de pedalagem e morriam em poucos minutos. Nos coelhos observaram-se apatia, tremores musculares, decúbito lateral e vocalização minutos antes da morte. A avaliação macroscópica revelou, nos ovinos e caprinos, jugulares ingurgitadas, aurículas, veia cava caudal e cranial dilatadas, além de edema pulmonar, congestão hepática e edema na subserosa da vesícula biliar. Nos coelhos as principais alterações observadas foram aurículas dilatadas, veia cava caudal e cranial ingurgitadas, fígado e vasos do diafragma congestos. O exame histopatológico revelou, em dois ovinos e um caprino, degeneração hidrópico-vacuolar dos túbulos uriníferos contornados distais associada à cariopícnose. Nos coelhos havia congestão hepática acentuada com numerosos corpúsculos de choque. Nossos resultados comprovam, de forma indireta, que o MF é responsável pela morte dos animais que ingerem essa planta, uma vez que compostos “doadores de acetato” como a acetamida, são capazes de reduzir a inibição competitiva do MF pelo mesmo sítio ativo (Coenzima A), o que impede a formação do fluorocitrato, seu metabólito ativo, formado no organismo por meio da denominada “síntese letal”.

Palavras-chave: *Pseudocalymma elegans*, acetamida, monofluoroacetato.

ABSTRACT

ABSTRACT.- Helayel, Michel José Sales Abdalla. **Antagonism of acetamid in experiments with sheep, goats and rabbits indicates that monofluoroacetate is the toxic principle of *Pseudocalymma elegans*.** 2011. 99p. Thesis (Doctor in Veterinary Science, Animal Health). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropedica, RJ.

This study aimed to evaluate the protective effect of acetamid in experimental poisoning by *Pseudocalymma elegans* in sheep, goats and rabbits, in order to prove indirectly that monofluoroacetate (MF) is responsible for the clinical signs and death of animals that ingested the plant. Experiments were performed to determine for sheep and goats the lethal dose of *P. elegans* collected in Rio Bonito, RJ, in different seasons, and to adjust the dose of acetamid to be administered. In the first experiment, four animals received 1.0g/kg of fresh *P. elegans*, and two others were pretreated with 2.0g/kg of acetamid. None of the animals showed clinical signs or died. Possibly, the plant could be less toxic, since it was collected at the end of the rainy season. In the second experiment, two sheep and two goats received 0.67 and 1.0g/kg of the dried plant, after pretreatment with 2.0 and 3.0g/kg of acetamid, respectively. All animals died, as the administered doses of *P. elegans* were very high. In the third experiment, two sheep and two goats received 0.333g/kg of dried *P. elegans* after previous administration of 2.0g/kg of acetamid; a week later, the protocol above was repeated, but without the antidote. In experiments with rabbits, doses of 0.5 and 1.0g/kg of dried *P. elegans* were given after administration of 3.0g/kg of acetamid; seven days later, the same protocol was repeated, except the administration of acetamide. This procedure, when acetamid was administered before, prevented the appearance of clinical signs and death of sheep, goats and rabbits. But the animals not treated with acetamid showed symptoms of poisoning and died. Clinically, the sheep and goats had tachycardia, engorged jugular vein, positive venous pulse, lateral recumbence, and muscle tremors. In the "dramatic phase", the animals fell into lateral position, stretched the limbs, were paddling and died within minutes. The rabbits showed apathy, muscle tremors, vocalization and lateral decumbence minutes before death. At postmortem examination, the sheep and goats had engorged jugular veins and atria, dilated *Vena cava cranialis* and *caudalis*, as well as pulmonary edema, hepatic congestion and edema of the gallbladder subserosa. In rabbits, the main macroscopic alterations were dilated atria, engorged *Vena cava cranialis* and *caudalis*, and congested liver and diaphragm vessels. Histopathology revealed, in two sheep and one goat, vacuolar-hydropic degeneration of the distal convoluted kidney tubules, together with caryopicnosis. In the rabbits, the liver showed severe congestion with numerous shock corpuscles. The experimental results show indirectly that MF is to be held responsible for death of the animals that ingested *P. elegans*; since "acetate donor" compounds, such as acetamid, are capable to reduce the competitive inhibition of MF for the same active site (Coenzyme A) which prevents the formation of fluorocitrate, its active metabolite, formed in the body through the so-called "lethal synthesis".

Key-words: *Pseudocalymma elegans*, acetamid, monofluoroacetate.

ÍNDICE DE FIGURAS

	PÁGINA
Figura 1. O antagonismo com acetamida em experimentos com ovinos, caprinos e coelhos indica monofluoroacetato como princípio tóxico de <i>Pseudocalymma elegans</i> . Planta <i>Pseucolaymma elegans</i> , detalhe das folhas e gavinha.	06
Figura 2. O antagonismo com acetamida em experimentos com ovinos, caprinos e coelhos indica monofluoroacetato como princípio tóxico de <i>Pseudocalymma elegans</i> . Planta <i>Pseucolaymma elegans</i> , detalhe dos brotos de coloração roxa.	06
Figura 3. O antagonismo com acetamida em experimentos com ovinos, caprinos e coelhos indica monofluoroacetato como princípio tóxico de <i>Pseudocalymma elegans</i> . Planta <i>Pseucolaymma elegans</i> , detalhe dos brotos de coloração roxa.	07
Figura 4. O antagonismo com acetamida em experimentos com ovinos, caprinos e coelhos indica monofluoroacetato como princípio tóxico de <i>Pseudocalymma elegans</i> , detalhe do fruto.	07
Figura 5 Estrutura química do monofluoroacetato de sódio	14
Figura 6 Bloqueio do ciclo de Krebs pelo monofluoroacetato	15
Figura 7 Estrutura química da acetamida	22
Figura 8 O antagonismo com acetamida em experimentos com ovinos, caprinos e coelhos indica monofluoroacetato como princípio tóxico de <i>Pseudocalymma elegans</i> .. Ovino 9 (0,333g/kg da planta sem tratamento prévio com acetamida) com jugular ingurgitada (seta).	30
Figura 9 O antagonismo com acetamida em experimentos com ovinos, caprinos e coelhos indica monofluoroacetato como princípio tóxico de <i>Pseudocalymma elegans</i> .. Ovino 10 (0,333g/kg da planta sem tratamento prévio com acetamida) com jugular ingurgitada (seta).	30
Figura 10 O antagonismo com acetamida em experimentos com ovinos, caprinos e coelhos indica monofluoroacetato como princípio tóxico de <i>Pseudocalymma elegans</i> .. Ovino 10 (0,333g/kg da planta sem tratamento prévio com acetamida) em decúbito esternal com a cabeça voltada para o flanco.	31

Figura 11	O antagonismo com acetamida em experimentos com ovinos, caprinos e coelhos indica monofluoroacetato como princípio tóxico de <i>Pseudocalymma elegans</i> .. Ovino 10 (0,333g/kg da planta sem tratamento prévio com acetamida) em movimentos de pedalagem na “fase dramática”.	31
Figura 12	O antagonismo com acetamida em experimentos com ovinos, caprinos e coelhos indica monofluoroacetato como princípio tóxico de <i>Pseudocalymma elegans</i> .. Ovino 9 (0,333g/kg da planta sem tratamento prévio com acetamida) com jugular moderadamente ingurgitada (seta).	33
Figura 13	O antagonismo com acetamida em experimentos com ovinos, caprinos e coelhos indica monofluoroacetato como princípio tóxico de <i>Pseudocalymma elegans</i> .. Ovino 6 (1g/kg). Aurícula (AU), veias cava caudal (CL) e cranial (C) repletas.	33
Figura 14	O antagonismo com acetamida em experimentos com ovinos, caprinos e coelhos indica monofluoroacetato como princípio tóxico de <i>Pseudocalymma elegans</i> .. Ovino 10 (0,333g/kg da planta sem tratamento prévio com acetamida). Edema na subserosa da vesícula biliar.	34
Figura 15	O antagonismo com acetamida em experimentos com ovinos, caprinos e coelhos indica monofluoroacetato como princípio tóxico de <i>Pseudocalymma elegans</i> .. Caprino 11 (0,333g/kg da planta sem tratamento prévio com acetamida) com acentuado edema pulmonar caracterizado por espuma rosada na traquéia.	34
Figura 16	O antagonismo com acetamida em experimentos com ovinos, caprinos e coelhos indica monofluoroacetato como princípio tóxico de <i>Pseudocalymma elegans</i> .. Ovino 6 (1,0g/kg). Degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos uriníferos contornados distais associada à cariopinicose (seta). HE. Obj. 25x.	36
Figura 17	O antagonismo com acetamida em experimentos com ovinos, caprinos e coelhos indica monofluoroacetato como princípio tóxico de <i>Pseudocalymma elegans</i> .. coelho 1 (0,5g/kg). Corpúsculos de choque na veia centrolobular (seta) e nos sinusóides hepáticos (cabeça da seta), tumefação e vacuolização de hepatócitos. HE. Obj. 40x.	36

ÍNDICE DE TABELAS

		Página
Tabela 1	Resumo dos aspectos clínico-patológicos dos casos de intoxicação por plantas que causam “morte-súbita”	8
Tabela 2	Resultados dos experimentos com <i>P. elegans</i> com e sem tratamento prévio com acetamida em ovinos, caprinos e coelhos	37

LISTA DE ABREVIACOES

ASTM	American Society for Testing and Materials
ATP	Adenosina trifosfato
CaCl₂	Cloreto de cálcio
CG	Cromatografia gasosa
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
DCA	Dicloroanilina
DCC	Diclorohexilcarbodiimida
DHV	Degenerao hidrópico-vacuolar
TCD	Túbulos contorcidos distais.
PVP	Pulso venoso positivo
EM	Espectometria de massa
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
IP	Intraperitoneal
MF	Monofluoroacetato de sódio
SAP	Número de registro no Setor de Anatomia Patológica
SNC	Sistema nervoso central
VO	Via oral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	2
2.1 Aspectos Clínico-Patológicos da Intoxicação por <i>Pseudocalymma elegans</i>	2
2.2 Monofluoroacetato de Sódio	12
2.2.1 Breve histórico e utilização do MF	12
2.2.2 Nomenclatura e propriedade físico-químicas	13
2.2.3 Modo de ação e efeitos tóxicos	14
2.2.4 Quadro clínico-patológico da intoxicação experimental por MF em animais	15
2.2.5 Terapêuticas da intoxicação por MF	17
2.2.6 Diagnóstico e prognóstico da intoxicação por MF	19
2.3 Acetamida	22
2.3.1 Breve histórico	22
2.3.2 Propriedades físico-químicas	22
2.3.3 Utilização	22
2.3.4 Toxicidade	23
2.3.5 Mecanismo de ação como antagonista no ciclo de Krebs	23
2.3.6 Uso da acetamida e outros doadores de acetato na intoxicação pelo MF	23
2.4 Diagnóstico Diferencial da intoxicação por <i>Pseudocalymma elegans</i>	24
2.4.1 Plantas cianogênicas	24
2.4.2 <i>Ricinus communis</i> L. (folhas e pericarpo)	26
2.4.3 “Falling disease”	26
2.4.4 Deficiência de vitamina E/Se	27
2.4.5 Outras plantas que causam “morte súbita”	27
3 MATERIAL E MÉTODOS	28
3.1 Local e animais	28
3.2 Procedimento Experimental	28
4 RESULTADOS	29
4.1 Início dos sinais clínicos e duração dos sintomas graves (“fase dramática”)	29
4.2 Quadro clínico geral	29
4.3 Achados de Necropsia	32
4.4 Histopatologia	35
5 DISCUSSÃO	40
6 CONCLUSÃO	42
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43

ANEXOS	73
Anexo I - Outras Plantas que causam “morte súbita” no Brasil	61
Anexo II - Resumo dos protocolos dos experimentos	74

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, as plantas que causam “morte súbita” são consideradas as mais importantes, pelo menos no que diz respeito aos prejuízos econômicos. A principal planta desse grupo é *Palicourea marcgravii*, responsável pela grande maioria das mortes de bovinos intoxicados por plantas no território nacional. Outras plantas capazes de causar “morte súbita” têm distribuição geográfica mais limitada, como é o caso da *Pseudocalymma elegans*, que só está presente no Estado do Rio de Janeiro. Em geral, os animais que ingerem essas plantas morrem sem sinais clínicos prévios, ou com sintomas que passam despercebidos; à necropsia não se encontram lesões significativas. Pelo exame histológico, porém, em muitos animais encontra-se, no rim, uma lesão considerada característica, denominada “degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos uriníferos contornados distais associada à cariopcnose” (TOKARNIA et al., 2000).

O monofluoroacetato (MF) tem sido isolado de diversas plantas tóxicas, cuja ingestão determina “morte súbita” na África do Sul e na Austrália; no Brasil, essa substância foi identificada em *P. marcgravii* por Oliveira (1963) e *Arrabidaea bilabiata* (KREBS et al., 1994); há ainda indícios da presença do MF em *Mascagnia rigida* (CUNHA, 2008). Recentemente, Nogueira et al. (2010) e Peixoto et al. (2010) demonstraram que bovinos e ovinos intoxicados experimentalmente com monofluoroacetato de sódio desenvolvem a degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos uriníferos contornados distais associada à cariopcnose. Embora o quadro clínico-patológico verificado em animais que ingerem essas plantas seja semelhante, em muitos aspectos, ao observado nos casos de intoxicação por MF (NOGUEIRA et al. 2010, PEIXOTO et al., 2010), alguns pesquisadores são da opinião de que esse composto não seria responsável pela morte dos animais que ingerem essas plantas ou que outras substâncias causariam a morte dos animais ou que ainda poderiam contribuir para a toxicidade dessas plantas.

O presente trabalho teve como objetivo avaliar o quadro clínico-patológico da intoxicação por *P. elegans* em ovinos, caprinos e coelhos com e sem a administração de acetamida, que é um composto doador de acetato utilizado como antídoto nos casos de intoxicação por MF. Pretende-se, dessa forma, comprovar indiretamente que o MF é responsável pela morte dos animais que ingerem essa planta, o que abriria boas possibilidades de estabelecerem-se medidas profiláticas e de tratamento.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Aspectos Clínico-Patológicos da Intoxicação por *Pseudocalymma elegans*

Pseudocalymma elegans, um cipó da família Bignoniaceae (Figuras 1, 2, 3, 4), sem nome popular, foi a primeira planta tóxica estudada no Estado do Rio de Janeiro e uma das primeiras estudadas no Brasil (TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 2000). Em 1941, Mello e Fernandes esclareceram que as mortandades de bovinos que ocorriam no Vale do Rio Sant'Ana, município de Vassouras, RJ, eram provocadas pela ingestão desta planta.

Atualmente sabe-se que *P. elegans* ocorre também nos municípios de Paracambi, Rio de Janeiro, Saquarema e Rio Bonito (RJ), nos quais tem como habitat principal a encosta de morros (TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 2000; HELAYEL et al., 2009).

Sob condições naturais, a intoxicação por *P. elegans* só tem sido observada em bovinos (MELLO; FERNANDES, 1941; TOKARNIA, 2004 informação verbal¹; HELAYEL et al., 2009), embora haja suspeitas de ocorrência de casos de intoxicação natural em equinos (TOKARNIA et al., 1995). Experimentalmente têm sido intoxicados, por via oral, além de bovinos (MELLO; FERNANDES, 1941; TOKARNIA et al., 1969; HELAYEL et al., 2009), caprinos (MELLO; FERNANDES, 1941; TOKARNIA; PEIXOTO; DÖBEREINER, 1993), ovinos (CONSORTE; PEIXOTO; TOKARNIA, 1994), equinos (TOKARNIA et al., 1995), coelhos (MELLO; FERNANDES, 1941; TAVARES; REZENDE; DÖBEREINER, 1974; HELAYEL et al., 2009) e cobaias (MELLO; FERNANDES, 1941; TAVARES; REZENDE; DÖBEREINER, 1974).

Em 1969, Tokarnia et al. realizaram estudo experimental sobre as alterações clínico-patológicas encontradas na intoxicação por *P. elegans* em bovinos; foram administradas oralmente doses de 0,3g/kg a 10,0 g/kg de peso vivo de broto e de folhas maduras. Observou-se que a dose letal dos brotos era de aproximadamente 0,8 g/kg, já a das folhas maduras variou de 2,5 a 10 g/kg. Quando ingerida semanalmente em dose subletais, a planta não provocou intoxicação crônica em bovinos, nem induziu tolerância, pelo contrário, evidenciou-se leve efeito acumulativo. O início do aparecimento dos sintomas após a administração da planta fresca, em casos que terminaram com o óbito, variou de 12 horas e 20 minutos a 20 horas e 40 minutos. Nos casos em que os animais sobreviveram, esse período oscilou de 19 a 41 horas. A duração dos sintomas, nos animais que morreram, variou de poucos minutos a até 5 horas e 20 minutos. Os sinais clínicos observados foram andar rígido com os membros posteriores abertos, tremores musculares generalizados e instabilidade. O animal se deitava rapidamente ou caía muitas vezes em posição esternal com os membros posteriores esticados para trás. Essa instabilidade sempre começava de forma repentina, era frequentemente precipitada por simples ruído ou exercício leve e os animais morriam rápido ou se recuperavam. Adicionalmente foram observados opistótono, nistagmo, taquicardia e dispnéia. Macroscopicamente havia somente em leve ressecamento do conteúdo do omaso e reto. O exame histopatológico revelou degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos uriníferos contornados distais e vacuolização difusa do parênquima hepático.

¹ Departamento de Nutrição e Pastagem. Instituto de Zootecnia, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

Numa tentativa de estabelecer a dose letal e melhor caracterizar o quadro clínico-patológico da intoxicação por *P. elegans* em caprinos, foram administrados por via oral, em doses únicas, brotos de cor arroxeadada da planta a 14 caprinos machos e fêmeas. Verificou-se, em relação à brotação recente (roxa), que a dose necessária para causar a morte em caprinos foi a partir de 0,5 g/kg. Os animais apresentaram os primeiros sinais de um e 35 minutos após o exercício. Os três caprinos jovens tiveram intoxicação mais grave do que a observada nos animais adultos. O caprino jovem que recebeu 1 g/kg, adoeceu antes do exercício a que seria submetido. A maioria dos animais que recebeu quantidades equivalentes a 0,75 e 0,5 g/kg não morreu. A sintomatologia foi bastante uniforme; quando eram movimentados, os animais relutavam em se locomover, e, às vezes, deitavam em decúbito externo-abdominal e ainda apresentavam acentuada dispnéia e tremores musculares. Em seguida, deitavam-se em decúbito lateral e sobrevinha o óbito. Os achados de necropsia foram escassos e pouco significativos. Ao exame histopatológico, no coração de dois animais, foram observadas áreas de necrose de coagulação; em um deles havia grande quantidade de macrófagos e, em menor grau, presença de fibroblastos. No fígado observou-se leve a moderada tumefação e vacuolização de hepatócitos. Em dois animais verificou-se presença de esferas hialinas dentro do citoplasma de hepatócitos (“degeneração em gotas hialinas”) com variável localização. No rim havia degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos contornados distais; verificou-se ainda, em um caso, necrose de coagulação nos túbulos, “degeneração em gotas hialinas” e cilindros hialinos em túbulos uriníferos da medula do rim. (TOKARNIA; PEIXOTO; DÖBEREINER, 1993)

Em experimentos realizados com ovinos constatou-se que as folhas de *P. elegans* também são tóxicas para esta espécie. Neste estudo, a planta foi administrada em doses únicas e em frações repetidas da dose letal. Nos experimentos com administração de dose única, a menor dose capaz de causar a morte dos ovinos foi de 1,5 g/kg da planta fresca. Com a planta dessecada, a menor quantidade foi de 1 g/kg, que corresponde a 3 g/kg da planta fresca. Os animais só mostraram sintomas após terem sido exercitados e alguns morreram antes do exercício sem apresentar sintomas. Os sintomas observados foram relutância em correr, dispnéia, taquicardia, dificuldade de ficar em pé, instabilidade, tremores musculares generalizados, às vezes o animal se deitava ou caía, opistótono, contrações generalizadas e morte. A evolução, após o aparecimento dos primeiros sintomas, variou de um a 24 minutos. Na necropsia, as alterações encontradas não foram significativas. As alterações histológicas foram vistas principalmente no coração, rim, fígado e pulmão. No coração havia lesões de intensidade discreta e leve, que consistiram em dissociação das fibras cardíacas por edema, edema intracelular das fibras cardíacas, presença de fibras isoladas ou em pequenos grupos mostrando citoplasma eosinofílico, tendendo levemente a hialinização e com condensação da cromatina nuclear (necrose incipiente) e infiltrado inflamatório mononuclear intersticial. No rim, havia em alguns animais, a característica degeneração hidrópico-vacuolar nas células epiteliais dos túbulos contornados distais (grupos de células com aumento do volume celular, citoplasma bastante rarefeito, quase imperceptível e forte picnose nuclear). No fígado, a única alteração observada foi moderada a acentuada vacuolização do citoplasma dos hepatócitos. No pulmão observaram-se congestão e edema alveolar. (CONSORTE; PEIXOTO; TOKARNIA, 1994)

Nos experimentos com administrações repetidas, 1/5 da dose letal causou a morte de animais após 5 a 9 administrações diárias; 1/10 da dose letal causou a morte de animais após 22 a 59 dias de administrações diárias; 1/20 da dose letal só causou a morte de um animal após 39 dias de administrações diárias. Partes dos animais só mostraram sintomas após terem sido exercitados e alguns morreram antes de serem exercitados, sem apresentar sintomas. Os sintomas apresentados foram os mesmos descritos acima nos experimentos com doses únicas. A evolução,

após o aparecimento dos primeiros sintomas, foi de menos de três minutos a mais de duas horas. À necropsia, as alterações encontradas foram acentuado edema pulmonar e petéquias subpleurais; no coração, externamente e ao corte, foram encontradas áreas esbranquiçadas, mal delimitadas. Adicionalmente observou-se congestão no intestino delgado e no fígado. (CONSORTE; PEIXOTO; TOKARNIA, 1994)

Nos experimentos com administrações repetidas da dose letal, verificou-se que, além das alterações acima mencionadas estarem presentes com maior intensidade, também havia lesões adicionais, como nítida necrose coagulativa de fibras cardíacas e alterações proliferativas no miocárdio. As fibras necrosadas tinham citoplasma bem eosinofílico, núcleo picnótico ou ausente. Os focos de necrose sempre estavam associados à proliferação de fibroblastos acompanhada ou não de infiltrado inflamatório mononuclear. Em alguns ovinos observaram-se congestão e hemorragias no sistema nervoso central e acentuada congestão no baço. Neste estudo, a planta demonstrou efeito acumulativo. (CONSORTE; PEIXOTO; TOKARNIA, 1994)

A toxicidade de *P. elegans* também foi estudada em equinos. Foram estabelecidos a sensibilidade da espécie a essa planta e o quadro clínico-patológico. Neste estudo, a brotação da planta foi administrada, por via oral, a oito animais, em doses de 0,8 a 3,2 g/kg. A dose letal foi 2,4 g/kg. A dose de 1,6 g/kg determinou intoxicação grave em apenas um equino e nenhuma sintomatologia em outro animal, enquanto que a administração de 0,8 g/kg não causou sintomas nos animais. Nos equinos que morreram, os primeiros sinais clínicos apareceram entre 5 horas e 8 minutos e 21 horas e 11 minutos após o início da ingestão da planta. No animal que adoeceu, mas se recuperou, esse prazo foi de 14 horas e 23 minutos. Foram observados, inicialmente, sudorese, movimentos abruptos por fasciculação muscular da cabeça, às vezes afetando todo o corpo, lábio inferior flácido, pulso venoso positivo, dispnéia, sonolência, relutância em locomover-se, instabilidade, tremores musculares, movimentos de mastigação vazia, ranger de dentes e elasticidade da pele diminuída. Posteriormente observaram-se incapacidade de manter-se em estação, quedas, decúbito esternal ou lateral, com respiração ofegante, tentativas de se levantar e movimentos de pedalagem. O tempo decorrido entre a queda e a morte variou de três minutos a quatro horas. Não foram encontradas lesões macroscópicas significativas. Já o exame histopatológico revelou, em todos os animais, necrose das células epiteliais dos túbulos uriníferos caracterizada por picnose nuclear e vacuolização citoplasmática com frequente evolução para lise. O fígado de um equino apresentou leve vacuolização dos hepatócitos da maior parte dos lóbulos hepáticos, com exceção da periferia destes. Em dois animais foi vista pequena quantidade de fibras cardíacas necróticas isoladas. (TOKARNIA et al., 1995)

Em coelhos e cobaios, os achados iniciais de Mello e Fernandes (1941) foram confirmados por Tavares, Rezende e Döbereiner (1974). Após a administração através de sonda orogástrica de brotos verdes dessecados da planta a oito coelhos, verificou-se que a menor dose capaz de causar a morte dos animais foi 0,3 g/kg. Os primeiros sintomas foram observados entre 1 hora e 5 minutos e 7 horas, após a administração da planta. Já nos cobaios, os primeiros sintomas ocorreram entre 3 horas e 15 minutos e mais de 14 horas. O tempo de evolução da intoxicação, desde o aparecimento dos primeiros sintomas até a morte variou de poucos minutos a 3 horas e 15 minutos. O cobaio que recebeu a menor dose letal morreu aproximadamente 26 horas após o início dos primeiros sintomas. Em coelhos, os sinais clínicos observados foram excitação e taquipnéia e, nos cobaios, excitação, tremores musculares e movimentos de pedalagem. Esses sintomas não foram uniformes em todos os animais. Os achados de necropsia foram pouco consistentes; havia somente pequenas hemorragias pulmonares em 47% dos coelhos e em 100% dos cobaios. Ao exame histopatológico, havia degeneração hidrópico-vacuolar de células renais em 57% dos coelhos e em 28,5% dos cobaios.

Recentemente Helayel et al. (2009) relataram a intoxicação natural por *Pseudocalymma elegans* em um bovino em Rio Bonito, RJ e a reprodução experimental dessa intoxicação em três bovinos e em 3 coelhos com exemplares dessa planta colhida no local onde ocorreu a morte. Não foram observadas alterações macroscópicas e histológicas significativas no bovino naturalmente intoxicado. A administração, por via oral, de 1g/kg da brotação da planta causou a morte do bovino dentro de 5h e 30 minutos após o início da administração, já pela administração de 0,5 g/kg, a morte do animal ocorreu após 76 horas e 36 minutos. A dose de 0,25g/kg foi capaz de causar sintomas, mas não levou a morte. A sintomatologia caracterizou-se por arritmia cardíaca, taquicardia, aumento da frequência respiratória, relutância em se mover, pulso venoso positivo, jugulares e grandes vasos ingurgitados, queda ao solo e movimentos de pedalagem, seguindo-se o óbito. À necropsia foram verificadas alterações compatíveis com as observadas na insuficiência cardíaca aguda, e o exame histopatológico revelou a lesão renal típica (degeneração hidrópica em túbulos contornados distais). Nos coelhos, a evolução variou entre menos de um minuto a dois minutos. O exame histopatológico do rim de dois coelhos também revelou a lesão microscópica característica.



Figura 1. O antagonismo com acetamida em experimentos com ovinos, caprinos e coelhos indica monofluoroacetato como princípio tóxico de *Pseudocalymma elegans*. *Pseudocalymma elegans*, detalhe das folhas e gavinha.



Figura 2. O antagonismo com acetamida em experimentos com ovinos, caprinos e coelhos indica monofluoroacetato como princípio tóxico de *Pseudocalymma elegans*. *Pseucolaymma elegans*, detalhe dos brotos de coloração roxa.



Figura 3. O antagonismo com acetamida em experimentos com ovinos, caprinos e coelhos indica monofluoroacetato como princípio tóxico de *Pseudocalymma elegans*. *Pseucolaymma elegans*, detalhe dos brotos de coloração roxa.



Figura 4. O antagonismo com acetamida em experimentos com ovinos, caprinos e coelhos indica monofluoroacetato como princípio tóxico de *Pseudocalymma elegans*, detalhe do fruto.

Tabela 1. Resumo dos aspectos clínico-patológicos dos casos de intoxicação por plantas que causam “morte-súbita” (Continua)

Família Rubiaceae							
Planta	Distribuição e habitat	Dose letal (g/kg)	Espécie animal	Tempo entre a administração e a morte	Quadro clínico	Achados de necropsia	Achados histopatológicos
<i>Palicourea marcgravii</i>	Todo Brasil, exceto região sul e MS. Terra firme com boa pluviosidade a beira de mata (meia sombra)	0,5	Bovinos, experimentalmente caprinos, ovinos, búfalos, equinos e coelhos	3h40min a 23h28min	PVP, instabilidade, tremores musculares, decúbito esternal, depois lateral, movimentos de pedalagem e morte	Praticamente negativos, às vezes hemorragias no epicárdio e congestão nos pulmões	DHV das células epiteliais dos TCD com acentuada cariopcnose
<i>Palicourea aeneofusca</i>	Zona da Mata, Garanhuns (PE) e leste da Bahia. Matas úmidas	0,75	Bovino, experimentalmente caprino e coelho	12h a 24h	Cai em decúbito lateral e morre	Negativos	DHV das células epiteliais dos TCD e vacuolização de hepatócitos
<i>Palicourea juruana</i>	PA, AM e RO. Matas capoeiras e pastos recém- formados.	2	Bovino, experimentalmente búfalo e coelho	12h50min a 66h 20min	Dispnéia, taquicardia, queda, decúbito lateral, movimentos de pedalagem, mugidos e morte	Negativos	Necrose hepática e necrose do miocárdio (em um bovino). Leve a moderada vacuolização dos hepatócitos
<i>Palicourea grandiflora</i>	Rondônia. Dentro das matas.	1 e 2	Bovino, experimentalmente coelho	Até 24 h	Relutância em mover-se, decúbito esternal, decúbito lateral, opistótono, movimentos de pedalagem, mugidos e morte	Negativos	DHV das células epiteliais dos TCD associada à cariopcnose

DHV –Degeneração hidrópico-vacuolar

TCD – Túbulos contorcidos distais.

PVP – Pulso venoso positivo

Tabela adaptada de: (TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 2000; OLIVEIRA et al., 2004; TOKARNIA et al., 2004).

Tabela 1. Continuação

Família Bignoniaceae							
Planta	Distribuição e habitat	Dose letal (g/kg)	Espécie animal	Tempo entre a administração e a morte	Quadro clínico	Achados de necropsia	Achados histopatológicos
<i>Arrabidaea bilabiata</i>	Bacia Amazônica. Várzeas (áreas temporariamente alagadas)	Variável, a partir de 2,5g/kg ou mais de 10g/kg	Bovinos, experimentalmente búfalos e coelhos	3h a 7h	Instabilidade, tremores musculares, dispnéia, PVP, queda, movimentos de pedalagem e morte	Negativos	DHV das células epiteliais dos TCD dos com acentuada cariopcnose
<i>Arrabidaea japurensis</i>	Roraima. Clareiras e bordas das matas, as margens de grandes rios e dentro das matas	1,5 a 10	Bovino, experimentalmente coelho	6h a 22h	Andar cambaleante, tremores musculares, súbita perda de equilíbrio, deita-se repetidas vezes, dispnéia, taquicardia, PVP, decúbito esterno-abdominal, decúbito lateral, movimentos de pedalagem, mugidos e morte	Negativos	DHV das células epiteliais dos TCD associada à cariopcnose
<i>Pseudocalymma elegans</i>	Paracambi, Rio de Janeiro, Saquarema e Rio Bonito. Encostas de morros	2,5 a 10	Bovinos e equinos. Experimentalmente em caprinos, ovinos, coelhos e cobaias	12h a 44h	Andar rígido, instabilidade, tremores musculares, deita-se rápido ou cai em decúbito esternal com membros posteriores esticados, opistótono, nistagmo e taquicardia	Ocasionalmente ressecamento dos conteúdos do omaso e reto	Vacuolização de hepatócitos e miocárdio. DHV das células epiteliais dos TCD associada à cariopcnose

DHV – Degeneração hidrópico-vacuolar
TCD – Túbulos contorcidos distais.
PVP – Pulso venoso positivo

Tabela 1. Continuação

Família Malpighiaceae							
Planta	Distribuição e habitat	Dose letal (g/kg)	Espécie animal	Tempo entre a administração e o óbito	Quadro clínico	Achados de necropsia	Achados histopatológicos
<i>Mascagnia rigida</i>	Todo nordeste, parte do sudeste. Agreste e sertão.	Indeterminada	Bovinos, experimentalmente caprinos e coelhos	24h a 48h	Resistência em se locomover, tremores musculares, queda e morte	Negativos	Infiltrado linfocitário no miocárdio, edema e processos degenerativos no miocárdio e DHV das células epiteliais dos TCD associada à cariopcnose.
<i>Mascagnia elegans</i>	Sertão de Pernambuco	Indeterminada	Bovinos. Caprino e ovino mas não adoeceram	Indeterminado	Queda ao solo, taquicardia, micções frequentes, ligeira sobrecarga ruminal, aprumo do posterior, falta de apetite, tremores musculares, movimentos de pedalagem e morte	Negativos	Não há dados.
<i>Mascagnia pubiflora</i>	MS, GO e parte do sudeste (SP e triângulo mineiro). Solos férteis	5 a 20	Bovino. Experimentalmente coelho, cobaia e equino (não adoeceu)	16h 48h	Relutância em mover-se, andar rígido, tremores musculares, micção frequente, deita-se ou cai quando movimentado, decúbito lateral, movimentos de pedalagem, mugidos e morte	Negativos	DHV das células epiteliais dos TCD associada à cariopcnose.

DHV –Degeneração hidrópico-vacuolar
TCD – Túbulos contorcidos distais.
PVP – Pulso venoso positivo

Tabela 1. Continuação

Família Bignoniaceae							
Planta	Distribuição e habitat	Dose letal (g/kg)	Espécie animal	Tempo entre a administração e a morte	Quadro clínico	Achados de necropsia	Achados histopatológicos
<i>Mascagnia aff. rigida</i>	Norte do ES. Partes baixas dos pastos.	0,625 a 2,5	Bovino. Experimentalmente coelho	17h45 min a 37h45 min	Queda em decúbito esterno-abdominal, depois decúbito lateral, movimentos desordenados com a cabeça, tremores musculares, PVP, dispnéia, movimentos de pedalagem, mugidos, respiração espaçada ou forçada, movimentos de pedalagem e morte.	Em administrações repetidas, observaram-se áreas branco-acinzentadas na região do músculo papilar.	DHV das células epiteliais dos TCD associada à cariopcnose. Em administrações repetidas, processo degenerativo, necrótico, proliferativo e inflamatório na região do músculo papilar.
<i>Amorimia exotropica</i>	RS e SC. Capoeiras e orlas de matas.	5 a 10	Bovino. Experimentalmente em coelho	14h a 23h	Cansaço, jugular ingurgitada, tremores, taquicardia, decúbito e morte.	Coloração avermelhada na mucosa do intestino delgado e edema da subserosa da parede da vesícula biliar.	DHV das células epiteliais dos TCD associada à cariopcnose, congestão hepática centrolobular e hemorragias na mucosa do intestino delgado.

DHV –Degeneração hidrópico-vacuolar
TCD – Túbulos contorcidos distais.
PVP – Pulso venoso positivo

2.2 Monofluoroacetato de Sódio

2.2.1 Breve histórico e utilização do MF

O MF foi sintetizado pela primeira vez na Bélgica, em 1896, pelo químico Swarts (GRIBBLE, 1973). De fato, sua toxidez era desconhecida até a década de 1920 quando foi, inicialmente, observado o seu efeito nocivo contra insetos e patenteado como agente anti-traças (TWIGG; KING, 1991). Sua acentuada natureza tóxica foi detectada na Alemanha em 1934 (ATZERT, 1971), entretanto, apenas em 1942 os pesquisadores concluíram que a morte provocada por esse composto era causada por convulsões seguidas de falha respiratória (BRISCOE, 1942; FELDBERG; KILBY; KILBY, 1942). Durante a II Guerra Mundial (1939-1945), devido à falta de rodenticidas como tálcio e estricnina (EISLER, 1995), foram intensificadas as pesquisas por pesticidas alternativos, com a finalidade de proteger as tropas aliadas contra doenças transmitidas por roedores (CALVER; KING, 1986). Segundo Eisler (1995) no século XVIII, o MF já havia sido usado com esse propósito, quando *Dichapetalum toxicarium*, uma planta Africana, nessa época reconhecida por conter um composto tóxico letal para ratos, animais de produção e humanos, posteriormente, identificado como MF, foi utilizada por nativos da África para envenenar as fontes de água de tribos inimigas.

Em junho de 1944, o Departamento de Pesquisa Científica e Desenvolvimento dos Estados Unidos forneceu o MF e outros produtos químicos ao Centro de Pesquisa de Animais Selvagens para serem testados como rodenticidas. O Centro de Pesquisa deu ao MF o número 1080, que subsequentemente foi adotado como nome popular. Amostras de 1080 também foram enviadas ao Centro de Pesquisa de Animais Selvagens de Denver, EUA, para testes adicionais em outras espécies. Os resultados comprovaram o valor do 1080 como controlador eficiente de predadores de animais de produção (ATZERT, 1971). Ainda durante a Segunda Guerra, o MF protegeu tropas aliadas no Pacífico contra portadores do tifo, doença cujos vetores são roedores (PEACOCK, 1964). Nos EUA, o MF foi utilizado pela primeira vez em 1945 para controle de roedores e, mais tarde, coiotes (*Canis latrans*) e coelhos (*Lepus* spp.; *Sylvilagus* spp.) (HORNSHAW et al., 1986; AULERICH et al., 1987). Entre 1946 e 1949, doze pessoas morreram acidentalmente nos Estados Unidos intoxicados pelo 1080 quando este foi utilizado como rodenticida. Neste mesmo período uma criança adoeceu após comer carne cozida de um esquilo envenenado com MF, mas depois se recuperou (EPA, 1976). Em 1952, foi utilizado, pela primeira vez, para controlar populações de coelhos na Tasmânia (CHURCHILL; CORKHILL; RICHARD, 2007) e, em 1954, foi empregado, com o mesmo objetivo na Nova Zelândia, exclusivamente, para combater espécies animais introduzidas no país como gambás (*Trichosurus vulpecula*), gatos selvagens (*Felis catus*) e coelhos (*Oryctogalus cuniculus*), que se tornaram pragas e causavam prejuízos econômicos e danos ambientais (COWAN, 1991).

Nos EUA, a utilização do 1080 foi proibida em 1972 devido, em parte, às mortes de animais não-alvos (BALCOMB et al., 1983). Atualmente, o uso do 1080 nos EUA está restrito à proteção de animais de produção como ovinos e caprinos contra predadores como coiotes (PALMATEER, 1989,1990). No Brasil, o MF foi introduzido como rodenticida em 1965, e em 1989, três funcionários da empresa Aços Vilares S.A morreram e 76 foram hospitalizados intoxicados por MF devido à manipulação inadequada do produto (PALERMO-NETO; MORAES-MOREAU, 1995).

O seu emprego tornou-se restrito a campanhas públicas a partir de 1980, e, em 1982 sua fabricação, comercialização e uso foram proibidos pelo Ministério da Saúde (ADESP, 2007). Posteriormente, a sua utilização em produtos rodenticidas domissanitários foi legalmente proibida pela Portaria Nº 321, de 28 de Julho de 1997 (BRASIL, 1997). O seu comércio, bem como o de outras substâncias não regulamentadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), é considerado prática criminosa, a saúde pública, devido ao risco à vida de pessoas. Mesmo após tal proibição, o MF ainda é ilegalmente comercializado por

ambulantes e em estabelecimentos comerciais e utilizado de forma ilícita como rodenticida doméstico (APEVISA, 2009).

Atualmente, o seu uso também é proibido em diversos países como Alemanha, Japão, Panamá, Belize, Chile, Colômbia, El Salvador, Filipinas, Guatemala, México e Tailândia, devido à sua elevada toxicidade e potencial risco à saúde humana e ambiental (NIETO, 2001). Por outro lado, continua amplamente empregado em outros países, sobretudo na Austrália (McILROY, 1982a, 1982b, 1982c; McILROY, 1992; EASON; TURCK, 2002; CHURCHILL; CORKHILL; RICHARD, 2007) e Nova Zelândia (NIETO, 2001; BEASLEY, 2002; EASON; TURCK, 2002), onde seu uso é permitido, com restrições (NIETO, 2001), no controle da populacional de mamíferos nativos e de outras espécies animais introduzidas no país (CALVER; KING, 1986) que destroem plantações, comprometem a biodiversidade (CHURCHILL; CORKHILL; RICHARD, 2007), causam danos econômicos e ambientais (EASON et al., 1994; COWAN, 1991) e ameaçam espécies nativas por competição (CALVER; KING, 1986) ou predação (CALVER; KING, 1986; EASON, 2002).

Em 2004, 73 animais morreram envenenados criminosamente pelo MF no Zoológico de São Paulo. Havia três chipanzés, três antas, cinco dromedários, um elefante, um bisão, um orangotango, um macaco-de-cheiro, dois tamanduás, um sagüi-preto-de-mão-amarela, dois macacos caiarara, dez micos-leões-dourados e 43 porcos-espinhos (ORTIS, 2005). Aptekman et al. (2003) relatam que cães e gatos são as principais espécies intoxicadas de forma acidental ou criminosa pelo MF, sendo frequentes os atendimentos clínicos no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP, em Botucatu, SP.

2.2.2 Nomenclatura e propriedades físico-químicas

O MF, conhecido quimicamente também como ácido monofluoroacético e fluoroacetato de sódio (OMS, 2001) e, pelo nome popular “mão branca” (BALLANI et al., 2008), é uma substância extremamente tóxica (SCHWARTE, 1947; TWIGG; KING, 1991; MORAES, 1993; ZURITA et al., 2007). Recebeu a denominação 1080, correspondente ao seu número de série, quando testado, entre milhares de outros compostos, como rodenticida na década de 1940 nos Estados Unidos (EASON, 2002). Ficou conhecido também como veneno de *gifblaar*, nome popular de *Dichapetalum cymosum*, uma importante planta tóxica africana (STEYN, 1934), cujo MF foi identificado por Marais em 1944.

O MF é um sal, cristalino (McGIRR; PAPWORTH, 1955), branco, inodoro, insípido (McGIRR; PAPWORTH, 1955; OLIVEIRA, 1955), higroscópico quando exposto ao ar (EGEKEZE; OEHME, 1979a), relativamente insolúvel em solventes orgânicos (EISLER, 1995; BEASLEY, 2002), tais como querosene, álcool, acetona ou óleos vegetais e animais (EGEKEZE; OEHME, 1979a), porém solúvel em água, (OLIVEIRA, 1955; GRIBBLE, 1973; EGEKEZE; OEHME, 1979a; EISLER, 1995; BEASLEY, 2002). É uma substância não volátil (OLIVEIRA, 1955), quimicamente estável (OLIVEIRA, 1955; GRIBBLE, 1973) à luz solar e à temperatura de 54° C (EPA, 1995), devido à forte ligação entre os átomos de carbono e flúor, porém é instável a temperaturas superiores a 110° C (EISLER, 1995) e se decompõe a partir de 200° C (EISLER, 1995; BEASLEY, 2002). Algumas soluções aquosas de MF retêm suas propriedades tóxicas por pelo menos 12 meses, enquanto, outras perdem pelo menos 54% da sua toxicidade após 24 dias (EISLER, 1995). Apresenta fórmula molecular CH_2FCOONa (Figura 1) e massa molecular 100,02 g/mol (BEASLEY, 2002).

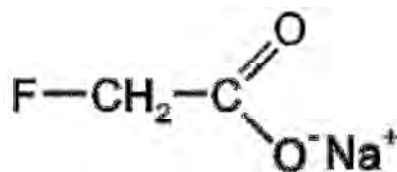


Figura 5. Estrutura química do monofluoroacetato de sódio.

2.2.3 Modo de ação e efeitos tóxicos

O modo de ação do MF baseia-se na formação do fluorocitrato, seu metabólito ativo, formado no organismo por meio da denominada “síntese letal”. O fluoroacetato se liga à acetil Coenzima A (CoA) para formar fluoroacetil-CoA, que substitui a acetil-CoA no ciclo de Krebs e reage com citrato-sintase para produzir fluorocitrato. Este composto bloqueia competitivamente a aconitase, o que impede a formação das coenzimas NADH e FADH₂, não havendo, desta forma, transferência de elétrons para a cadeia respiratória e formação de ATP, a partir de ADP. Com a queda na produção de ATP, processos metabólicos dependentes de energia são bloqueados. Adicionalmente não há conversão do citrato em isocitrato (Figura 2), e observa-se um acúmulo de citrato em vários tecidos. (GUIMARÃES, 1934; BARNES; GILBERT, 1960; CASCON; MORS, 1962; GAGNIN; MARAVALHAS, 1969; GÓRNIK et al., 1986; CLARKE, 1991). O bloqueio do ciclo de Krebs na intoxicação pelo MF provoca uma importante redução do metabolismo da energia oxidativa e também uma diminuição na oxidação do acetato e da síntese hepática de acetoacetato. A utilização de acetoacetato nos tecidos é inibida e há acúmulo de ceto-substâncias no sangue, que são excretadas pela urina. Verifica-se também a diminuição no uso do piruvato na incorporação de CO₂ nos ácidos orgânicos (NOVÁK et al., 1972). Adicionalmente há hipocalcemia, uma vez que o citrato, em concentrações elevadas no organismo, exerce um efeito quelante sobre o cálcio (OMARA, SISODIA, 1990; EASON, 2002; COLLICCHIO-ZUANAZE et al., 2006). Outras enzimas secundariamente afetadas são piruvato desidrogenase, piruvato quinase, succinato desidrogenase (MEHLMAN, 1967), fosfofrutoquinase (GODOY; CARMEN, 1974) e citrato ATPase (ROKITA, WALSH, 1983).

Em geral, a toxicidade do MF é a mesma, independentemente se a via de administração do composto for oral, subcutânea, intramuscular, intraperitoneal ou intravenosa (CHENOWETH; GILMAN, 1946; WARD; SPENCER, 1947). O MF é rapidamente absorvido pelos tratos gastrintestinal e respiratório, mas não é bem absorvido através da pele intacta (FOSS, 1948; BROCKMANN; McDOWELL; LEEDS, 1955; ATZERT, 1971). Apesar da má absorção dérmica, o manuseio diário do produto por trabalhadores constitui um risco potencial e, nestes casos, são adotados procedimentos rigorosos de segurança (EASON et al., 1999; EASON, 2002).

Quando absorvido, o composto se distribui uniformemente nos tecidos, inclusive cérebro, coração, fígado e rim (PEACOCK, 1964). Antes do aparecimento dos primeiros sinais clínicos, no entanto, há um período de latência, que varia, em geral, entre 30 minutos a duas horas e meia após a administração do MF, por qualquer das vias de administração empregada (EGEKEZE; OEHME, 1979a). Mesmo quando doses elevadas são utilizadas, o início das manifestações clínicas não é imediato, embora o período latente seja reduzido (PATTISON, 1959). Esse período de latência corresponde ao tempo necessário para que o MF seja absorvido, entre nas células e, em especial, para que ocorra a conversão enzimática em seu metabólito tóxico, o fluorocitrato (SHERLEY, 2004) em quantidade suficiente para alterar as funções intracelulares e induzir os sinais clínicos (ATZERT, 1971; PATTISON, 1959). A variabilidade na duração do período latente entre as diferentes espécies está diretamente relacionada a diferenças nos processos bioquímicos (EGEKEZE; OEHME, 1979a).

A toxicidade do MF ocorre, sobretudo, pela ação do fluorocitrato (Figura 3), formado no organismo por meio da denominada “síntese letal” (PETERS, 1952). Tal termo foi atribuído à conversão de um composto não-tóxico a outro extremamente tóxico por Peters (1952), em contraste à comum “síntese protetora”, bem conhecida pelos bioquímicos, no qual moléculas estranhas ao organismo são convertidas em compostos de menor toxicidade (STECOL, 1941). Como consequência, há diminuição em até 50% na produção de ATP e os processos metabólicos dependentes de energia são bloqueados (GAL; PETERS; WAKELIN, 1956; BOWMAN, 1964; WILLIAMSON, 1967). É evidente que os órgãos que possuem alta taxa metabólica, como coração, cérebro e rim, são os mais afetados (SUZUKI, 1999). Além disso, o citrato acumulado no organismo exerce um efeito quelante sobre o cálcio sérico, com consequente hipocalcemia (GAL; PETERS; WAKELIN, 1956; OMARA, SISODIA, 1990).

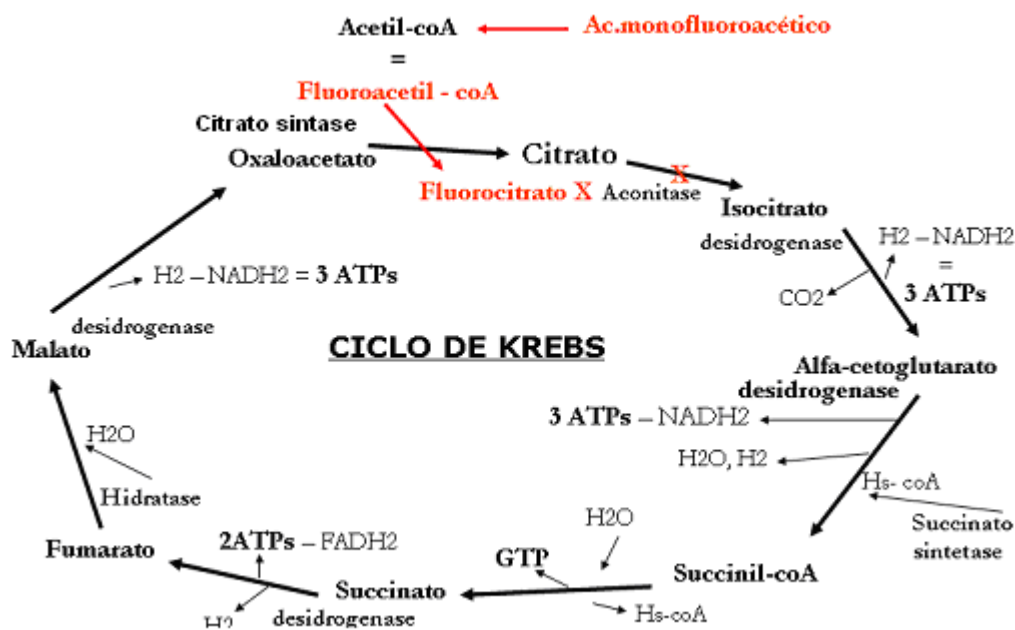


Figura 6. Bloqueio do ciclo de Krebs pelo monofluoroacetato

2.2.4 Quadro clínico-patológico da intoxicação por MF em animais

Tradicionalmente, as diferentes espécies animais são classificadas em categorias (I, II, III e IV), em função do efeito provocado pelo MF. Esse sistema de classificação foi elaborado em 1946, por Chenoweth & Gilman. Na classe I, a ação principal do MF ocorre sobre o coração e a morte sobrevém, em geral, por fibrilação ventricular. Na classe II, tanto o coração quanto o SNC; são afetados e a morte resulta, geralmente, de falha respiratória durante episódios convulsivos e, ocasionalmente, devido à fibrilação ventricular. Na classe III, a ação do MF é mais marcada sobre o SNC, há predomínio de convulsões epileptiformes e a morte está associada à parada respiratória. Na classe IV, estão incluídos os animais que exibem uma resposta atípica, caracterizada por bradicardia e fraqueza.

Essa classificação foi revista e complementada recentemente (PEIXOTO et al., 2010). Chenoweth & Gilman (1946) não realizaram experimentos com bovinos e ovinos, e, portanto, não agruparam essas espécies em nenhuma categoria. Com o objetivo de verificar se a ingestão de MF induz sinais clínicos e lesões similares às observadas nos bovinos intoxicados pelas plantas que causam morte súbita, Nogueira et al. (2010) realizaram experimentos com seis vacas que receberam, por via oral, 0,5 e 1,0mg/kg da substância. Clinicamente, os animais apresentaram taquicardia, jugular repleta com pulso venoso positivo, respiração

abdominal, ligeira perda de equilíbrio, por vezes cambaleavam, deitavam e apoiavam a cabeça no flanco. Na fase final (agônica), todos os animais caíam em decúbito lateral, esticavam os membros, faziam movimentos de pedalagem, apresentavam opistótono, nistagmo, mugidos e a morte ocorria em 2-14 minutos. À necropsia verificaram-se aurículas, jugulares, ázigos e pulmonares moderadamente ingurgitadas. Observaram-se ainda leve a moderado edema da subserosa nos locais de fixação da vesícula biliar no fígado, além de leve edema entre o duodeno e o pâncreas. O exame histopatológico revelou, em todos os animais, leve a acentuada DHV das células epiteliais dos túbulos uriníferos contorcidos distais associada à cariopcnose. Vacuolização e necrose de coagulação individual ou de grupos de hepatócitos e leve congestão hepática secundários à estase venosa também foram observados.

Em experimentos realizados com ovinos, administrou-se MF, por via oral, em doses únicas de 0,5 e 1,0mg/kg, cada dose para dois animais, e em doses subletais repetidas diariamente de 0,1mg/kg/dia, por quatro dias, e 0,2mg/kg/dia por seis dias, cada dose para um ovino. Todos os ovinos que receberam MF morreram, exceto um que recebeu 0,5mg/kg e não mostrou sintomas. Clinicamente os animais apresentaram taquicardia, respiração abdominal, tremores musculares, ligeira perda de equilíbrio, por vezes cambaleavam, deitavam e apoiavam a cabeça no flanco. Na fase final, os ovinos caíam em decúbito lateral, esticavam os membros, faziam movimentos de pedalagem, apresentavam opistótono e morriam. O exame ecocardiográfico evidenciou dilatação cardíaca e redução da fração de encurtamento sistólico. A análise dos níveis séricos de uréia e creatinina revelou moderada a acentuada azotemia. MF provocou “morte súbita” em todos os ovinos que mostraram sintomas. À necropsia verificaram-se aurículas e veias jugulares, cavas, ázigos e pulmonares moderadamente ingurgitadas e, em alguns animais, edema pulmonar. O exame histopatológico revelou, em todos os ovinos, leve a acentuada DHV das células epiteliais dos túbulos contornados distais, associada à picnose nuclear. Adicionalmente, verificaram-se discreta vacuolização e, por vezes, necrose de coagulação de hepatócitos (PEIXOTO et al. 2010). De acordo com os resultados dos experimentos, tais espécies devem ser incluídas na categoria I, uma vez que o principal efeito do MF em bovinos e ovinos se faz sobre o coração.

Em relação aos equinos, Chenoweth & Gilman (1946) incluíram essa espécie na categoria I, no entanto, afirmaram ser difícil determinar se havia, de fato, ausência de sintomas nervosos, uma vez que os animais foram anestesiados. Anos depois, outros autores descreveram sintomas referentes também ao SNC (EGEKEZE; OEHME 1979a). Desta forma, acreditasse que essa espécie deva ser incluída na categoria II.

Já os ratos e hamsters foram agrupados na categoria IV, ou seja, animais que apresentam sintomatologia atípica, caracterizada por fraqueza e extrema bradicardia (CHENOWETH; GILMAN 1946). Esses sinais clínicos entretanto foram observados, no dia seguinte à administração do MF, em animais que sobreviveram e, a nosso ver, não deveriam ter sido tão valorizados. Controversamente, esses autores também descreveram sintomas iniciais caracterizados por tremores, alteração postural, hiperexcitabilidade e convulsões tônicas provocadas por estímulos mecânicos. De fato, estudos posteriores demonstraram que ratos intoxicados por esse composto apresentam típica sintomatologia nervosa, caracterizada, em especial, por frequentes convulsões (FOSS, 1948; EGEKEZE; OEHME, 1979a; CUNHA, 2008). Além disso, Foss (1948) observou que ratos e camundongos intoxicados por MF apresentavam sinais clínicos nervosos idênticos aos manifestados por cobaias. Convém lembrar que Chenoweth & Gilman (1946) verificaram que cobaias apresentam alterações nervosas semelhantes àquelas descritas em cães e, desta forma, são incluídos na categoria III. Contudo, acreditasse que ratos e hamsters pertençam à categoria III. Recentemente, foram realizados experimentos em que ratos receberam, por via oral, 4,0 e 8,0mg/kg de MF. Clinicamente, os animais apresentaram apatia, cianose em extremidades (cauda, focinho e orelha), pelos arrepiados, inquietação, dispnéia, respiração abdominal, taquipnéia, postura

anormal, decúbito esterno-abdominal e lateral, tremores musculares, convulsões, cauda elevada, membros posteriores abduzidos, ataxia, esticar de membros com movimentos de pedalagem, opistótono, respiração ofegante e morte em poucos minutos. À necropsia observaram-se aurículas, veia cava cranial e caudal ingurgitadas e moderada dilatação cardíaca direita e esquerda em três animais. Havia ainda leve a acentuada congestão hepática e leve edema pulmonar (PEIXOTO et al., 2011c).

A intoxicação por MF em humanos produz vômito, agitação, irritabilidade, dor epigástrica, dor de cabeça, náusea, dor muscular, convulsões epileptiformes, paralisia parcial, coma, depressão respiratória, além de falência cardíaca aguda e morte devido à fibrilação ventricular (McTAGGART, 1970; REIGART et al., 1975; CHUNG, 1984; CHI et al., 1996).

Trabes et al. (1983) relataram um caso de intoxicação aguda como tentativa de suicídio, em uma adolescente de 15 anos de idade. O acompanhamento com tomografia computadorizada demonstrou atrofia cerebral difusa, dilatação da cisterna basal, dos ventrículos laterais e do terceiro ventrículo. A paciente apresentou sinais agudos de náuseas, vômitos, dor abdominal, convulsões, coma e permaneceu com alterações neurológicas de disfunções cerebelares, distúrbios de memória e comportamento depressivo 18 meses após a intoxicação. Em outro caso, houve intoxicação subaguda em um homem, que veio a óbito devido à pneumonia aspirativa.

A avaliação eletrocardiográfica em humanos mostra alterações inespecíficas do segmento ST e anormalidades na onda T. Adicionalmente verificam-se hipocalcemia e hipocalemia (PETERS et al., 1981; CHI et al., 1996,1999). Manifestações clínicas neurológicas como convulsões tônico-clônicas, hiperexcitabilidade e desorientação (PETERS et al., 1981; ROBINSON et al., 2002), além de insuficiência renal aguda oligúrica ou não-oligúrica também já foram descritas (CHUNG, 1984).

2.2.5 Terapêutica da intoxicação por MF

Embora os mecanismos de toxicidade do MF já tenham sido suficientemente estudados e compreendidos há mais de quatro décadas, ainda não foram desenvolvidos, até o momento, protocolos terapêuticos satisfatórios no tratamento da intoxicação por MF (PROUDFOOT et al., 2006). O tratamento da intoxicação por MF é um desafio para os médicos e veterinários (GOH et al., 2005), uma vez que não se conhece nenhum agente capaz de impedir ou reverter de maneira eficaz os efeitos do MF, além disso o desfecho dessa intoxicação é quase sempre fatal (BURGER; FLECKNELL 1994).

O tratamento da intoxicação por MF consiste basicamente em desintoxicação, terapias de suporte e específica, com a administração de antídoto. Como tentativas de desintoxicação, em geral, são realizadas a indução de êmese e lavagem gástrica, quando o animal não vomitou, e administração de adsorventes como o carvão ativado, colestipol ou resinas de troca iônica, que deve ser realizada o mais rápido possível após a ingestão do MF (OSWEILER, 1996; NORRIS et al., 2000), embora sejam escassos os dados confiáveis acerca da eficácia desse método (GOH et al., 2005). Em ratos (WICKSTROM et al., 1998a), diferentemente do que ocorre em cães (Goh et al., 2005), o colestipol reduz em 50% a concentração sérica do MF durante as primeiras quatro horas após a intoxicação (WICKSTROM et al., 1998a) e reduz a mortalidade dos ratos, quando administrado 30 minutos após a exposição ao MF (NORRIS et al., 2000). Contudo, quando são administradas altas doses de MF, tanto o carvão ativado como o colestipol, não são capazes de reduzir a absorção do MF de forma suficiente para proteger os ratos do óbito (WICKSTROM et al., 1998a). Em cães, a utilização de diálise peritoneal, embora recupere quantidade substancial do MF, não é eficaz na redução da concentração sanguínea dessa substância (WICKSTROM et al., 1998a). Na terapia de suporte,

são utilizadas medicações que controlam as convulsões, com auxílio da intubação e ventilação (OSWEILER, 1996).

Uma grande variedade de potenciais antídotos têm sido estudada, em especial, em ratos e camundongos, incluindo o monoacetato de glicerol (RAMMELL; LIVINGSTONE, 1985), acetamida (EGYED; SCHULTZ, 1986; GÓRNIK et al., 1994), sais de cálcio (SHAPIRA et al., 1980), gluconato de cálcio associado ao α -cetogluturato de sódio e succinato de sódio (OMARA; SISODIA 1990), bicarbonato de sódio (CHURCHILL, 1996), agentes moduladores de neurotransmissores (COOK et al., 2001) e 4-metilpirazole (FELDWICK et al., 1997).

A eficiência do uso de gluconato de cálcio (130 mg/kg), α -cetogluturato (252 mg/kg) e succinato de sódio (240 mg/kg) como antídotos contra a intoxicação por MF foram avaliados individualmente e associados, em camundongos intoxicados com 15,0 mg/kg de MF, por via intraperitoneal (OMARA; SISODIA, 1990). Os tratamentos foram realizados 15 minutos a 36 horas após a administração do MF. A administração isolada desses três antídotos, bem como a associação do gluconato de cálcio com o alfa-cetogluturato foi ineficaz na redução da mortalidade dos animais. No entanto, a administração do succinato de sódio associado ao gluconato de cálcio, 15 minutos após a intoxicação por MF, gerou um forte efeito protetor. Por outro lado, o uso de succinato de sódio em doses elevadas (360-480 mg/kg) associado ao gluconato de cálcio (130 mg/kg) não produz efeito protetor (OMARA; SISODIA, 1990) por razões, até então, desconhecidas (PROUDFOOT et al., 2006). Outros estudos demonstraram que a administração de 5 a 10 mL de uma solução a 10% de gluconato de cálcio, por via endovenosa, previne o desenvolvimento dos quadros tetaniformes, resultantes da acidose láctica (LOYD 1983; SCHVARTSMAN, 1971). Collicchio-Zuanaze et al. (2006) avaliaram o efeito da administração de succinato de sódio e gluconato de cálcio a 10%, em gatos intoxicados experimentalmente por MF e constataram taxa de sobrevida de 75% nos animais tratados contra 25% do grupo controle (não-tratado).

Foi demonstrado que o uso de barbitúricos em cães intoxicados por MF, também possui valor terapêutico, em especial, quando administrados precocemente (TOURTELLETTE; CONN, 1950). Nesse estudo, verificou-se que a administração do barbitúrico 30 min após a intoxicação por MF, com doses quatro vezes maiores que a LD₅₀ resulta na sobrevida de 80% dos cães. Por outro lado, quando a terapia é efetuada 3 horas após a intoxicação, a taxa de sobrevida é reduzida consideravelmente (17%). Adicionalmente, foi observado que com altas doses de MF (seis vezes o valor da LD₅₀), os barbitúricos são ineficazes (TOURTELLETTE; CONN, 1950). Outros autores estudaram o efeito profilático da reserpina na prevenção dos distúrbios cardíacos causados pelo MF em coelhos (HUANG et al., 1980). Nesse estudo foram realizadas três administrações prévias de reserpina, com intervalo de quatro horas, por via oral, na dose de 0,25 mg/kg e, em seguida, os animais receberam 1,5 mg/kg de MF. A maioria dos animais do grupo tratado com reserpina apresentou prolongamento no tempo de sobrevivência e, alguns animais, se recuperaram completamente. Os autores concluíram que a reserpina preveniu a estimulação adrenérgica de aminas vasoativas, liberadas durante a intoxicação, como mecanismo compensatório para a deficiência do suprimento energético para o coração (HUANG et al., 1980).

A administração de 5 a 10 mL de solução a 10% de cloreto de cálcio (CaCl₂), por via intravenosa lenta e contínua, acompanhada de monitorização previne a taquicardia e a fibrilação ventricular. Tal tratamento tem como finalidade restaurar os níveis de cálcio ionizado que foram supostamente quelados pela elevada concentração do citrato sérico (PALERMO-NETO; MORAES-MOREAU, 1995).

Foi verificado que a administração de doses elevadas de bicarbonato de sódio, com taxa de infusão contínua (300 mg/kg durante 15 a 30 minutos), causa aumento considerável na taxa de sobrevida de cães expostos ao MF, que já manifestam sinais clínicos avançados

(CHURCHILLI, 1996). Segundo outros autores, o bicarbonato de sódio é vital no combate à acidose metabólica observada em casos de intoxicação por MF (PALERMO-NETO; MORAES-MOREAU, 1995).

Em ratos intoxicados com *P. marcgravii*, o emprego de hidrato de cloral associado à xilazina mostrou-se capaz de prevenir as convulsões e morte e, desta forma, sugeriu-se que essa substância pode atuar como doadora de acetato (GÓRNIK et al., 1993).

Em pesquisa recente, realizada com a finalidade de encontrar um antídoto para o MF, foram testadas diversas substâncias em camundongos intoxicados com 15 mg/kg de MF, por via intraperitoneal (IP) (PEREIRA; PEREIRA, 2005). As substâncias foram administradas IP, 30 minutos após os camundongos terem recebido o MF e, incluíram, triacetato de glicerila, acetilmetionina, citrato de sódio, cloridrato de D,L-carnitina, cloreto de magnésio, tiosulfato de magnésio e tiosulfato de sódio, todos na dose de 100 mg/kg, exceto o cloreto de magnésio, cuja a dose foi 50 mg/kg. Verificou-se que a substância com maior atividade antagonista para doses letais do MF foi o tiosulfato de magnésio, uma vez que o seu emprego, evitou a morte de todos os camundongos (10/10). Adicionalmente, administraram-se uma solução com 50 g de tiosulfato de magnésio, por via endovenosa, a um novilho de 300 kg, intoxicado com *P. marcgravii* e que já manifestava sintomas leves de intoxicação. No dia seguinte, o animal estava completamente recuperado. O mecanismo de ação do tiosulfato de magnésio na intoxicação por MF é desconhecido (PEREIRA; PEREIRA, 2005).

Outros autores estudaram o valor terapêutico da utilização de agentes moduladores de neurotransmissores na intoxicação por MF em ratos e, verificaram que o uso isolado de agonistas GABA é capaz de controlar apenas alguns sinais clínicos, em especial, as convulsões, embora não aumente a sobrevivência dos animais intoxicados (WICKSTROM et al., 1998b). Por outro lado, o uso concomitante de diferentes neuromoduladores aumenta significativamente a sobrevivência dos animais (WICKSTROM et al., 1998b; WICKSTROM et al., 1998c).

Estudos desenvolvidos na Austrália e na Nova Zelândia avaliaram os potenciais benefícios da terapia com 4-metilpirazole, um fármaco indicado no tratamento de intoxicação por etilenoglicol, em ratos intoxicados por MF (FELDWICK et al., 1997). Esses autores verificaram que a administração de 4-metilpirazole reduz a produção de oxaloacetato através da inibição da enzima malato desidrogenase, o que resulta na redução da produção de fluorocitrato. Embora os sinais clínicos manifestados pelos animais tratados sejam mais leves do que aqueles apresentados pelo grupo controle, não foi verificada redução significativa na concentração sérica de citrato entre os animais experimentais e o grupo controle (FELDWICK et al., 1997).

2.2.6 Diagnóstico e prognóstico da intoxicação por MF

O diagnóstico da intoxicação por MF deve ser realizado com base no histórico, sinais clínicos, achados de necropsia e confirmado por análises toxicológicas (EGEKEZE; OEHME, 1979a). As amostras enviadas ao laboratório para análises químicas devem incluir, pelo menos, 50g (O'HAGAN, 2004; PARTON; BRUERE; CHAMBERS, 2001) de iscas suspeitas, vômito, conteúdo estomacal, fígado ou rim (EGEKEZE; OEHME, 1979a).

Muitas vezes o quadro clínico dessa intoxicação, é inespecífico e existem poucos estudos relacionados ao seu diagnóstico laboratorial (CHI et al., 1996, CHI; LIN; CHEN, 1999; O'HAGAN, 2004). Contudo, algumas alterações bioquímicas não específicas têm sido descritas e, incluem aumento da glicemia, uréia, creatinina, e a atividade da transaminase glutâmico-pirúvica (BOSAKOWSKI; LEVIN, 1986). Outros autores descrevem acidose metabólica e hipocalemia (SUZUKI, 1999). Além disso, a concentração sérica de citrato pode estar até três vezes maior do que os parâmetros de referência. Desta maneira, o citrato sérico

pode ser investigado como um indicador periférico da presença de compostos que inibem o seu metabolismo, como o MF. Em cães e ratos, o aumento da concentração sérica de citrato está relacionado ao aparecimento e à gravidade dos sinais da intoxicação por MF (BOSAKOWSKI; LEVIN, 1986). Estudos realizados em humanos verificaram que a elevação da concentração de citrato nos tecidos pode indicar intoxicação por compostos organofluorados (EGYED, 1978). Entretanto, segundo Schultz et al. (1982) os níveis de citrato no sangue ou tecidos, de ovelhas intoxicadas por esse composto, não possuem valor diagnóstico definitivo. De acordo com Marrazzi e Holliday (1981) a hiperglicemia pode ser um achado laboratorial consistente nos casos de intoxicação por MF e, portanto, pode auxiliar no diagnóstico.

Collicchio-Zuanaze (2006) avaliou o perfil hematológico e bioquímico de gatos intoxicados experimentalmente por MF, por via oral, na dose de 0,45 mg/kg, e verificou alterações transitórias no perfil hematológico, caracterizadas por leucopenia com neutropenia, linfopenia e eosinopenia absolutas, assim como trombocitopenia 12 a 30 horas após a intoxicação. Foi demonstrado que, 96 horas após a administração do MF, tais alterações não são mais detectadas. As avaliações bioquímicas revelaram hiperglicemia e aumento da atividade das enzimas lactato desidrogenase, creatinaquinase (CK) e sua fração cardíaca (CK-MB), bem como hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia transitórias, a partir de seis horas após a administração do MF. A análise toxicológica por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) demonstrou ser um método diagnóstico simples, rápido e eficiente em estágios iniciais de intoxicação por MF em gatos, uma vez que foi possível quantificar a substância em 75% (12/15) das amostras de soro examinadas; dessa forma, o método utilizado foi considerado efetivo no diagnóstico toxicológico da intoxicação por MF. Porém, a autora ressalta que o método seria mais eficaz antes da metabolização total do tóxico no organismo e do desenvolvimento de sinais clínicos avançados da intoxicação e, sugere que a quantidade residual detectada no soro sanguíneo pode ser útil para relacionar a quantidade de MF circulante no organismo, com a evolução da intoxicação e o prognóstico.

A confirmação do diagnóstico da intoxicação por MF pode ser realizado através de análises toxicológicas para identificação do composto. Usualmente são empregados métodos qualitativos que foram desenvolvidos, principalmente, para detecção desse composto em iscas líquidas, amostras de solo, sangue, urina, tecidos e plantas tóxicas (SAKAI; MIYAHARA, 1981).

Traços do MF (0,6 mg/L) podem ser detectados na água através de Cromatografia gasosa (CG) por captura de elétrons e em amostras biológicas em concentrações de 10-15 m/kg (EISLER, 1995). Além disso, esse composto pode ser quantificado em soluções com baixas concentrações (0,2 mg/L) (KIMBALL; MISHALINE, 1993). Em tecidos biológicos, vários métodos têm sido utilizados para determinar o MF, incluindo colorimetria, eletrodos de íon fluoreto, cromatografia de gás-líquido e de alta pressão, no entanto, esses métodos envolvem longos procedimentos de extração, possuem baixas taxas de recuperação e seletividade (ALLENDER, 1990).

A técnica de cromatografia em camada delgada é usada para identificar o MF a partir de misturas extraídas de ácido fórmico e fluoreto de sódio para determinações fluorométricas (SAKAI; MIYAHARA, 1981, McGARY; MELOAN, 1982).

Análises toxicológicas quantitativas podem ser realizadas por técnicas de CG e CLAE (KRAMER, 1984; OZAWA; TSUKIOKA, 1989; ALLENDER, 1990; MINNAAR et al., 2000; DEMARCHI et al., 2001; SPORKERT et al., 2002; ZEFERINO et al., 2005). A CG é capaz de determinar a presença do MF como ácido livre em solventes aquosos (KIMBALL; MISHALINE, 1993). Outros métodos bastante sensíveis para detecção do MF incluem a eletroforese de zona capilar, comumente realizada em iscas (FUYU; HUIFANG; YI, 1996) e

o isolamento do MF de amostras biológicas por cromatografia de troca iônica com conversão a seu éster dodecil (BURKE; LEW; COMINOS, 1989).

A determinação do MF em tecidos biológicos e iscas através de CG com extração em acetona e água seguida por derivatização com brometo de pentafluorobenzil, é uma técnica de alta sensibilidade e que possui baixo limite de detecção (ALLENDER, 1990). Outros autores quantificaram o MF por CG com espectrometria de massa e derivatização do extrato das amostras biológicas também em pentafluorobenzil, porém, a extração foi realizada com a utilização de tungstato de sódio e acetato de etila (CASPER; McMAHON; PAULSON, 1985). Segundo Kimball e Mishalaine (1993) esse composto também pode ser identificado como ácido livre em solvente aquoso por CG com detector de massa seletivo utilizando colunas capilares de polietilenoglicol.

Análises qualitativas do MF foram realizadas em amostras de rim, fígado e estômago com a utilização de éster benzil em CG. Nesse estudo, ao comparar os métodos de detecção com benzilação ativada por pirólise de sal de amônio quaternário, verificaram-se que os limites de detecção do MF nos tecidos são menores pela técnica da foto-ionização (15 mg/kg), quando comparados ao método de detecção por ionização em chama (100 mg/kg). Cabe ressaltar que o limite de detecção com estes procedimentos é menos sensível do que a CG/EM, no entanto, a CG/EM não está normalmente disponível nos laboratórios de diagnóstico veterinário (HOOGENBOOM; RAMMELL, 1987).

Outro método descrito de análise do MF por CG com espectrometria de massa, que apresenta alta sensibilidade com baixos limites de detecção (SPORKERT et al., 2002).

DEMARCHI et al. (2001) otimizaram um método anteriormente descrito por Ozawa & Tsukioka (1989), e determinaram por CG a concentração de MF no sangue de coelhos. A extração otimizada do MF foi realizada com a utilização de colunas de alumina e a derivatização em acetato de etila, utilizando-se o diclorohexilcarbodiimida (DCC) como catalisador da reação e 2,4 dicloroanilina (DCA) como agente da derivação para detecção no cromatógrafo. A purificação do derivado foi feito com acetonitrila (DEMARCHI et al., 2001). Técnicas de CLAE também foram desenvolvidas para análises quantitativas de MF em amostras biológicas e iscas, além de serem utilizadas na identificação do princípio ativo de algumas plantas tóxicas como *Dichapetalum cymosum* e *Palicourea marcgravii* (MINNAAR et al., 2000). Neste estudo, o MF foi identificado em tais plantas tóxicas, bem como em amostras de fígado e rúmen de bovinos por meio de CLAE. Segundo esses autores, em amostras biológicas mantidas a temperatura ambiente por 14 dias ocorre redução de 50% na capacidade de identificação do MF, uma vez que, tais amostras se mantidas em temperatura ambiental devem ser analisadas em até sete dias (MINNAAR et al., 2000).

Outro autor estudou um método analítico, como forma alternativa de diagnóstico nas intoxicações causadas por *P. marcgravii*, através da caracterização do seu princípio tóxico, que considerou ser o MF, por cromatografia delgada do macerado de vísceras de coelhos intoxicados experimentalmente por essa planta. Nesse trabalho, verificou-se que o MF pode ser identificado por cromatografia em diversos órgãos (cérebro, coração, fígado, rim e estômago) e no conteúdo estomacal de animais intoxicados pela planta. O autor afirmou que essa técnica tem aplicabilidade na rotina laboratorial devido a praticidade, baixo custo e rapidez (PONTUAL, 2000).

Recentemente, Zeferino et al. (2005) desenvolveram um procedimento analítico simples, rápido, econômico e preciso para quantificar o MF em amostras de soro sanguíneo de gatos. O método utiliza CLAE com detector de condutividade onde é realizada a extração líquido-líquido. A detecção do MF através dessa técnica reduz significativamente o consumo de solventes e o tempo das análises quando comparado aos outros métodos descritos na literatura (COLLICCHIO-ZUANAZE, 2006).

Em geral, o prognóstico da intoxicação por MF é desfavorável e depende da quantidade ingerida do tóxico, bem como da gravidade dos sinais clínicos. Contudo, há melhora do prognóstico quando o tratamento com acetamida ou bicarbonato de sódio é instituído precocemente (PARTON, 2006). Embora no homem, achados como hipotensão, acidose metabólica e aumentado da concentração de creatinina sérica sejam indicadores de mau prognóstico (CHI et al., 1996), em animais não se conhece a relevância de tais alterações no estabelecimento do prognóstico (GOH et al., 2005).

2.3 Acetamida

2.3.1 Breve histórico

A acetamida foi descoberta em rejeitos de uma mina de carvão da antiga União Soviética; o composto forma-se durante estações secas em áreas enriquecidas em amônia e isoladas do contato com oxigênio e luz solar e passou a ser produzido comercialmente desde 1920 (BRANCO; CHAVES, 2006). Foi também encontrada nos Estados Unidos da América (NEVES; CORRÊA; CARDOSO, 2008) e é um dos componentes orgânicos detectados recentemente na Via Láctea (HOLLIS et al., 2006).

2.3.2 Propriedades físico-químicas

Acetamida ou etanamida CH_3CONH_2 é a amida do ácido acético (Figura 3). Trata-se de uma substância higroscópica, cristalina, branca, sem cheiro e de sabor amargo, com ponto de ebulição 222°C , ponto de fusão 81°C , massa molecular 59.06, densidade $1.16\text{g}/\text{cm}^3$ e solubilidade em água de $200\text{g}/100\text{ml}$. É solúvel também em etanol, triclorometano, piridina, glicerol e pouco solúvel em éter. É obtida, no laboratório, através da desidratação de acetato de amônio e, industrialmente, pela hidrólise da acetonitrila; produz gases tóxicos ao ser exposta ao calor e reage com ácidos e oxidantes fortes (WINDHOLZ, 1983).

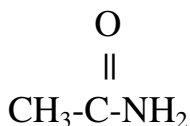


Figura 7. Estrutura química da acetamida.

2.3.3 Utilização

A solubilidade da acetamida foi testada em 400 substâncias orgânicas e algumas inorgânicas por Stafford (1933), que concluiu tratar-se de um composto altamente solúvel. Essa característica fez da acetamida um excelente solvente para uso comercial na síntese de vários produtos.

A acetamida e seus derivados são utilizados também na composição de meios de cultivo para isolamento e diferenciação de bactérias (OBERHOFER; ROWEN, 1974), no controle populacional de aves (LEFEBVRE et al., 1979), como herbicida (BARBASH; RESEK, 1996; SPALDING et al., 2003), na criopreservação de sêmen (BLANCO et al., 2000), como agente plastificador da proteína de soja (LIU; ZHANG, 2006), através do seu efeito bactericida (ESTRADA et al., 2007) e no tratamento da asma (WANG et al., 2008). Esse composto também era utilizado como intermediário na síntese de metilamina, tioacetamida e hipnóticos (IARC, 1974).

2.3.4 Toxicidade

Flaks et al.(1983) realizaram estudo acerca de alterações hepatocelulares, em que submeteram ratos machos da linhagem Leeds a uma dieta de 5% em peso de acetamida por até 35 semanas e verificaram alta incidência de neoplasias. Fleishman et al. (1980) administraram ração com 1,18 e 2,35% de acetamida a camundongos e ratos e observaram aumento na incidência de linfoma e carcinoma hepatocelular, respectivamente.

2.3.5 Mecanismo de ação como antagonista no ciclo de Krebs

A inibição do ciclo de Krebs na intoxicação por MF provoca queda da produção de ATP e conseqüente bloqueio de processos metabólicos dependentes de energia (GORNIAK et al., 1986; GONCHAROV et al., 2006). Não existe antídoto capaz de inativar o fluorocitrato, porém resultados promissores foram obtidos através de substâncias doadoras de acetato, como a acetamida. Estas substâncias competem com o MF quando administradas antes da exposição ou no início do período de latência (KELLERMAN et al.; 2005).

2.3.6 Uso da acetamida e outros doadores de acetato na intoxicação pelo MF

Com base no mecanismo de ação do MF, acredita-se que compostos precursores de acetato (referidos como “doadores de acetato”) sejam capazes de reduzir por inibição competitiva a afinidade do MF com mesmo sítio ativo (Coenzima A) (PATTISON, 1959).

A administração prévia de acetamida a ratos intoxicados com MF, bem como por folhas frescas de *P. marcgravii* ou com extratos concentrados de *P. marcgravii*, *P. juruana*, *Pseudocalymma elegans*, *A. bilabiata*, *M. rigida*, *M. pubiflora*, *M. aff. rigida* e *A. exotropa*, demonstrou acentuado efeito protetor, uma vez que evitou, em todos os experimentos, tanto aparecimento dos sinais clínicos, quanto a morte de todos os ratos intoxicados, com exceção de dois animais que receberam extrato concentrado de *M. rigida* e *P. elegans* (PEIXOTO et al., 2011c). Em ratos intoxicados por extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* (117,9 mg/kg) e MF (1,09 mg/kg) verificou-se que a administração de 1,25 g/kg de acetamida, por via intraperitoneal, uma hora antes da intoxicação dos animais, em ambos os casos, evitou o desenvolvimento de sinais clínicos e a morte (GÓRNIAK et al., 1994). A administração da acetamida (2,0 g/kg) aos bovinos intoxicados por MF (0,5 mg/kg) e *P. marcgravii* (1,0 g/kg) preveniu os sinais clínicos e o óbito de todos os animais (PEIXOTO et al., 2011b).

O efeito protetor da acetamida foi descrito primeiramente em 1986 por Egyed & Schultz, que avaliaram a eficácia da administração deste composto em cobaios e ovinos intoxicados experimentalmente por *Dichapetalum cymosum*, planta africana cujo princípio tóxico é o MF. Nos experimentos realizados por esses autores, a administração de acetamida em doses únicas de 5,0 g/kg para três ovelhas, até 24h antes da administração de 5,0 g/kg de *D. cymosum*, não evitou a morte dos animais. Já nos estudos realizados com doses únicas de 2,0 g/kg de acetamida para três ovinos, simultaneamente com o fornecimento de 1,0 g/kg da planta, não foram observados sinais clínicos e nenhum animal morreu. O tratamento prévio com acetamida (2,0 g/kg) em até três vezes antes e durante a administração de 1,0 g/kg da planta, para outros dois ovinos, induziu discretos sinais clínicos, mas os animais se recuperaram.

O monoacetato de glicerol é considerado o agente protetor mais eficaz em casos de intoxicação por fluoroacetato em ratos, coelhos, cães e macacos *Rhesus* (CHENOWETH et al., 1951, RAMMELL; LIVINGSTONE, 1985), quando administrado precocemente, na dose de 0,5 mg/kg/hora, por via intravenosa (IV) ou intramuscular (IM) até 20 minutos após a intoxicação (MOUNT, 1992).

Outro protocolo descrito para o homem é baseado em estudos realizados em macacos (CHENOWETH, et al., 1951) e consiste na administração de 0,1-0,5 mL de solução 60% de monoacetato de glicerol/kg, diluída à uma concentração de <1%, antes da administração por via intravenosa. Alguns autores recomendam para cães doses de 2-4 mg/kg/hora via IM (KIRK, 1980) ou inicialmente 0,5 mL/kg/IM, e doses seguintes de 0,2 mL/kg/IM a cada 30 minutos por 5 horas (RAMMELL; LIVINGSTONE, 1985).

A oxidação de etanol leva ao aumento da concentração sanguínea de acetato e consequente inibição da produção de fluorocitrato. A mortalidade de ratos, cobaias e coelhos intoxicados é significativamente reduzida através da administração de 800 mg/kg de solução de etanol a 10%, por via subcutânea, em até 30 minutos após a exposição ao MF (HUTCHENS, et al., 1949). Outra opção é administrar 8,8 mL/kg de solução de 1:1 de etanol a 50%, por via oral, associado ao ácido acético a 5%, embora essa associação seja menos eficaz que o monoacetato de glicerol (PALERMO-NETO; MORAES-MOREAU, 1995). Em macacos, a administração de 2,0 g/kg de acetato de sódio associada a 2,0 g/kg de etanol é recomendada para o tratamento da intoxicação por MF (PEACOCK, 1964).

Pecuaristas da África do Sul, apesar de desconhecerem o mecanismo de ação desses antídotos, fazem uso de um interessante tratamento popular empírico para reverter à intoxicação por *Dichapetalum cymosum*, planta da África do Sul que contém MF, em animais de produção, baseado na utilização de partes iguais de vinagre (ácido acético) e cerveja de sorgo (etanol) (STEYN, 1934).

2.4 Diagnóstico Diferencial da Intoxicação por *Pseudocalymma elegans*

2.4.1 Plantas cianogênicas

As plantas cianogênicas contêm como princípio ativo o ácido cianídrico (HCN), um líquido incolor, muito volátil, considerado como uma das substâncias mais tóxicas que se conhecem. Nos vegetais se encontra ligado a glicosídeos denominados cianogênicos e é liberado após a hidrólise dos mesmos (RADOSTITS et al., 2000; VENNESLAND et al., 1982). São registradas no mundo mais de 120 plantas consideradas cianogênicas (RADOSTITS et al., 2000).

Quando ingerido o HCN é rapidamente absorvido no tubo digestivo passa à circulação sanguínea, de onde uma parte é eliminada pelos pulmões; no fígado, a maior parte é transformada em tiocianetos, substâncias pouco tóxicas que são excretadas pela urina. Por isso a intoxicação só ocorre quando doses tóxicas são ingeridas em um curto espaço de tempo (2 a 4 mg de HCN/kg de peso vivo/ hora) (TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 2000).

O HCN produz um quadro de anóxia aguda nos tecidos, por bloquear a cadeia respiratória ao nível da enzima citocromoxidase, que impede o aproveitamento de oxigênio pelos tecidos. Como a absorção do HCN é rápida, os sintomas da intoxicação aparecem logo após ou durante a ingestão da planta e podem culminar com a morte em poucos segundos, com convulsões e parada respiratória. Doses menores causam respiração acelerada e mais profunda, taquicardia, mucosas visíveis de cor vermelho vivo, depois cianóticas, tremores musculares, andar cambaleante, queda, contrações tônicas e clônicas e coma (CLARK; WEISS, 1952).

Em casos agudos, não se observa qualquer lesão à necropsia, apenas uma coloração arterial vermelho-brilhante é observada no sangue venoso. À histopatologia, em animais que sobreviveram por mais tempo, ou foram expostos várias vezes ao cianeto, pode ser observada necrose focal da substância cinzenta e branca no cérebro. Essas lesões são semelhantes as do envenenamento pelo monóxido de carbono; acredita-se que seja decorrente da hipóxia (JONES; HUNT; KING, 2000).

Estudos toxicológicos são importantes quando se suspeita de intoxicação por plantas cianogênicas, esta toxicidade pode ser confirmada pela presença e quantificação do HCN em fígado, músculo e amostras de conteúdo de rúmen. (HARAGUCHI, 2003, TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 2000)

O tratamento tradicional é feito através de aplicação endovenosa de hipossulfito de sódio, que induz a formação de metemoglobina, que se combina com o HCN e forma a cianometemoglobina, que é uma substância atóxica. O HCN é então liberado e fixado pelo tiosulfato para formar tiocianeto, que é então liberado pela urina (TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 2000).

No Brasil, as intoxicações por *plantas cianogênicas* são menos frequentes e importantes do que as que ocorrem pelas plantas que causam “morte súbita” (TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 2000).

. As principais plantas cianogênicas que causam intoxicação no Brasil são:

Manihot é o gênero mais importante do grupo das plantas cianogênicas; pertence à família Euphorbiaceae e a espécie mais conhecida é a *Manihot esculenta* Grantz. Os termos “mandioca”, “macaxeira”, “aipim” são utilizados para denominar as variedades pobres (mansas) em glicosídeos cianogênicos (linamarina, faseolunatina e lotaustralina). Já as variedades “bravas” são ricas nesses compostos e são utilizadas na fabricação de farinha de mandioca, goma e polvilho; nesses casos, a eliminação do glicosídeo é feita através do calor (TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 2000).

Existem ainda outras espécies de *manihot* silvestres, conhecidas como “maniçobas” em forma de árvores ou arbustos que ocorrem em todo o país; duas delas são a *Manihot piauhyensis* Ule e a *Manihot glaziovii* Muell Arg. (TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 2000).

Prunus sphaerocarpa, conhecida como “pessegueiro-bravo”, é uma planta da família Rosaceae rica no glicosídeo cianogênico amigdalina. A planta pode se encontrada nas regiões Sudeste e Sul do Brasil (TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 2000).

Saad e Camargo (1967) diagnosticaram intoxicação por *P. sphaerocarpa* em bovinos e caprinos, no Estado de São Paulo, e determinaram sua toxidez através de experimentos com caprinos. Gava et al. (1992) confirmaram através de experimentos em bovinos, a toxidez do *Prunus selowii* Sw (= *Prunus sphaerocarpa*) que, de acordo com veterinários e criadores, causaria frequentes caso de intoxicação em bovinos no Estado de Santa Catarina. Nos experimentos a dose tóxica variou de 3,5 a 5g/kg.

Piptadenia macrocarpa Benth. (= *Anadenanthera macrocarpa* (Benth.) Brenan), planta pertencente à família Leguminosae Mimosoidea, conhecida como “angico-preto”, é encontrada em todo Nordeste (TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 2000).

Tokarnia et al. (1999b) ao realizarem experimentos com a *P. macrocarpa* verificaram que as folhas frescas coletadas em outubro (fase de brotação) são mais tóxicas que em março, quando maduras e que as folhas dessecadas continuam tóxicas, mas em questão de meses perderam a toxidez.

Silva et al. (2006) ao investigarem a ocorrência de diferentes intoxicações nas regiões do Seridó e Oriental do Rio Grande do Norte, realizaram entrevistas com 82 pessoas, entre produtores e técnicos que relataram que a intoxicação pela *P. macrocarpa* ocorria em 17 municípios após a quebra e queda de galhos durante as chuvas ou ventanias, corte da planta para aproveitamento da madeira ou através da brotação da planta.

Piptadenia viridiflora (Kunth.) Benth. Conhecida popularmente como “espinheiro” ou “surucucu”, árvore pertencente à família Leguminosae Mimosoidea, é encontrada no Oeste da Bahia (TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 2000) e se revelou tóxica para bovinos, por causar quadro clínico-patológico semelhante ao observado na intoxicação por *P. macrocarpa* (TOKARNIA et al., 1999b).

Sorghum vulgare e outras gramíneas tóxicas, tornam-se perigosas quando fatores que impedem seu pleno desenvolvimento ou provocam seu murchamento, como estiagem, geadas e pisoteio, favorecem o aparecimento de altos teores de glicosídeos cianogênicos ou a liberação de HCN. Dentre essas as mais conhecidas são *Cynodon*, *Triglochin* e *Sorghum*. Essas gramíneas são mais perigosas quando em brotação (HENRICI, 1926).

Foi relatada a ocorrência de intoxicação cianídrica em bovinos em pastagens de *cynodon* (“tifton 68”), em dois surtos da doença em fevereiro de 1996 e fevereiro de 1997. O quadro foi reproduzido experimentalmente, no qual folhas verdes da planta foram administradas por via oral a bezerros e a dose letal situou-se em 8g/kg (GAVA et al., 1998b).

Um surto de intoxicação por *Sorghum halepense* (L.) Pers., foi descrito no município de Santa Luzia, semi-árido da Paraíba; dois de nove animais postos no pasto na fase de rebrota morreram. À necropsia foram observados congestão e cianose das mucosas, musculatura escura, pulmão com pontos hemorrágicos e edema, além das folhas das plantas no rúmen. O teste do papel picro-sódico apresentou resultado positivo (NÓBREGA JR. et al., 2006).

2.4.2 *Ricinus communis* L. (folhas e pericarpo)

Arbusto da família Euphorbiaceae, tem os nomes populares de “mamona” ou “carrapateira”. A planta ocorre em todo o Brasil e a intoxicação natural só tem sido verificada em bovinos. A ingestão das folhas e/ou do pericarpo causam predominantemente sintomas neuromusculares (TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 2000).

A condição para que ocorra a ingestão da planta provavelmente é a fome, que pode inclusive provocar a invasão de animais em áreas cultivadas (TORRES; FERNANDES, 1941).

A dose letal é aproximadamente 20g/kg (DÖBEREINER; TOKARNIA; CANELLA, 1981; TOKARNIA; DÖBEREINER; CANELLA, 1975). No caso das folhas os primeiros sintomas ocorrem entre três e seis horas após a ingestão da planta; a evolução é aguda e leva de 4 a 16 horas desde o início dos sintomas até a morte do animal. Já no caso do pericarpo, os primeiros sintomas aparecem entre 1 hora e 45 minutos a 4 horas e 30 minutos após a ingestão da planta e a evolução varia de 1 hora e 30 minutos a 4 horas e 40 minutos do início dos sintomas até a morte do animal (TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 2000).

Os sintomas provocados pela ingestão das folhas e do pericarpo são idênticos, e de ordem neuromuscular. Os animais mostram andar desequilibrado, deitam-se com dificuldade após curta marcha, apresentam tremores musculares, sialorréia, movimentos de mastigação, às vezes eructação excessiva e recuperação ou morte rápida (Ibid.).

Os achados de necropsia são sempre negativos, a não ser o rápido aparecimento de pseudo-timpanismo logo após a morte do animal no caso da ingestão das folhas. A microscopia revela, sobretudo no caso da ingestão das folhas, leve a acentuada vacuolização do parênquima hepático (Sudan III negativo) (Ibid.).

2.4.3 “Falling disease”

A “falling disease”, uma das manifestações da carência de cobre, é uma enfermidade caracterizada por “morte súbita” em animais com baixos teores deste elemento no fígado. Nos animais, este mineral é importante na hematopoiese, no metabolismo dos tecidos conectivos, na formação da mielina e dos ossos e na pigmentação e formação de lã e pelos (CAVALHEIRO; TRINDADE, 1992; RADOSTITS et al., 2002).

A deficiência de Cu pode ser primária ou secundária. No primeiro caso, a ingestão dietética do elemento é insuficiente, já no segundo, sua absorção e utilização pelos tecidos estão prejudicadas pela presença de antagonistas como molibdênio (Mo), selênio (Se) e ferro

(Fe) (HOMSE, 1981; SUTTLE, 1986a,b; NIEDERMAN et al., 1994; GENGELBACH et al., 1994; RADOSTITS et al., 2002).

Em bovinos, além da “falling disease”, a deficiência de Cu pode provocar menor desenvolvimento corporal, baixo desempenho reprodutivo (PHILLIPPO et al., 1987a,b), anemia, osteoporose, alterações da pigmentação dos pêlos, diarreia (VALLI, 1985, UNDERWOOD; SUTTLE, 1999) e ataxia neonatal (SANDERS, 1980).

No Brasil, a “falling disease” foi descrita pela primeira vez em bovinos, em propriedades localizadas às margens da Lagoa Mirim e Lagoa dos Patos, no Rio Grande do Sul por Marques et al. (2003). Nessa ocasião, animais aparentemente normais, quando movimentados, caem e morriam subitamente, apresentando apenas tremores musculares. Nos animais necropsiados não foram observadas lesões significativas. Bennets, Beck e Harley (1948) relatam que ao exame histológico, há fibrose cardíaca em bovinos que morreram subitamente por carência de cobre. Hemossiderose no fígado, baço e linfonodos são também verificados em animais com deficiência de Cu (TOKARNIA et al., 1968; TOKARNIA et al., 1971; TOKARNIA et al., 1999a).

2.4.4 Deficiência de vitamina E/Se

O selênio (Se) é um componente essencial da enzima glutatona peroxidase, que ocorre principalmente no citosol celular e detoxifica peróxidos de lipídeos que podem destruir a integridade estrutural da célula e causar desordens metabólicas. Esse elemento é importante na produção de hormônios da tireóide, pois é parte integrante da enzima iodotironina-deiodinase tipo I, responsável pela conversão de T₄ em T₃, que é a forma fisiologicamente ativa. A vitamina E também atua como antioxidante e complementa a ação do Se uma vez que este atua no meio intracelular, enquanto aquela age no meio extracelular (TAKAHASHI et al., 1986; GORGI, 2004).

As principais manifestações da deficiência de vitamina E/Se são: miopatia nutricional em bovinos, suínos, ovinos e equinos; hepatose dietética, doença do coração de amora e diátese exsudativa em suínos; retenção de placenta em bovinos e baixa eficiência reprodutiva em ovinos. Os animais podem morrer subitamente sem apresentar sintomatologia ou após desenvolver um quadro clínico caracterizado por depressão, dispnéia, corrimento nasal espumoso tingido de sangue e taquicardia acentuada. As lesões macro e microscópicas são caracterizadas por um processo degenerativo-necrótico na musculatura esquelética e miocárdio. Nos bezerros, essas lesões localizam-se principalmente nos músculos da paleta e da coxa (RIET-CORREA et al., 2007).

2.4.5 Outras plantas que causam “morte súbita”

A intoxicação pelas demais plantas que causam “morte súbita” em bovinos no Brasil (Tabela 1 e ANEXO 1) deve ser considerada o principal diagnóstico diferencial da intoxicação por *P. elegans*.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Local e animais

Os experimentos com a brotação de *Pseudocalymma elegans* (Vell.) Kuhl. (fam. Bignoniaceae) foram realizados no Setor de Anatomia Patológica, do Projeto Sanidade Animal, Embrapa/UFRRJ, Seropédica, RJ. Utilizaram-se seis ovinos, seis caprinos mestiços e três coelhos, de ambos os sexos, clinicamente saudáveis.

3.2 Procedimento Experimental

Ovinos. No primeiro experimento, os Ovinos 1 e 2 receberam, por via oral, 1g/kg de brotos (roxos) recém-coletados de *P. elegans*. Ovinos 1 recebeu ainda 2g/kg de acetamida, antes da administração da planta. O segundo experimento foi constituído de duas etapas; na primeira, os Ovinos 5 e 6 receberam, através de sonda orogástrica, 0,67g/kg e 1g/kg, de brotos (roxos) dessecados, triturados e suspensos em 50mL de água. Os animais foram tratados previamente com 2g/kg e 3g/kg de acetamida, respectivamente. Na segunda etapa (uma semana depois), a mesma quantidade de *P. elegans* foi administrada aos animais, porém sem acetamida. O terceiro experimento também foi realizado em duas etapas; na primeira administraram-se, por via orogástrica, aos Ovinos 9 e 10, 0,333g/kg de brotos (roxos) de *P. elegans* dessecados, triturados e suspensos em 50mL de água. Estes ovinos receberam tratamento prévio com 2g/kg de acetamida. Na segunda etapa (uma semana depois), administrou-se apenas a mesma dose (0,333g/kg) da planta aos Ovinos 9 e 10.

Caprinos. No primeiro experimento, os Caprinos 3 e 4 receberam, por via oral, 1g/kg de brotos (roxos) recém-coletados de *P. elegans*. O Caprino 3 recebeu ainda 2g/kg de acetamida, antes da administração da planta. O segundo experimento foi constituído de duas etapas; na primeira, os Caprinos 7 e 8 receberam, por via orogástrica, 0,67g/kg e 1g/kg, de brotos (roxos) de *P. elegans* dessecados, triturados e suspensos em 50mL de água. Os Caprinos 7 e 8 receberam antes 2g/kg e 3g/kg de acetamida, respectivamente. Na segunda etapa (uma semana depois) administrou-se esta mesma quantidade da planta, porém sem acetamida. O terceiro experimento também foi realizado em duas etapas; na primeira, os Caprinos 11 e 12 receberam, por via orogástrica, 0,333g/kg de brotos (roxos) dessecados, triturados e suspensos em 50mL de água. Estes caprinos tinham sido tratados previamente com 2g/kg de acetamida. Na segunda etapa (realizada uma semana depois), administrou-se a apenas a mesma quantidade (0,333g/kg) de planta a estes caprinos.

Administração da acetamida: em todos os experimentos com ovinos e caprinos, a acetamida foi diluída em 100mL de água e a solução foi dividida em duas partes iguais; a primeira parte foi administrada 4 horas e a segunda 2 horas antes da administração da planta.

Coelhos. Três coelhos receberam por via intragástrica, respectivamente, doses de 1,0, 0,5 e 0,5g/kg de brotos (roxos) de *P. elegans* previamente dessecados, triturados e suspensos em 50mL de água. Os animais receberam tratamento prévio com 3g/kg acetamida diluída em 25ml de água, 2 horas antes da administração da planta.

Todas as necropsias nos ovinos, caprinos e coelhos foram feitas imediatamente após a morte dos animais. Fragmentos de diversos órgãos foram fixados em formol a 10%, processados rotineiramente para histopatologia, corados pela Hematoxilina e Eosina.

4 RESULTADOS

Os principais resultados sobre o quadro clínico-patológico e desfecho localizam-se na Tabela 2.

4.1 Início dos sinais clínicos e duração dos sintomas graves (“fase dramática”)

Ovinos. No primeiro experimento com os brotos recém-coletados de *Pseudocalymma elegans*, os Ovinos 1 e 2 (1g/kg) não apresentaram sinais clínicos da intoxicação. No segundo experimento com os brotos dessecados, o Ovino 6 (1g/kg) apresentou início da sintomatologia 12h37min após a administração da planta. Ovino 5 (0,67g/kg) foi encontrado morto. Na primeira etapa do terceiro experimento, os Ovinos 9 e 10 (0,333g/kg da planta dessecada) não apresentaram sintomatologia; já na segunda etapa, os sintomas apareceram 2h16min e 3h após a administração da planta e a morte sobreveio em 3 e 5 minutos após o início da sintomatologia, respectivamente. (Tabela 2)

Caprinos. No primeiro experimento, os Caprinos 3 e 4 (1g/kg) não apresentaram sinais clínicos da intoxicação. No segundo experimento, o Caprino 7 (0,67g/kg) apresentou os primeiros sinais clínicos 18h após a administração da planta, morrendo após a fase dramática de 8 minutos. O Caprino 8 (1g/kg) apresentou os primeiros sintomas 4h após a ingestão da planta e foi encontrado morto. Na primeira etapa do terceiro experimento, os Caprinos 11 e 12 (0,333g/kg da planta dessecada) não apresentaram sintomatologia; já na segunda etapa, os sinais clínicos iniciaram-se 1h24min e 3h45min após a administração da planta, e a morte sobreveio 2 minutos após. (Tabela 2)

Coelhos. Ao receberem previamente acetamida, os coelhos não apresentaram sinais clínicos da intoxicação (Tabela 2).

4.2 Quadro clínico geral

Nos ovinos e caprinos foram observados apatia, taquicardia, jugulares ingurgitadas (Figuras 8 e 9), pulso venoso positivo, respiração abdominal, leve perda de equilíbrio, decúbito esternal às vezes com pescoço voltado para o flanco (Figura 10), ranger de dentes, movimentos mastigatórios, polaquiúria, inquietação e tremores musculares. Dois animais (Ovino 6 e Caprino 7) apresentaram convulsão e três (Ovino 10 e Caprinos 8 e 12), arritmia. Pouco antes da “fase dramática”, todos os animais deitavam-se e levantavam-se rapidamente várias vezes em curto espaço de tempo, caíam em decúbito lateral, esticavam os membros, faziam movimentos de pedalagem (Figura 11), apresentavam respiração ofegante, opistótono, nistagmo, mugidos e morriam em poucos minutos.

Nos coelhos observaram-se apatia, tremores musculares, decúbito lateral e vocalização minutos antes da morte. (Tabela 2)



Figura 8. O antagonismo com acetamida em experimentos com ovinos, caprinos e coelhos indica monofluoroacetato como princípio tóxico de *Pseudocalymma elegans*. Ovino 10 (0,333g/kg da planta sem tratamento prévio com acetamida) com jugular ingurgitada (seta).



Figura 9. O antagonismo com acetamida em experimentos com ovinos, caprinos e coelhos indica monofluoroacetato como princípio tóxico de *Pseudocalymma elegans*. Ovino 9 (0,333g/kg da planta sem tratamento prévio com acetamida) com jugular ingurgitada (seta).



Figura 10. O antagonismo com acetamida em experimentos com ovinos, caprinos e coelhos indica monofluoroacetato como princípio tóxico de *Pseudocalymma elegans*. Ovino 10 (0,333g/kg da planta sem tratamento prévio com acetamida) em decúbito esternal com a cabeça voltada para o flanco.



Figura 11. O antagonismo com acetamida em experimentos com ovinos, caprinos e coelhos indica monofluoroacetato como princípio tóxico de *Pseudocalymma elegans*. Ovino 10 (0,333g/kg da planta sem tratamento prévio com acetamida) em movimentos de pedalagem na “fase dramática”.

4.3 Achados de necropsia

A avaliação macroscópica revelou, nos ovinos e caprinos, jugulares ingurgitadas, aurículas, veia cava caudal e cranial dilatadas e repletas de sangue (Figuras 12 e 13). Nos Ovinos 5, 9 e 10 havia congestão dos vasos do diafragma e, no Ovino 5, observou-se ainda, vasos do pulmão dilatados. Verificaram-se ainda congestão hepática em três animais (Ovinos 9, 10 e Caprino 11) e edema na inserção da parede da vesícula biliar ao fígado (Figura 14) e no mesentério do ovino 10. No Caprino 11 e no Ovino 9 havia grande quantidade de líquido espumoso de coloração avermelhada na traquéia e nos brônquios (Figura 15). Nos coelhos as principais alterações foram aurículas dilatadas, veia cava caudal e cranial ingurgitadas e marcada congestão hepática.

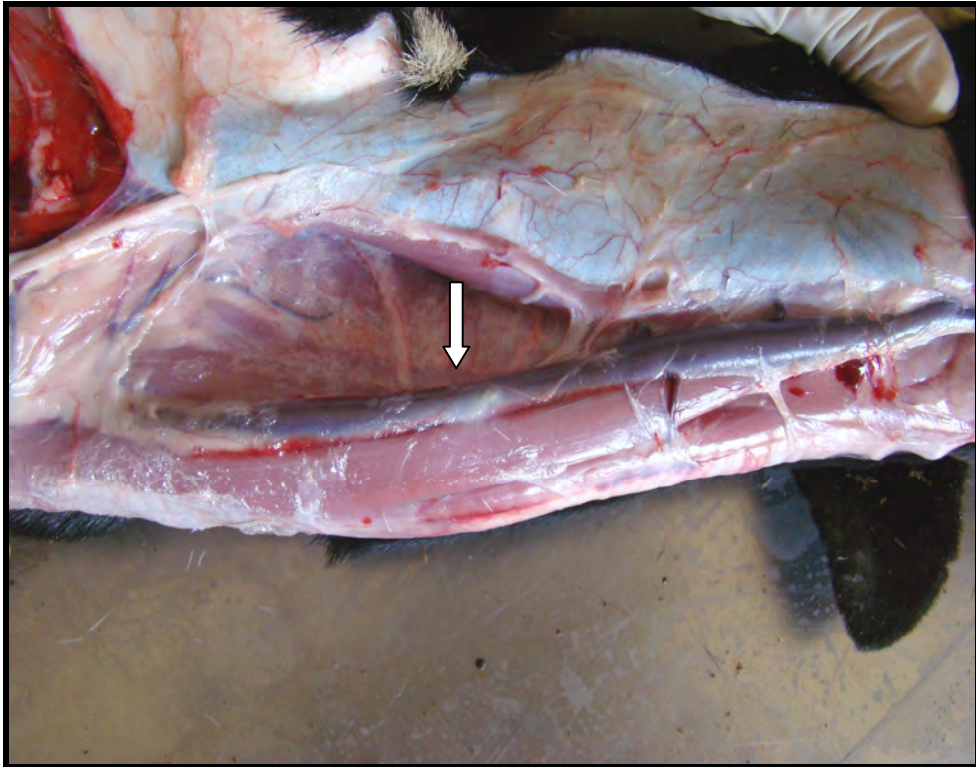


Figura 12. O antagonismo com acetamida em experimentos com ovinos, caprinos e coelhos indica monofluoroacetato como princípio tóxico de *Pseudocalymma elegans*. Ovino 9 (0,333g/kg da planta sem tratamento prévio com acetamida) com jugular moderadamente ingurgitada (seta).

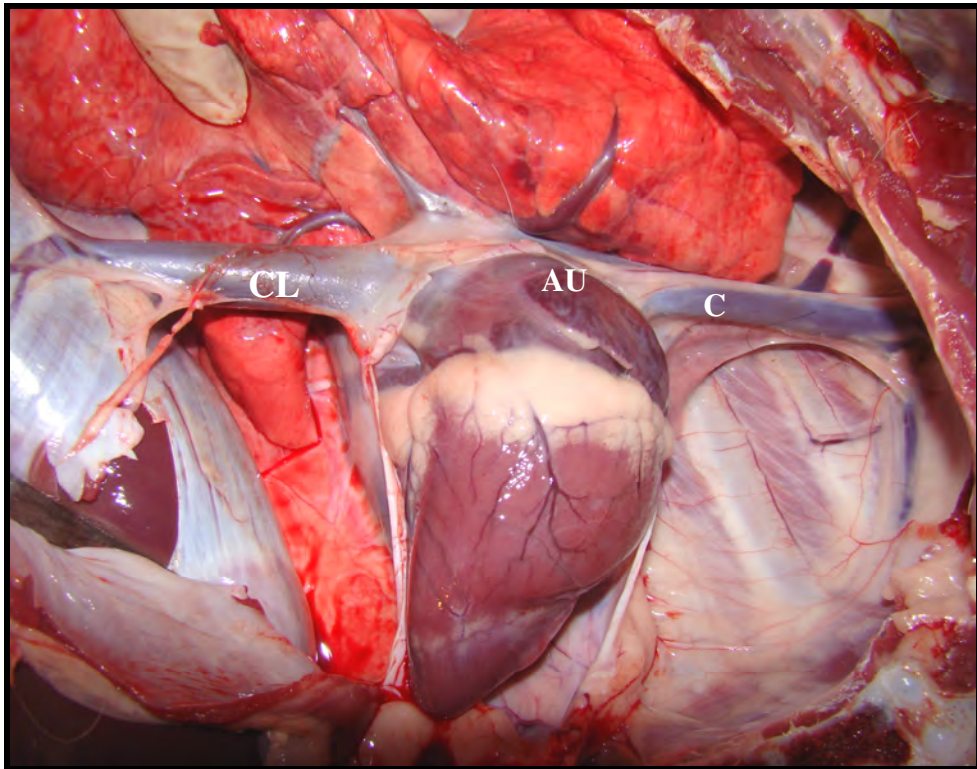


Figura 13. O antagonismo com acetamida em experimentos com ovinos, caprinos e coelhos indica monofluoroacetato como princípio tóxico de *Pseudocalymma elegans*. Ovino 6 (1g/kg). Aurícula (AU), veias cava caudal (CL) e cranial (C) repletas.

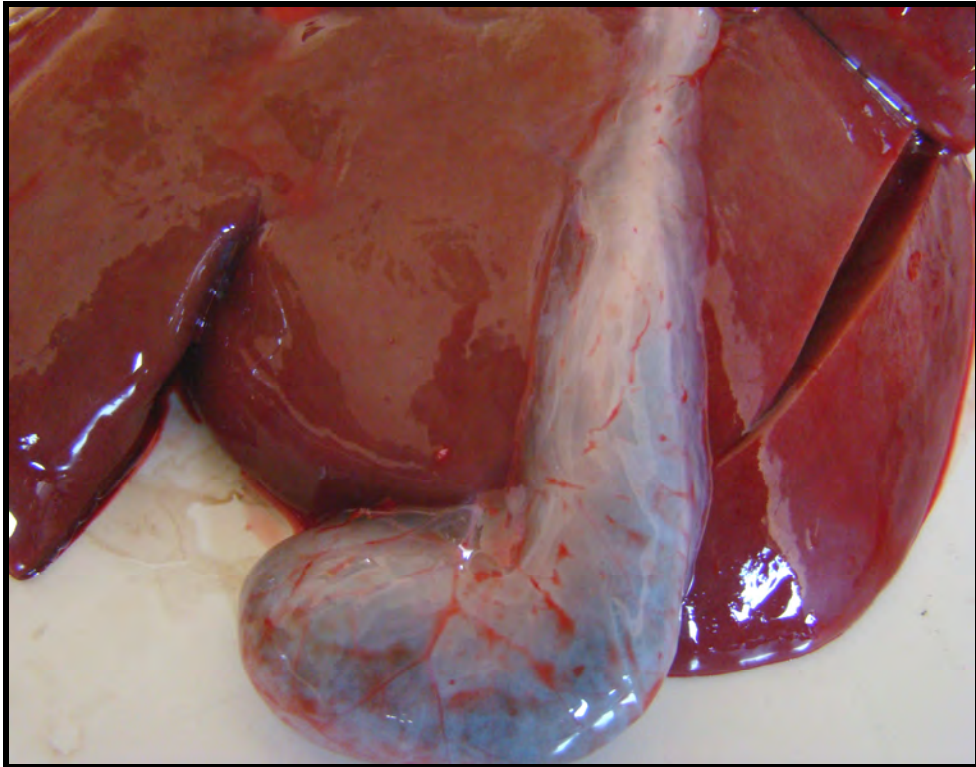


Figura 14. O antagonismo com acetamida em experimentos com ovinos, caprinos e coelhos indica monofluoroacetato como princípio tóxico de *Pseudocalymma elegans*. Ovino 10 (0,333g/kg da planta sem tratamento prévio com acetamida). Edema na subserosa da vesícula biliar.

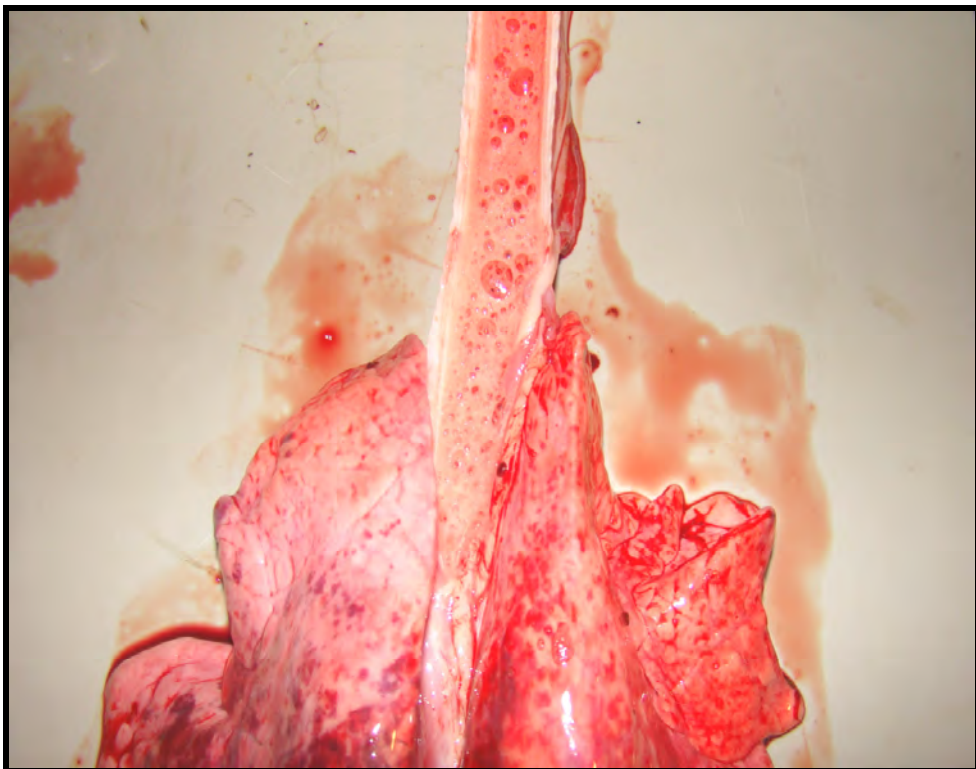


Figura 15. O antagonismo com acetamida em experimentos com ovinos, caprinos e coelhos indica monofluoroacetato como princípio tóxico de *Pseudocalymma elegans*. Caprino 11 (0,333g/kg da planta sem tratamento prévio com acetamida) com acentuado edema pulmonar caracterizado por espuma rosada na traquéia.

4.4 Histopatologia

O exame histopatológico revelou, no rim dos Ovinos 5 e 6 e do Caprino 7, moderada a acentuada degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos uriníferos contornados distais (DHV) associada à cariopcnose (Figura 16). No fígado de todos os animais havia leve a moderada tumefação e vacuolização de hepatócitos, além de leve congestão no Caprino 12 e numerosos corpúsculos de choque (Figura 17) e marcada congestão hepática nos três coelhos. Havia ainda leve a moderado edema pulmonar e moderada a acentuada tumefação no epitélio da bexiga de um coelho.

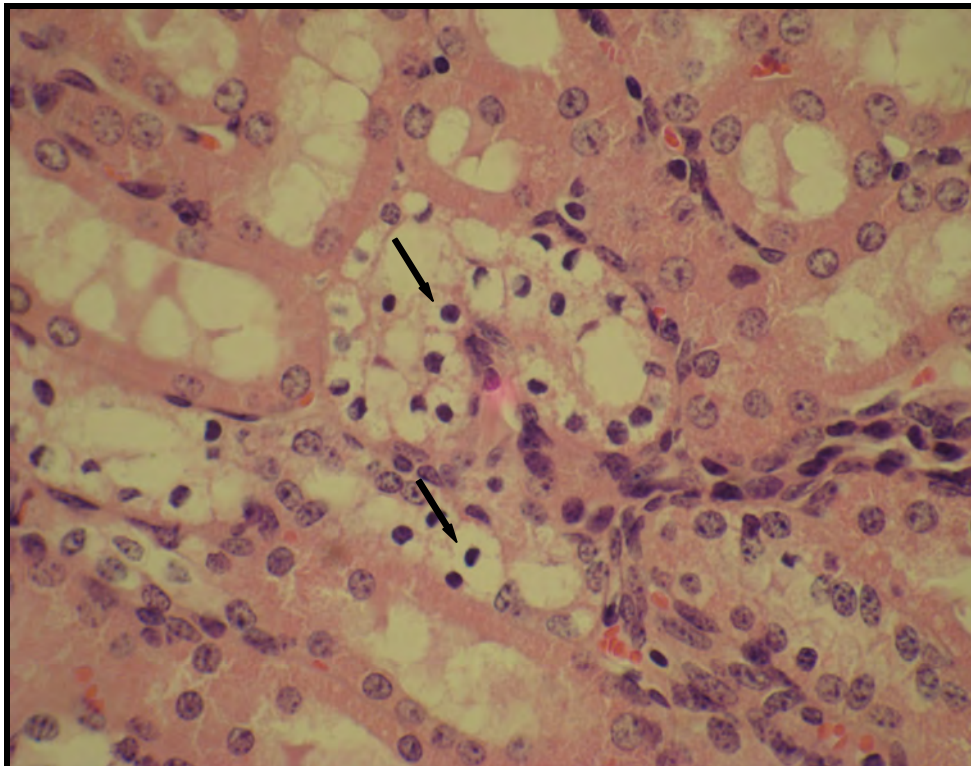


Figura 16. O antagonismo com acetamida em experimentos com ovinos, caprinos e coelhos indica monofluoroacetato como princípio tóxico de *Pseudocalymma elegans*. Ovino 6 (1,0g/kg). Degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos uriníferos contornados distais associada à cariopicnose (seta). HE. Obj. 25x.

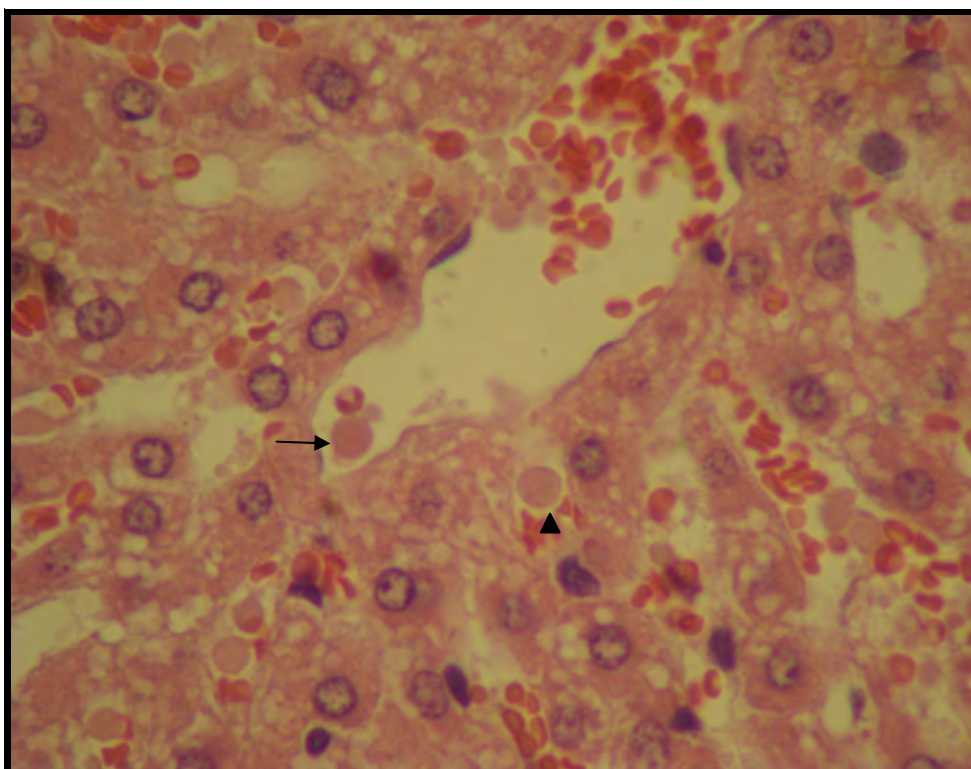


Figura 17. O antagonismo com acetamida em experimentos com ovinos, caprinos e coelhos indica monofluoroacetato como princípio tóxico de *Pseudocalymma elegans*. coelho 1 (0,5g/kg). Corpúsculos de choque na veia centrolobular (seta) e nos sinusóides hepáticos (cabeça da seta), tumefação e vacuolização de hepatócitos. HE. Obj. 40x.

Tabela 2. Resultados dos experimentos com *Pseudocalymma elegans* com e sem administração prévia de acetamida em ovinos, caprinos e coelhos (Continua)

Animal no. (Reg. SAP)	Peso (kg)	<i>P. elegans</i> administrada		Administração de acetamida		Início dos sinais clínicos		Duração da fase dramática até a morte	Manifestações clínicas	Desfecho	Necropsia	Histopatologia (DHV típica do rim)
		Dose g/kg	Quantidade total	Dose g/kg	Quantidade total	Leves	Acentuados					
Ovino 1	22,5	1	22,5	2	45	-	-	-	-	-	----	----
Ovino 2	28	1	28	-	-	-	-	-	-	-	----	----
Caprino 3	13	1	13	2	26	-	-	-	-	-	----	----
Caprino 4	33	1	33	-	-	-	-	-	-	-	----	----
Ovino 5 (32113)	19	0,67	12,37	2	38	-	-	-	-	Encontrado morto	Jugulares, vasos do diafragma e pulmonares ingurgitados e aurículas repletas de sangue.	+++
Ovino 6 (32114)	16,5	1	16,5	3 + 3	49,5 + 49,5*	-	12h37min	12h54min	Polaquiúria, taquicardia, nistagmo, ranger de dentes, movimentos de pedalagem, mídriase, diminuição de reflexos pupilares, dispnéia expiratória, ruídos inspiratórios e respiração abdominal	Morreu	Cava e vasos da vesícula biliar ingurgitados e edema no mesentério com vasos ingurgitados.	+++
Caprino 7 (32116)	23	0,67	15,4	2 + 2*	46 + 46**	18h	28h27min	08min	Taquicardia, PVP, apatia e movimentos de pedalagem	Morreu	Jugulares ingurgitadas	++
Caprino 8 (32115)	16,5	1	16,5	3	49,5	4h	-	-	Taquicardia com arritmia, PVP e apatia	Encontrado morto	Jugulares ingurgitadas e áreas avermelhadas no pulmão	-

* Reforço de acetamida 19h após a primeira dose. ** Reforço de acetamida 23h30min após a primeira dose. PVP = Pulso venoso positivo.

Tabela 2. Continuação

Animal no. (Reg. SAP)	Peso (kg)	<i>P. elegans</i> administrada		Administração de acetamida		Início dos sinais clínicos		Duração da fase dramática até a morte	Manifestações clínicas	Desfecho	Necropsia	Histopatologia (DHV típica do rim)
		Dose g/kg	Quantidade total	Dose g/kg	Quantidade total	Leves	Acentuados					
Ovino 9	15	0,333	5	2	30	-	-	-	-	-	----	----
Ovino 9 (32162)	15	0,333	5	-	-	2h16min	3h01min	3min	Apatia, ranger de dentes, taquipnéia, PVP, taquicardia com arritmia, perda de equilíbrio, queda, movimentos de pedalagem e opistótono	Morreu	Jugulares ingurgitadas, vasos do diafragma evidentes e congestos, veia cava caudal e cranial dilatadas, aurículas dilatadas e repletas de sangue, marcado edema pulmonar, fígado congesto e rins pálidos com edema na pelve.	-
Ovino 10	16	0,333	5,33	2	32	-	-	-	-	-	----	----
Ovino 10 (32163)	16	0,333	5,33	-	-	3h	3h36min	5min	Apatia, taquicardia com arritmia, cabeça pendente, PVP e movimentos de pedalagem	Morreu	Vasos do diafragma evidentes e congestos, veia cava caudal e cranial dilatada repleta de sangue, fígado congesto e edema na parede da vesícula biliar ao longo de sua inserção ao fígado	-
Caprino 11	18	0,333	6	2	36	-	-	-	-	-	-----	-----
Caprino 11 (32168)	18	0,333	6	-	-	1h24min	5h20min	2min	Inquietação, respiração abdominal, taquicardia, queda, tremores musculares, vocalização e PVP	Morreu	Jugulares ingurgitadas, veia cava caudal e cranial dilatadas, fígado e rins congestos, leve edema na parede da vesícula biliar ao longo de sua inserção ao fígado, aurículas dilatadas, marcado edema pulmonar com áreas de manchas avermelhadas.	-

* Reforço de acetamida 19h após a primeira dose. ** Reforço de acetamida 23h30min após a primeira dose. PVP = Pulso venoso positivo.

Tabela 2. Continuação

Animal no. (Reg. SAP)	Peso (kg)	<i>P. elegans</i> administrada		Administração de acetamida		Início dos sinais clínicos		Duração da fase dramática até a morte	Manifestações clínicas	Desfecho	Necropsia	Histopatologia (DHV típica do rim)
		Dose g/kg	Quantidade total	Dose g/kg	Quantidade total	Leves	Acentuados					
Caprino 12	26	0,333	8,6	2	52	–	–	–	–	–	-----	-----
Caprino 12 (32169)	26	0,333	8,6	–	–	3h45min	6h4min	2min	Apatia, PVP, taquicardia com arritmia, queda, movimentos de pedalagem, tremores musculares, vocalização e opistótono	Morreu	Aurículas e vasos do coração dilatados, rins pálidos, jugulares ingurgitadas, pulmão pesado com áreas avermelhadas e superfície brilhante.	-
Coelho 1	2,700	1	2,7	3	8,1	–	–	–	–	–	-----	-----
Coelho 1 (32181)	2,700	1	2,7	–	–	–	1h2min	3min	Apatia, tremores musculares e vocalização	Morreu	Aurículas dilatadas, veia cava caudal e cranial ingurgitadas, fígado e rins congestos e vasos do diafragma congestos.	-
Coelho 2	2,580	0,5	1,29	3	7,74	–	–	–	–	–	-----	-----
Coelho 2 (32182)	2,580	0,5	1,29	–	–	25min	1h	46min	Apatia, decúbito lateral e vocalização	Morreu	Aurículas e veias da base do coração dilatadas, fígado e rins congestos e vasos do diafragma evidentes.	-
Coelho 3	2,720	0,5	1,36	3	8,16	–	–	–	–	–	-----	-----
Coelho 3 (32183)	2,720	0,5	1,36	–	–	52min	1h7min	17min	Apatia, decúbito lateral e vocalização	Morreu	Aurículas e veias da base do coração dilatadas, fígado e rins congestos e vasos do diafragma evidentes.	-

* Reforço de acetamida 19h após a primeira dose. ** Reforço de acetamida 23h30min após a primeira dose. PVP = Pulso venoso positivo.

5 DISCUSSÃO

O tratamento prévio com acetamida em ovinos e caprinos do terceiro experimento, bem como em coelhos intoxicados por *Pseudocalymma elegans*, evitou o aparecimento dos sinais clínicos e o óbito com evolução superaguda, característicos da intoxicação por plantas que causam “morte súbita”. Isso indica que o monofluoroacetato é o princípio tóxico desta planta.

Esses resultados foram semelhantes aos descritos por Peixoto et al. (2011c), nos quais a administração anterior de acetamida a ratos que receberam folhas frescas de *Palicourea marcgravii*, por extratos concentrados de *P. marcgravii*, *P. juruana*, *P. elegans*, *Arrabidaea bilabiata*, *M. rigida*, *M. pubiflora* e por MF, também impediu o óbito. A administração prévia de 2,0 g/kg de acetamida aos bovinos que receberam 0,5 mg/kg de MF ou 1,0 g/kg de *P. marcgravii*, também foi capaz de evitar o aparecimento dos sinais clínicos e a morte de todos os animais (PEIXOTO et al., 2011b). De fato, já em 1994, Górnjak et al. relataram o bom efeito protetor da acetamida em relação à intoxicação experimental por *P. marcgravii* em ratos; entretanto esses autores não concluíram que o MF seria o fator determinante da morte desses animais. Estudos recentes, por outro lado, demonstram que o MF é capaz de induzir degeneração hidrópico-vacuolar dos túbulos contornados distais (DHV) de bovinos e ovinos intoxicados por essa substância (NOGUEIRA et al., 2010; PEIXOTO et al., 2011b,c). O efeito protetor da acetamida evidenciado nesse estudo foi similar ao descrito primeiramente em 1986 por Egyed & Schultz, que avaliaram a eficácia da administração do MF em cobaias e ovinos intoxicados experimentalmente por *Dichapetalum cymosum*, planta africana cujo princípio tóxico é o MF. Esses autores concluíram que a eficácia da acetamida depende de diversos fatores, como a toxidez da planta em questão, tempo decorrido entre a intoxicação e fornecimento do antídoto, doses de acetamida e da planta administradas. Realmente, tudo indica que, no segundo experimento, a quantidade de acetamida foi insuficiente para antagonizar a quantidade de MF (presumivelmente muito elevada) contida nas amostras de *P. elegans* (0,67 e 1,0 g/kg da planta dessecada). Possivelmente, houve uma variação progressiva na toxidez da planta, coletada em diferentes épocas do ano. Essa variação de toxidez já foi detectada por Tokarnia et al. (1984) e por Jabour et al. (2006) em experimentos com outra Bignoniaceae que causa “morte súbita” (*A. bilabiata*) em coelhos.

Nos experimentos com ovinos e caprinos, em geral, a evolução clínica da intoxicação foi mais longa do que a descrita por Tokarnia et al. (1993) e por Consorte et al. (1994), respectivamente. Da mesma forma observou-se certa variação no tempo decorrido entre a ingestão e o aparecimento dos primeiros sinais clínicos, em animais que receberam a mesma dose de *P. elegans*. A esse respeito, Eisler (1995) sugere que a variação na resposta individual ao MF pode ser atribuída à reduzida habilidade na conversão do fluoroacetato em fluorocitrato. Por outro lado, Goncharov et al. (2005) consideram que as diferenças de sensibilidade estão relacionadas à taxa metabólica do organismo, especificamente, do metabolismo oxidativo celular, que pode ou não favorecer a metabolização e a eliminação de substâncias tóxicas.

Clinicamente, os ovinos e caprinos apresentaram alterações similares às descritas em outros experimentos realizados com *P. elegans* em ovinos (CONSORTE et al., 1994), caprinos (TOKARNIA et al., 1993), bovinos (TOKARNIA et al., 1969; HELAYEL et al., 2009), coelhos (TAVARES et al., 1974; HELAYEL et al., 2009) e cobaias (TAVARES et al., 1974) bem como na intoxicação por MF em bovinos (NOGUEIRA et al., 2010; PEIXOTO et al., 2011b) e ovinos (PEIXOTO et al., 2010d).

A sintomatologia nos coelhos foi caracterizada por apatia, tremores musculares, decúbitos atípicos e vocalização minutos antes da morte, sintomas também já descritos na

intoxicação por *P. elegans* (TAVARES et al., 1974; HELAYEL et al., 2009) e por MF (CALDAS dados não-publicados) nessa espécie.

Macroscopicamente, os animais apresentaram alterações correlacionadas com insuficiência cardíaca, tais como veia cava caudal, cranial e jugulares ingurgitadas, aurículas dilatadas e repletas de sangue, congestão dos vasos do diafragma e dos pulmões, edema pulmonar e congestão hepática, achados já relatados na intoxicação por *P. elegans* em coelhos, bovinos (HELAYEL et al., 2009), ovinos (CONSORTE et al., 1994) e caprinos (TOKARNIA et al., 1993). Essas alterações também foram descritas na intoxicação por MF nessas espécies (NOGUEIRA et al., 2010; PEIXOTO et al., 2011a; PEIXOTO et al., 2011b). Um achado necroscópico interessante foi o edema na subserosa da vesícula biliar e do mesentério, nunca observado em casos intoxicação por *P.elegans*, mas descrito nas intoxicações por MF, *P.marcgravii* (NOGUEIRA et al., 2010; PEIXOTO et al., 2011b) e *A. exotropicalis* (GAVA et al., 1998a) em bovinos.

No presente estudo, o exame histológico revelou, em dois ovinos e em um caprino, o aparecimento da típica degeneração hidrópico-vacuolar dos túbulos uriníferos contornados distais associada à cariopinicose, lesão idêntica à descrita em 1959 por Döbereiner & Tokarnia no rim de bovinos intoxicados por *P. marcgravii* e em ovinos intoxicados por *P. elegans* (CONSORTE et al., 1994). Mais tarde esta lesão também foi observada no rim de bovinos intoxicados natural e experimentalmente com todas as outras plantas brasileiras que causam “morte súbita” (TOKARNIA et al., 2000; BARBOSA et al., 2003; OLIVEIRA et al. 2004, HELAYEL et al., 2009) e recentemente na intoxicação por MF em bovinos (Nogueira et al. 2010), ovinos (PEIXOTO et al., 2010) e ratos (PEIXOTO et al., 2011c).

O diagnóstico diferencial entre a intoxicação por *P. elegans* e demais plantas que causam morte súbita deve ser feito, sobretudo, com base nos dados epidemiológicos, uma vez que nenhuma outra planta desse grupo se desenvolve no habitat da *P. elegans* (TOKARNIA et al., 2000). Devemos lembrar, entretanto que, ao contrário do que ocorre em bovinos, a intoxicação de ovinos por plantas desse grupo, sob condições naturais, é muito rara. São descritos apenas alguns surtos de intoxicação por *Mascagnia rigida* na Paraíba (Vasconcelos et al. 2008) e por *A. exotropicalis* no Rio Grande do Sul (BANDARRA et al., 2007).

Embora a intoxicação criminosa por MF deva ser considerada em casos de “morte súbita” de ovinos, caprinos e coelhos, acreditamos que sua ocorrência seria menos provável, pois a comercialização desse composto é proibida no país (BRASIL, 1997). Contudo, sabe-se que este composto ainda é ilegalmente comercializado por ambulantes (APEVISA, 2009) e que, se armazenado sob condições adequadas, a sua toxidez é mantida por décadas (EISLER, 1995).

Não obstante, a utilização da acetamida no tratamento da intoxicação por plantas que causam “morte súbita”, deve ser vista com reserva, uma vez que, para ser efetiva, a droga deveria ser administrada algumas horas antes ou logo após o animal ter sido intoxicado, o que, na prática, para a grande maioria dos casos, é inviável. Apenas para animais que evidenciam uma evolução mais protraída, a droga poderia ter alguma utilidade. Por outro lado, em carnívoros e humanos intoxicados por MF, nos quais o quadro clínico é de evolução mais longa, o uso de acetamida deveria ser incentivado, embora outras substâncias como: barbitúricos (TOURTELLETTE & CONN, 1950), reserpina (HUANG et al., 1980), tiossulfato de Mg (PEREIRA & PEREIRA, 2005), carvão ativado mais colestipol (WICKSTROM et al., 1998a), também tenham demonstrado algum efeito benéfico.

6 CONCLUSÃO

A acetamida tem efeito protetor nas intoxicações por *P. elegans* em ovinos, caprinos e coelhos, o que indica que o MF é o princípio responsável pelo óbito dos animais intoxicados por essa planta.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADESP. 2007. Associação de Empresas Controladoras de Pragas do Estado. Disponível em <http://www.adesp.org.br> acesso em 07/07/07.

ALLENDER, W. J. Determination of sodium fluoroacetate (1.080) in biological tissues. **Journal of Analytical Toxicology**, Niles, v. 14, n. 1, p. 45-49, Jan./Feb. 1990.

ANCLIVEPA. **Mistério no zoológico de São Paulo: Boletim informativo n. 33**. 2004. Disponível em: <<http://www.anclivepa-sp.org.br/rev-33-01.htm>>. Acesso em: 06 jul. 2007.

ANNISON, E. F; HILL, K.J; LINDSAY, D.B; PETERS, R.A. Fluoroacetate poisoning in sheep. **Journal Comparative Pathology**, Liverpool, v. 70, p. 145-155, 1960.

APEVISA, 2009. **Apevisa apreende 302 frascos com raticida ilegal**. Disponível em: <<http://www.saude.pe.gov.br/noticias.php?codigo=1066&pagina=2&publicar=1>>. Acesso em: 20 fev. 2009.

APTEKMAN, K. P.; ALTWEGG, D.; KITAMURA, E. A.; VICENTE, P. C.; SAKATE, M. . Estudo retrospectivo de felinos intoxicados por monofluoroacetato de sódio. In: 7ª Mostra Científica da FMVZ-UNESP, Botucatu, 2003, Botucatu. **Anais da 7ª Mostra Científica da FMVZ-UNESP, Botucatu. Botucatu** : FMVZ-UNESP, v. 7. p. 58-58, 2003.

ATZERT, S.P. A review of sodium monofluoroacetate its properties, toxicology and use in predator and rodent control. **Special Scientific Report on Wildlife** 146. U.S. Department of the interior, 1971.

AULERICH, R. J.; RINGER, R. K.; SAFRONOFF, J. Primary and secondary toxicity of warfarin, sodium monofluoroacetate, and methyl parathion in mink. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, v.16, p.357-366, 1987.

BALCOMB, R., C. A. BOWEN II, H. O. WILLIAMSON. Acute and sublethal effects of 1080 on starlings. **Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology**, v.31, p.692-698, 1983.

BALLANI, T. S. L; BAULI, J.D; BURIOLA, A.A; FARIA, S.T; OLIVEIRA, M.L.F. Intoxicação por produtos clandestinos em maringá-paraná. In: CONGRESSO DE TOXICOLOGIA CLÍNICO-LABORATORIAL. 1., 2008, Porto Alegre. **Anais...** Porto Alegre: [s.n.], 2008. Não paginado.

BARBASH, J.E.; RESEK, E.A. **Pesticides in ground water: Distribution, trends, and governing factors**. Ann Arbor Press, Chelsea, MI. 588p, 1996.

BARBOSA, J. D; OLIVEIRA, C.M.C.; TOKARNIA, C.H; RIET-CORREA, F. Comparação da sensibilidade de bovinos e búfalos à intoxicação por *Palicourea marcgravii* (Rubiaceae). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v.23, n.4, p. 167-172, out./dez. 2003.

BARNES, R. A.; GILBERT, M. E. A. Investigação química preliminar de várias plantas brasileiras: presença de alcalóides, saponinas e outras substâncias. **Boletim do Instituto de Química Agrícola**, Rio de Janeiro, v. 58, p. 9-26, 1960.

BEASLEY, M. **Guidelines for the safe use of sodium fluoroacetate (1080)**. New Zealand: Occupational Safety & Health Service. 2002. 20 p.

BELLUOMINI, H.E., ARAUJO, P., ROSENFELD, G., PENHA, A.M. Beitrag zur Serumtherapie bei experimenteller Vergiftung von Rindern mit dem Gift der Klapperschlange. **Deutsche Tierärztliche Wochenschrift**, Hannover, v. 90, p. 93-95, 1983.

BENNETS, H. W.; BECK, A. B.; HARLEY, R. The pathogenesis of "falling disease". **Australian Veterinary Journal**, Brunswick, v. 24, p. 237-24, 1948.

BLANCO, J.M.; GEE, G.; WILDT, D.E.; DONOGHUE, A.M. Species variation in osmotic, cryoprotectant, and cooling rate tolerance in poultry, eagle, and peregrine falcon spermatozoa. *Biology of Reproduction*. v.63, n.4, p.1164-71, 2000.

BOSAKOWSKI, T.; LEVIN, A.A. Serum citrate as a peripheral indicator of fluoroacetate and fluorocitrate toxicity in rats and dogs. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v.85, p.428-436, 1986.

BOWMAN, R. H. Inhibition of citrate metabolism by sodium fluoroacetate in the perfused rat heart and the effect on phosphofructokinase activity and glucose utilization. **Biochemical Journal**, v. 93, n. 2, p. 13-15, 1964.

BRANCO, P.M.; CHAVES, M.L.S.C. A Mineralogia e alguns de seus minerais raros ou de gênese exótica. *Terra e Didática*, v.2, n.1, p.75-85, 2006.

BRASIL. Portaria nº 321, de 28 de julho de 1997. **Normas Gerais para Registro de Desinfetantes Domissanitários**. Disponível em: <<http://www.pragas.com.br/legislacao/bancodedados/port321-97.php>>. Acesso em: 09 ago. 2007.

BRISCOE, H. V. A. **Report to Director of Research**, Ministry of Supply, 1942.

BROCKMANN, J. L.; McDOWELL, A. V.; LEEDS, W. G. Fatal poisoning with sodium fluoroacetate and fluorocitrate toxicity in rats and dogs. **Journal of the American Medical Association**, v. 159, p. 1529-1532, 1955.

BURGER, I. H.; FLECKNELL, P. A. Poisoning. In: CHANDLER, E. A.; GASKELL, C. J.; GASKELL, R. M. **Feline Medicine and Therapeutics**. 2. ed. New York: Blackwell, 1994, p. 656-677.

BURKE, D. G.; LEW, D. K. T.; COMINOS, X. Determination of fluoroacetate in biological matrices as the dodecyl ester. **The Journal of the Association of Official Analytical Chemists**, v. 72, p. 503-507, 1989.

CALVER, M. C.; KING, D. R. Controlling vertebrate pests with fluoroacetate: lessons in wildlife management, bio-ethics, and co-evolution. **Journal of Biological Education**, n. 20, v. 4, p. 257-262, 1986.

CAMARGO, W. A. Uma nova “erva-de-rato” tóxica para bovinos *Palicourea barbiflora*; comparação com a *Palicourea marcgravii* var. *pubescens* e com *Psychotria officinalis*, Rubiaceae. **Arquivos do Instituto Biológico**, São Paulo, v. 29, p. 1-11, 1962.

CASCON, C. S; MORS, W. B. Substâncias isoladas da *Palicourea marcgravii* St.Hil: uma nova síntese da N-metil-tiramina. **Anais da Associação Brasileira de Química**, v. 21, p. 53-60, 1962.

CASPER, H.H.; McMAHON, T.L.; PAULSON, G.D. Capillary gas chromatographic-mass spectrometric determination of fluoroacetate residues in animal tissues. **Journal of Association Off. Analytical Chemistry**, v.68, n. 4, p. 722-725, 1985.

CHEHNOWETH, M. B. Monofluoroacetic acid and related compounds. **Journal Pharmacology Experimental Therapeutics**, Baltimore, v. 97, n. 2, p. 383-406, 1949.

CHENOWETH, M. B. Monofluoroacetic acid and related compounds. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 97, n. 4, p. 383-424, 1949.

CHENOWETH, M.B.; GILMAN, A. Studies on the pharmacology of fluoroacetate. I - Species response to fluoroacetate. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic**, v.87, p. 90-103, 1946.

CHENOWETH, M.B.; KANDEL, A.; JOHNSON, L.B.; BENNETT, D.R. Factors influencing fluoroacetate poisoning. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic**, v. 102, p.31-49, 1951.

CHI, C-H.; CHEN, K-W.; CHAN, S-H.; WU, M-H.; HUANG, J-J. Clinical presentation and prognostic factors in sodium monofluoroacetate intoxication. **Clinical Toxicology**, v.34 , p.707-712, 1996.

CHI, C-H.; LIN, T-K.; CHEN, K-W. Hemodynamic abnormalities in sodium monofluoroacetate intoxication. **Human and Experimental Toxicology**, v.18, p.351-353, 1999.

CHUNG, H.M. Acute renal failure caused by acute monofluoroacetate poisoning. **Veterinary and Human Toxicology**, v.26, p. 29-32, 1984.

CHURCHILL, R. **1080 Sodium fluoroacetate toxicity in dogs: control and therapy series**. 1996. 846 p. Thesis (Doctorate in Veterinary Science) - University of Sydney, 1996.

CHURCHILL, R.; CORKHILL, C.; RICHARD, M. **1.080 poisoning in dogs**. 2007. Disponível em: <<http://www.theveterinarian.com.au/features/article685.asp>>. Acesso em: 05 Jul. 2007.

CLARKE, D. D. Fluoroacetate and fluorocitrate: mechanism of action. **Neurochemical Research**, New York, v. 16, n. 9, p. 1055-1058, Sep. 1991.

CLARKE, D. D.; NICKLAS, W. J.; BERL, S. Tricarboxylic acid-cycle metabolism in brain: effect of fluoroacetate and fluorocitrate on the labelling of glutamate aspartate, glutamine and γ -amino butyrate. **Biochemistry Journal**, London, v. 120, n. 2, p. 345-351, Nov. 1970.

CLARK, R.; WEISS, K. E. Factors contributing towards bloat in ruminants. **Journal of South African Veterinarian Medical Association**, [S. l.], v. 23, n. 2, p. 103-106, 1952.

COLLICCHIO-ZUANAZE, R. C. et al. Calcium gluconate and sodium succinate for therapy of sodium fluoroacetate experimental intoxication in cats: clinical and electrocardiographic evaluation. **Human Experimental Toxicology**, London, v. 25, n. 4, p. 175-182, 2006.

CONSORTE, L. B., PEIXOTO, P. V.; TOKARNIA, C. H. Intoxicação experimental por *Pseudocalymma elegans* (bignoniaceae) em ovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 14, n. 4, p. 123-133, out./dez. 1994.

COOK, C. J; EASON, C.T; WICKSTROM, M; DEVINE, C.D. Developments of antidotes for sodium monofluoroacetate (1080). **Biomarkers**, v. 6, p 72-76, 2001.

CORTES, P. R. Una etiologia de la borrachera del llano. **Revista Ganagrínco**, Caracas, v. 4, n. 18, 1969/71. Paginação irregular.

COSTA, M.V., NASCIMENTO, E.F., PESSOA, J.M.; COSTA; W.R. Lesões em bovinos intoxicados por *Palicourea marcgravii* St, Hil. **Arquivos Brasileiros Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 36, n. 5, p. 571-580, 1984.

COUCEIRO, J. E. M.; SILVA, A. C. C.; SILVA, J. A. Observações e ensaios sobre a alegada intoxicação de bovinos por plantas, no Estado de Pernambuco. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA VETERINÁRIA, 15., 1976. Rio de Janeiro. **Resumos...** Rio de Janeiro: [s. n.], 1976.

COWAN, P. E. The ecological effects of possum on the New Zealand environment. In: SYMPOSIUM ON TUBERCULOSIS, 1991. Palmerston North. **Proceedings...** Massey University: Veterinary Continuing Education, p. 132, 1991.

CUNHA, L. C. **Avaliação dos efeitos tóxicos de *Mascagnia rigida* em ratos. Estudo anatomopatológico. Comparação entre metodologias cromatográficas para detecção do fluoroacetato de sódio.** 2008. 100 p. Dissertação (Mestrado em Patologia Experimental e Comparada) - Universidade de São Paulo, 2008.

CUNHA, L.C.; GORNIK, S.L.; HARAGUCHI, M.; RIET-CORREA, F.; XAVIER, F.G.; FLORIO, J.C. 2006. *Palicourea marcgravii* e *Mascagnia rigida*: um estudo por cromatografia em camada delgada (CCD). II Simpósio de Pós-Graduação e XV Semana Científica Prof. Dr. Benjamin Eurico Malucelli, São Paulo, em CD-ROM. (Resumo).

DEMARCHI, A.C.C.; MENEZES, M.L.; MERCADANTE, A.; VASSILLIEF, I. Determination of the sodium monofluoroacetate in serum by gas chromatography. **Chromatographia**, v. 54, p.402-404, 2001.

DÖBEREINER, J.; GAVA, A; CONSORTE, L.B; TOKARNIA, C.H. Intoxicação experimental por *Mascagnia pubiflora* (Malpighiaceae) em coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 6, n. 2, p. 51-57, jan./mar. 1986.

DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P. V.; TOKARNIA, C. H. Intoxicação experimental por *Arrabidaea bilabiata* (Bignoniaceae) em coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 4, n. 3, p. 89-96, jan./mar. 1984.

DÖBEREINER, J.; REZENDE, A. M. L.; TOKARNIA, C. H. Intoxicação experimental por *Baccharis coridifolia* em coelhos. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 11, p. 27 – 35, 1976.

DÖBEREINER, J.; TOKARNIA, C. H. Intoxicação de bovinos pela “erva-de-rato” (*Palicourea marcgravii* St. Hil.) no vale do Itapicuru, Maranhão. **Arquivos do Instituto de Biologia Animal**, Rio de Janeiro, v. 2, p. 83-91, 1959.

DÖBEREINER, J.; TOKARNIA, C. H. Intoxicação experimental por *Palicourea grandiflora* (Rubiaceae) em coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 2, n. 3, p. 121-124, ago./set. 1982.

DÖBEREINER, J.; TOKARNIA, C. H. Intoxicação experimental por *Arrabidaea japurensis* (Bignoniaceae) em coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 3, n. 3, p. 95-97, 1983.

DÖBEREINER, J.; TOKARNIA, C. H.; CANELLA, C. F. C. Experimental poisoning of cattle by the pericarp of the fruit of *Ricinus communis*. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 1, n. 3, p. 95-97, 1981.

DÖBEREINER, J.; TOKARNIA, C. H.; SILVA, M. F. Intoxicação por *Arrabidaea bilabiata* (Bignoniaceae) em bovinos na Região Amazônica do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 3, n. 1, p. 17-24, 1983.

EASON, C. T; GOONERATNE, R ; FITZGERAD, H ; ERIGHT, G ; FRAMPTOM, C. Persistence of sodium monofluoroacetate in livestock animals and risk to humans. **Human and Experimental Toxicology**, v. 13, p. 119-122, 1994.

EASON, C. T; WICKSTROM, M; TUCK, P; WRIGHT, G.R.G. A review of recent regulatory and environmental toxicology studies on 1080: Results and implications. **New Zealand Journal of Ecology**, v. 23, n. 2, p. 129-137, 1999.

EASON, C. Sodium monofluoroacetate (1.080) risk assessment and risk communication. **Toxicology**, Limerick, v. 181/182, p. 523-530, Dec. 2002.

EGEKEZE, J.O.; OEHME, F.W. Inorganic and organic fluoride concentrations in tissues after the oral administration of sodium monofluoroacetate (compound 1080) to rats. **Toxicology**, v.15, p.43-53, 1979.

EGYED, M.N. Mass poisoning in dogs associated with feeding meat contaminated with organofluoride (sodium fluoroacetate or fluoroacetamide). **Refu Veterinary**, v.35, p.9-11, 1978.

EGYED, M.N.; SCHULTZ, R.A. The efficacy of acetamide for the treatment of experimental *Dichapetalum cymosum* (gibflaar) poisoning in sheep. **Onderstepoort Journal of Veterinary Research**, v.54, p.231-234, 1986.

EISLER, R. Sodium monofluoroacetate (1080) hazards to fish, wildlife, and invertebrates: a synoptic review. **Contaminant Hazard Reviews**, v.30, february 1995.

EPA, U. S. Environmental Protection Agency. **Effects of exposure to heavy metals on selected fresh water fish: toxicity of copper, cadmium, chromium, and lead to eggs and fry of seven fish species.** Environmental Research Laboratory, Office of Research and Development, Duluth, 1976. 105 p.

FELDBERG, W.; KILBY, B. A.; KILBY, M. **Report to Director of Research**, Ministry of Supply. 1942.

ESTRADA, C.; OSMAIDA; CADRELO, T.S.; SALAZAR, A.A.I.; ALMEIDA, S.M.; MONTERO, V. R.; PEILLÓN, V. O.; COS, D.Y.; BÁRZAGA, R.; CAMPUZANO, Y. Efecto bactericida de la acetamida furánica bromada frente a cepas salvajes de *Pasteurella multocida* in vitro. *Revista electrónica de Veterinária*. v.8, n.10, p.1695-7504, 2007.

FELDWICK, M. G; NOAKES, P.S; PRAUSE, V; MEAD, R.J; KOSTYNIK, P.J. The biochemical toxicology of 1,3-difluoro-2-propanol, the major ingredient of the pesticide Gliftor: The potential of 4-methylpyrazole as an antidote. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, v. 12, p. 41-52, 1997.

FERNANDES, N. S.; MACRUZ, R. Toxicidade da “corona” *Mascagnia pubiflora* (Juss) Griseb. Malpighiaceae em coelhos. **Arquivos do Instituto Biológico**, São Paulo, v. 31, n. 1, p. 1-4, 1964.

FLAKS, B.; TREVAN, M.T.; FLAKS, A. An electron microscopy study of hepatocellular changes in the rat during chronic treatment with acetamide. Parenchyma, foci and neoplasm. *Carcinogenesis*, v.4, n.9, p.1117-1125, 1983

FONNUM, F.; JOHNSEN, A.; HASSEL, B. Use of fluorocitrate and fluoroacetate in the study of brain metabolism. **Glia**, New York, v. 21, n. 1, p. 106-113, Sep. 1997.

FOSS, G.L. The toxicology and pharmacology of methyl fluoroacetate (MFA) in animals, with some notes on experimental therapy. **Brazilian Journal of Pharmacology**, v.3, p.118-127, 1948.

FUYU, G.; HUIFANG, W.; YI, L. Sensitive and selective method for the determination of sodium monofluoroacetate by capillary zone electrophoresis. **Journal of Chromatography**, v.719, p. 421-426, 1996.

GAGNIN, M.A.H.; MARAVALHAS, N. (1969). Ocorrência de alcalóides no gênero *Palicourea*. **Anais do 20º Congresso Nacional de Botânica, Goiânia, Goiás**, pp.91-105.

GAL, E. M.; PETERS, R. A.; WAKELIN, R. A. Some effects of synthetic fluoro-compounds on the metabolism of acetate and citrate. **Biochemistry Journal**, v. 64, n. 1, p. 161-168, 1956.

GAVA, A.; BARROS, C. S. L. Field observations of *Ateleia glazioviana* poisoning in cattle in southern Brazil. **Veterinary and Human Toxicology**, Manhattan, v. 43, p. 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. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 21, p. 49-59, 2001.

GAVA, A., STOLF, L., NEVES, D.S., STOLF, O., VARASCHIM, M.S., FERREIRA, F.M.M. Intoxicação experimental por *Prunus sellowii* (Rosaceae) em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 12, n. 1/2, p. 1-4, 1992.

GAVA, A; CRISTIANI, J.; BRANCO, J.V; DALMO, S.N; MONDADORI, A.J; SOUZA, R.S. Mortes súbitas em bovinos causadas pela ingestão de *Mascagnia* sp. (Malpighiaceae), no Estado de Santa Catarina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 18, n. 1, p. 16-20, jan./mar. 1998a.

GAVA, A., PILATI, C., CRISTIAN, J., SIMÕES, J., SIMÕES, L. Intoxicação cianogênica em bovinos alimentados com Tifton (*Cynodon* sp.). VIII CAMEV, 8., 1998, Lages. **Resumo...** Lages:[s. n.], 1998b.

GODOY, H. M.; CARMEN, V. M. Myocardial adenine nucleotides, hexose phosphates and inorganic phosphate, and the regulation of phosphofructokinase activity during fluoroacetate poisoning in the rat. **Biochemistry Pharmacology**, Oxford, v. 23, p. 3179-3189, 1974.

GOH, C.S.; HODGSON, D.R.; FEARNSIDE, S.M.; HELLER, J.; MALIKIDES, N. Sodium monofluoroacetate (Compound 1080) poisoning in dogs. **Australian Veterinary Journal**, v. 83, p. 474-479, 2005.

GONCHAROV, N. V.; JENKINS, R. O.; RADILOV, A. S. Toxicology of fluoroacetate: a review, with possible directions for therapy research. **Journal of Applied Toxicology**, Philadelphia, v. 26, n. 2, p. 148-161, Mar./Apr. 2006.

GÓRNIAK, S.L.; PALERMO-NETO, J.; SPINOSA, H.S. Effect of CNS depressant drugs on acute intoxication from *Palicourea marcgravii* St Hill in rats. **Veterinary and Human Toxicology**, v.35, p.19-21, 1993.

GÓRNIAK, S. L.; SOUZA-SPINOSA, H; PALERMO-NETO, J; FERRO, V O; DE OLIVEIRA, F. **Chromatographic Isolation of caffeine from *Palicourea marcgravii***. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 28, n. 6, p. 542, 1986.

GRANT, W. M. **Toxicology of the eye**. 3. ed. Springfield: C. C. Thomas, 1986. 439 p.

GREGG, K.; HAMDORF, B.; HENDERSON, K.; KOPECNY, J.; WONG, C. Genetically modified ruminal bacteria protect sheep from fluoroacetate poisoning. **Applied and Environmental Microbiology**, v.64, p.3496-3498, 1998.

GRIBBLE, G.W. Fluoroacetate toxicity. **Journal of Chemical Education**, v.50, p.460-63, 1973.

GRUNERT, E. Beobachtungen über Schlangenbissverletzungen bei grossen Haustieren in Süd-Brasilien. **Deutsche Tierärztliche Wochenschrift**, Hannover, v. 74, n. 20, p. 531-532, 1967.

GUIMARÃES, C. C. Herva de rato. **Vida Médica**, Rio de Janeiro, v. 2, p. 324-333, 1934.

HARAGUCHI, M. Plantas Tóxicas de Interesse na Pecuária. **Biológico**, São Paulo, v.65, n.1/2, p.37-39, jan./dez., 2003.

HAYES, W.J.; LAWS, E.R. **Handbook of Pesticide Toxicology**. [S. l.]: Academic. 1991. 3 v.

HELAYEL, M.A. **Morte súbita em bovinos causada pela ingestão de *Pseudocalymma elegans* (Bignoniaceae) no município de Rio Bonito, RJ**. Rio de Janeiro, 2008. 91p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

HENRICI, M. Preliminary report upon the occurrence of hydrocyanic acid in the grasses of Bechuanaland: part I. **11th and 12th Rep. Director Veterinary Education Research**, Pretoria, p. 495-498, 1926.

HOEHNE, F. C. Plantas tóxicas e suspeitas da Flora Brasilica: *Palicourea marcgravii* St. Hil. (*Psychotria marcgravii* Spreng.) herva de rato verdadeira. **Revista Indústria Animal**, São Paulo, v. 2, n. 8, p. 873-881, 1932.

HOLLIS, J.M.; LOVAS, F.J.; REMIJAN, A.J.; JEWELL, P.R.; ILYUSHIN, V.V.; KLEINER, I. Detection of acetamide (CH₃CONH₂): the largest interstellar molecule with a peptide bond. **The Astrophysical Journal**, v.643, n.1, p.25–28, 2006.

HOOGENBOOM, J.J.L.; RAMMELL, C.G. Determination of sodium monofluoroacetate (compound 1080) in tissues and baits as its benzyl ester by reaction-capillary gas chromatography. **Journal of Analytical Toxicology**, v.11, p.140-143, 1987.

HOPPER, S. D. Poison peas: deadly protectors. **Landscape**, [S. l.], v. 6, n. 4, p. 45-50, 1991.

HORNSHAW, T. C.; RINGER, R. K.; AULERICH, R. J.; CASPER, H. H. Toxicity of sodium monofluoroacetate (compound 1080) to mink and European ferrets. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v.5, p.213-223, 1986.

HUANG, T.Y.; PANG, X.Q.; CHANG, H.L. Prophylactic effect of reserpine in cardiac failure caused by monofluoroacetic acid derivatives. **Acta of Pharmacology and Toxicology**, v.47, p.78-80, 1980.

HUTCHENS, J.O.; WAGNER, H.; PODOLSKY, B. The effect of ethanol and various metabolites on fluoroacetate poisoning. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic**, v.95, p.62-70, 1949.

JABOUR, F. F ; SEXAS, J.N ; TOKARNIA, C.H ; BRITO, M.F. Variação da toxidez de *Arrabidaea bilabiata* (Bignoniaceae) Em resposta a: coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 26, n. 3, p. 171-176, jul./set. 2006.

JENSEN, R. J.; TOBISKA, J. W.; WARD, J. C. Sodium fluoroacetate (compound 1080) poisoning in sheep. **Journal of Veterinary Research**, [S. l.], v. 9, p. 370-378, 1948.

JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. **Patologia Veterinária**. 6ª ed. São Paulo: Manole, 2000. 1415 p.

JUBB, K. V. F.; KENNEDY, P. C.; PALMER, N. **Pathology of Domestic Animals**, 5. ed, Toronto: Saunders elsevier, 2007. 737 p. v. 3.

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

KEMMERLING, W. Toxicity of *Palicourea marcgravii*: combined effects of fluoroacetate, N-methyltyramine and 2-methyltetrahydro-beta-carboline. **Zeitschrift für Naturforschung**, Tübingen, v. 51, n. 1/2, p. 59-64, 1996.

KIMBALL, B.A.; MISHALANIE, E.A. Gas chromatographic determination of sodium monofluoroacetate as the free acid in an aqueous solvent. **Journal of Chromatography**, v.634, p.289-296, 1993.

KRAMER, H.L. Liquid chromatographic determination of sodium fluoroacetate (compound 1080) in meat baits and formulations. **Journal of Association Off Analytical Chemistry**, v. 67, n.6, p. 1058-61, 1984.

KREBS, H.C.; KEMMERLING, W.; HABERMEHL, G. Qualitative and quantitative determination of fluoroacetic acid in *Arrabidaea bilabiata* and *Palicourea marcgravii* by F-NMR spectroscopy. **Toxicol**, v.32, p.909-913, 1994.

LANGENEGGER, J. Ocorrência do carbúnculo hemático em animais no Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 14, n.4, p.135-136, out./dez. 1994.

LEFEBVRE, P.W.; HOLLER, N.R.; MATTESON, R.E., SCHAFER JR., EDWARD W.; CUNNINGHAM, D.J. Developmental status of N-(3-chloro-4-methylphenyl). Acetamide as a candidate blackbird/starling roost toxicant. **Wildlife Damage Management**, Internet center for bird control seminars proceedings, University of Nebraska – Lincoln, v. 8, p. 65-68, 1979.

LIU, D.; ZHANG, L. **Structure and Properties of Soy Protein Plastics Plasticized with Acetamide**. *Macromolecular Materials and Engineering*, n.291, p.820-828, 2006.

LOYD, W.E. Sodium fluoroacetate (compound 1080) poisoning. In: KIRK, R. W. et.al. **Current Veterinary Therapy**. 8.ed. Philadelphia: W.B. Saunders,1983. p. 112-3.

MARAIS, J. C. S. Monofluoroacetic acid, the toxic principle of “gifblaar” *Dichapetalum cymosum*. **Onderstepoort Journal of Veterinary Science**, Pretoria, v. 20, p. 67, 1944.

MARQUES, A.P.; RIET-CORREA, F.; SOARES, M.P.; ORTOLANI, E.L.; GIULIODORI, M.J. Mortes súbitas em bovinos associadas à carência de cobre. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 23, n. 1, p. 21-32, jan./mar. 2003.

MARRAZZI, M.A.; HOLLIDAY, J.F. Comparison of insulin hypoglycemia-induced and fluoroacetate-induced convulsions in gold thioglucose lesioned mice. **Biochemistry and Pharmacology**, v.30, p.3231-3237, 1981.

McGARY, E.D.; MELOAN, C.E. A rapid qualitative method for the detection of monofluoroacetic acid (1080) in the presence of sodium fluoride in liquid baits. **Analytical Letter**, v.15, p. 1051-1056, 1982.

McGIRR, J. L.; PAPWORTH, D. S. The toxicity of rodenticides: I Sodium fluoroacetate, Antu and Warfarin. **The Veterinary Record**, v. 67, p. 124-131, 1955.

McILROY, J. C. The sensitivity of Australian animals to 1080 poison. III. Marsupial and eutherian herbivores. **Australian Wildlife Research**, v. 9, p. 487-503 1982a.

McILROY J. C. The sensitivity of Australian animals to 1080 poison IV. Native and introduced rodents. **Australian Wildlife Research**, v. 9, p. 505-517, 1982b.

McILROY J. C. The sensitivity of Australian carnivorous mammals to 1080 poison. In: ARCHER, M. **Carnivorous Marsupials**. Australia: Royal Zoological Society of NSW, 1982c. p 267-271.

MCLLROY, J. C. The effect on Australian animals of 1080-poisoning campaigns. In: VERTEBRATE PEST CONFERENCE, 15., 1992. **Proceedings...** University of Nebraska: Lincoln, 1992. p.355-359.

MCTAGGART, D. R. Poisoning due sodium fluoroacetate ("1.080"). **The Medical Journal of Australian**, Sydney, v. 2, n. 14, p. 641-642, Oct. 1970.

MEHLMAN, M. A. Inhibition of pyruvate carboxylation by fluorocitrate in rat kidney mitochondria. **The Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 243, n. 8, p. 1919-1925, Abr. 1968.

MELLO, E. M. M.; FERNANDES, J. S. Contribuição ao estudo de plantas tóxicas brasileiras. **Serviço de Informação Agrícola: Ministério da Agricultura**, Rio de Janeiro, 1941. Não paginado.

MINNAAR, P.P.; SWAN, G.E.; McCRINDLE, R.I.; DE BEER, W.H.; NAUDE, T.W. A high-performance liquid chromatographic method for the determination of monofluoroacetate. **Journal of Chromatography and Science**, v. 38, p.16-20, 2000.

MORAES, R. L. **Comprovação química e biológica da presença de monofluoroacetato nas folhas de *Palicourea marcgravii* St. Hil.** 1993. 83 f. Tese (Doutorado em Toxicologia) - Universidade de São Paulo, 1993.

MOUNT, M.E. Toxicologia. In: ETTINGER, S.J.,ACKERMAN, N.,ALTMAN, S. et al. **Tratado de medicina interna veterinária**. 3.ed.São Paulo: Manole, 1992. p. 482-8.

NIETO, O. Z. **Fichas técnicas de plaguicidas a proibir o restringir incluídos en el acuerdo N° 9 de La XVI Reunión del Sector Salud de Centroamérica y República Dominicana** (RESSCAD), Costa Rica: Organização Mundial da Saúde, 2001. 255p.

NOBEGA Jr, J.E., RIET-CORREIA, F., MEDEIROOS, R.M.T., DANTAS A.F.M. Intoxicação por *Sorghum halepense* (Poaceae) em bovinos no semi-árido. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 26, n. 4, p. 201-204, out./dez. 2006.

NOGUEIRA, V.A.; FRANÇA, T.N.; PEIXOTO, T.C.; CALDAS, S.A.; ARMIÉN, A.G.; PEIXOTO P. 2010. Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 30, n. 7, p. 533-540, 2010.

NORRIS, W. R.; EASON, C. T.; WICKSTROM, M. L. Sorption of fluoroacetate (Compound 1080) by colestipol, activated charcoal and anion-exchange resins in vitro and gastrointestinal decontamination in rats. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 42, p. 269-275, 2000.

NOVÁK, L., MISUSTOVÁ, J., HOSEK, B. Course of respiratory exchange and body temperature in mice after repeated administration of fluoracetate: an indicator of aconitase activity *in vivo*. **Physiology Bohemoslov**, v.21, p.53-61, 1972.

OBERHOFER, T.R.; ROWEN, J.W.; HIGBEE, J.W.; JOHNS, R.W. Acetamide Agar for Differentiation of Nonfermentative Bacteria. **Applied Environmental Microbiology**, v.28, n.4, p.720-721, 1974.

O'HAGAN, B. J. Fluoroacetate poisoning in seven domestic dogs. **Australian Veterinary Journal**, Sydney, v. 82, n. 12, p. 756-758, Dec. 2004.

OLIVEIRA, C.M.C.; BARBOSA, J.D.; MACEDO, R.S.C.; BRITO, M.F.; PEIXOTO, P.V.; TOKARNIA, C.H. Estudo comparativo da toxidez de *Palicourea juruana* (Rubiaceae) para búfalos e bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 24, n. 1, p. 27-30, jan./mar. 2004.

OLIVEIRA, M. M. Chromatographic isolation of monofluoroacetic acid from *Palicourea marcgravii* St. Hil. **Experientia**, Basel, v. 19, n. 11, p. 586-587, Nov. 1963.

OLIVEIRA, Z. Sensibilidade dos roedores aos novos rodenticidas. **Revista de higiene e saúde pública**, v. 14, n. 1/2, p. 45-56, 1955.

OMARA, F.; SISODIA, C.S. Evaluation of potential antidotes for sodium fluoroacetate in mice. **Veterinary and Human Toxicology**, Manhattan, v. 32, n. 5, p. 427-431, 1990.

OMS. Fichas técnicas de plaguicidas a prohibir o restringir incluídos en el acuerdo N° 9 de La XVI Reunión del Sector Salud de Centroamérica y República Dominicana (RESSCAD), Costa Rica, julho 2001.

ORTIS, M. Comissão externa destinada a acompanhar as investigações sobre o envenenamento de animais ocorrido na Fundação Zoológico de São Paulo (envenenamento no Zoológico de São Paulo). 2005. Disponível em www.camara.gov.br/sileg/integras/292702.pdf. Acesso em 29.03.08.

OSWEILER, G.D. Rodenticides. In: **Toxicology**. Media: Willians & Wilkins, 1996. chap. 22, p. 289-93.

OZAWA, H.; TSUKIOKA, T. Determination of sodium monofluoroacetate in soil and biological samples as the dichloroanilide derivative. **Journal of Chromatography**, v. 473, p. 251-259, 1989.

PACHECO, G.; CARNEIRO V. Estudos experimentais sobre plantas tóxicas. I. Intoxicação dos animais pela “erva-de-rato da mata”. **Revista Sociedade Paulista Medicina Veterinária**, São Paulo, v. 2, n. 2/3, p. 23-46, 1932.

PALERMO-NETO, J., MORAES-MOREAU, R.L. Monofluoroacetato de sódio (Composto 1080). **Folha Medica**, v. 110, p. 59-65, 1995.

PALMATEER, S. D. 1989. Status of strychnine, compound 1080, and registered alternatives. Pages 14-16 in Ninth Great Plains Wildlife Damage Control Workshop proceedings. U.S. Department of Agriculture Forest Service General Technical Report RM-171 (also published as Great Plains Agricultural Council Publication 127).

PALMATEER, S. D. 1990. Registration status of vertebrate pesticides with emphasis on 1080 and strychnine. Pages 113-115 in L. R. Davis and R. E. Marsh, editors. Proceedings 14th Vertebrate Pest Conference. University of California, Davis.

PARTON, K. Sodium monofluoroacetate (1080). In: **Small Animal Toxicology**, Philadelphia: Saunders, 2006. p. 1055-1062.

PARTON, K.; BRUERE, A. N.; CHAMBERS, J. P. Fluoroacetate-1080. **Veterinary Clinical Toxicology**, v. 208, p. 141-153, 2001.

PATTISON F. L. **Toxic aliphatic fluorine compounds**. London: Elsevier Publishing, 1959. 227 p.

PASSOS, D. A. **Intoxicação experimental em caprinos (*Capra hircus*) por *Palicourea aeneofusca* (M. Arg.) Standl (Rubiaceae)**. 1983. 40 p. Dissertação (Mestrado em Ciência Veterinária) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 1983

PEACOCK, E. A. 1964. **Sodium monofluoroacetate (compound 1080)**. U.S. Bureau of Sport Fisheries and Wildlife, Division of Predator and Rodent Control, Circular Letter dated 1 July 1964. Mimeographed. 26 pp.

PECKOLT, T, Apud GUIMARÃES, C.C. (1934). Herva de rato. *Vida Médica*, Rio de Janeiro, v.2, p.324-333, 1868.

PEIXOTO, P. V.; DOBEREIBER, J.; TOKARNIA, C.H.; PEIXOTO, C.S.. Intoxicação experimental por *Palicourea marcgravii* (Rubiaceae) em coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 7, n. 4, p. 117-129, jul./set. 1987.

PEIXOTO, P.V.; NOGUEIRA, V.A.; FRANÇA, T.N.; PEIXOTO, T.C.; DÖBEREINER, J.; TOKARNIA, C.H. 2011a. Relationship between a peculiar form of hydropic-vacuolar degeneration of the distal convoluted tubules, monofluoroacetate poisoning, and plants that cause “sudden death” in Brazil, p.365-372. In: Riet-Correa F., Pfister J., Schild A.L. & Wierenga T. (Eds), **Poisoning by Plants, Mycotoxins, and related Toxins**. CABI, London.

PEIXOTO, T.C.; NOGUEIRA, V.A.; CALDAS, S.A.; FRANÇA, T.N.; PEIXOTO P.V. 2011b. **Efeito protetor da acetamida em bovinos indica ácido monofluoroacético como princípio tóxico de *Palicourea marcgravii***. (Submetido para publicação)

PEIXOTO, T.C.; CALDAS, S.A.; IGLESIAS, L.; CATUNDA JUNIOR, F.E.A.; FRANÇA, T.N.; PEIXOTO, P.V. 2011c. **Efeito protetor da acetamida sobre a intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio e plantas que causam morte súbita em ratos**. (Submetido para publicação)

PEIXOTO, T.C.; NOGUEIRA, V.A.; COELHO, C.D.; VEIGA, C.C.P.; PEIXOTO, P.V.; BRITO M.F. Aspectos clínico-patológicos e laboratoriais da intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em ovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 30, n. 12, p.1021-1030, 2010d.

PEREIRA, N. A.; PEREIRA, S. M. N. Contribuição ao estudo de plantas tóxicas e seus antagonistas: erva-de-rato, a Rubiaceae, *Palicourea marcgravii*. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 86, n. 3, p. 109-111, 2005.

PETERS, R. A. Lethal synthesis. **Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences**, v. 139, n. 895, p. 143-170, 1952.

PETERS, R.A.; SPENCER, H.; BIDSTRUP, M.D. Subacute fluoroacetate poisoning. **Journal of Occupational Medicine**, v. 23, n. 2, p.112-113, 1981.

PONTUAL, K. A. Q. **Caracterização do princípio tóxico de *Palicourea marcgravii* St. Hil. (Rubiaceae) por cromatografia em camada delgada do macerado de vísceras de coelhos (*Oryctolagus cuniculus*) intoxicados experimentalmente**. 2000. 62 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Universidade Rural de Pernambuco, Pernambuco, 2000.

PRITCHARD, J. Organophosphate toxicity in dairy cattle. **Canadian Veterinary Journal**, v.30, p. 179, 1989.

PROUDFOOT, A. T; BRADBERRY, S.A; VALE, J.A. Sodium fluoroacetate poisoning. **Toxicology Review**, [S. l.], v. 25, n. 4, p. 213-219, 2006.

RADOSTIT, O.M.; GAY, C.C.; BLOOD, D.C.; HINHCLIFF, K.W. **Clínica Veterinária: um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e eqüinos**. 9. ed. Rio de Janeiro: G. Koogan, 2002.

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*. **Veterinary and Human Toxicology**, Manhattan, v. 46, n. 5, p. 233-238, 2004.

RAFFI, M. B; RECH, R.R; SALLIS, E.S.V; RODRIGUES, A; BARROS, C.S.L. Chronic cardiomyopathy and encephalic spongy changes in sheep experimentally fed with *Ateleia glazioviana*. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 36, n. 6, p. 1860-1866, dec. 2006.

RAMMELL, C.G.; HOOGENBOOM, J.J.L.; JULIAN, R. Treatment of 1080 poisoning in dogs with glycerol monoacetate, **New Zealand Veterinary Journal**, v.33, p.149-150, 1985.

REIGART, J.R.; BRUEGGEMAN, J.L.; KEIL, J.E. Sodium fluoroacetate poisoning. **American Journal of Disease Children**, v.129, p.1224-1226, 1975.

RIET-CORREA, F; MEDEIROS, R.M.T. Intoxicações por plantas em ruminantes no Brasil e no Uruguai: importância econômica, controle e riscos para a saúde pública. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 21, n. 1, p. 91-96, jan/mar.2001.

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

ROBISON, W. H. Acute toxicity of sodium monofluoroacetate to cattle. **Journal of Wildlife Management**, Washington, v. 34, n. 3, p. 647-648, Jul. 1970.

ROBINSON, R.F., GRIFFITH, J.R., WOLOWICH, W.F., NAHATA, M.C. Intoxication with sodium monofluoroacetate (compound 1080). **Veterinary and Human Toxicology**, v. 44, p. 93-95, 2002.

ROKITA, S. E.; WALSH, C. Turnover and inactivation of bacterial citrate lyase with 2-fluorocitrate and 2-hydroxycitrate stereoisomers. **Biochemistry**, Washington, v. 22, n. 12, p. 2821-2828, Jun. 1983.

SAAD, A. D.; CAMARGO, W. V. A. Intoxicação cianídrica em animais domésticos. **Instituto Biológico**, São Paulo, v. 33, n. 10 p. 211-220, 1967.

SAKAI T.F.; MIYAHARA, T. Fluorometric determination of monofluoroacetic acid. **Eisei Kagaku**, v.27, p. 45-49, 1981.

SANTOS, F. C. C.; FISCHER, P.; JARDIM, E. C. Intoxicação experimental em bovinos por "timbó", *Mascagnia pubiflora*. **Anais da Escola de Agronomia e Veterinária, Universidade Federal de Goiás, Goiânia**, v. 6, n. 1, p. 97-103, 1976.

SANTOS, V. T. **Memórias de um veterinário sanitariano ou história do zoosanitarismo no Rio Grande do Sul**. Santa Maria: Pallotti, 1999. 238 p.

SCHNAUTZ, J. O. Sodium fluoroacetate (Compound 1080) poisoning in cattle. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 114, n. 864, p. 435, 1949.

SCHVARTSMAN, S. **Intoxicações agudas**. São Paulo: Sarvier, 1971. p.194-95.

SCHULTZ, R.A.; COETZER, J.A.W.; KELLERMAN, T.S.; NAUDÉ, T.W. Observations on the clinical, cardiac and histopathological effects of fluoracetate in sheep. **Onderstepoort Journal of Veterinary Research**, v.49, p.237-245, 1982.

SCHWARTE, L. H. Toxicidade do monofluoroacetato de sódio para os suínos e aves. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 11, n. 847, p. 301-303, 1947.

SHAPIRA A. R.; TITELMAN, U.; BURSZTEIN, S. Evaluation of the role of ionized calcium in sodium fluoroacetate (1080) poisoning. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 56, p. 216-220, 1980.

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

SPALDING, R.F.; EXNER, M.E.; SNOW, D.D.; CASSADA, D.A.; BURBACH, M.E; MONSON, S.J. Herbicides in Ground Water beneath Nebraska's Management Systems Evaluation Area. Water Center, The Faculty Publications from the Water Center. University of Nebraska - Lincoln Year, p.92-99, 2003.

SPORKERT, F., PRAGST, R., HÜBNER, S., MILLS, G. Headspace solid-phase microextraction with 1-prenyldiazomethaneon-fibre derivatisation for analysis of fluoroacetic acid in biological samples. **Journal of Chromatography**, v. 772, p.45-51, 2002.

STAFFORD, O.F. Acetamide as a Solvent. *Journal of the American Chemical Society.*, v.55, n.10, pp 3987–3988, 1933.

STECOL, J. A. Detoxication Mechanisms. **Annual Review of Biochemistry**, v. 10, p. 265-284, 1941.

STEYN, D. **The Toxicology of Plants in South Africa**. South Africa: Central News Agency, 1934. 631p.

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

SUZUKI, K. Poisoning by organofluorines and organochlorines. **Asian Medical Journal**, v. 42, p. 558-562, 1999.

SZERB, J. C.; ISSEKUTZ, B. Increase in the stimulation-induced overflow of glutamate by fluoroacetate, a selective inhibitor of the glial tricarboxylic cycle. **Brain Research**, Amsterdam, v. 410, n. 1, p. 116-120, Apr. 1987.

TAVARES, M. I.; REZENDE, A. M. L.; DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental por *Pseudocalymma elegans* em coelhos e cobaias. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 9, p. 91-94, jan./mar. 1974.

TOKARNIA, C. H.; CANELLA, C. F. C.; DÖBEREINER, J. Intoxicação por um “tingui” (*Mascagnia rigida* Griseb.) em bovinos no Nordeste do Brasil. **Arquivos do Instituto de Biologia Animal**, Rio de Janeiro, v. 4, p. 203-215, 1960.

TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J. Intoxicação por *Mascagnia pubiflora* em bovinos no Estado do Mato Grosso. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 8, p. 61-68, 1973.

TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J. Intoxicação por *Arrabidaea japurensis* (Bignoniaceae) em bovinos em Roraima. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 1, n. 1, p. 7-17, 1981.

TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental por *Palicourea juruana* (Rubiaceae) em bovinos e coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 2, n. 1, p. 17-20, jan./mar. 1982.

TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J. Intoxicação por *Palicourea marcgravii* (Rubiaceae) em bovinos no Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 6, n. 3, p. 73-78, 1986.

TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; CANELLA, C. F. C. Intoxicação experimental em bovinos pelas folhas de *Ricinus communis*. **Pesquisa Agropecuária Brasileira Série Veterinária**, Rio de Janeiro, v. 10, p. 1-7, 1975.

TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P. V. Intoxicação experimental por *Mascagnia aff. rigida* (Malpighiaceae) em bovinos no Norte do Espírito Santo. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 5, n. 3, p. 77-91, 1985.

TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P. V. Aspectos clínicos-patológicos complementares das intoxicações por algumas plantas tóxicas brasileiras. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 14, n. 4, p. 111-122, out./dez. 1994.

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

TOKARNIA, C.H., DOBEREINER, J., PEIXOTO, P.V. Poisonous plant affecting livestock in Brazil. **Toxicon**, v.40, n.12, p. 1635-60, 2002.

TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; SILVA, M. F. Intoxicação por *Palicourea grandiflora* (Rubiaceae) em bovinos no Território de Rondônia. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 1, n. 3, p. 89-94, 1981.

TOKARNIA, C. H. CANELLA, C.F.C.; GUIMARÃES, J.A.; DÖBEREINER J. Deficiência de cobre e cobalto em bovinos e ovinos no Nordeste e Norte do Brasil. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 3, p. 351-360, 1968.

TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; CANELLA, C.F.C.; GUIMARÃES, D.J. Intoxicação experimental por *Pseudocalymma elegans* (vell.) Kuhl em bovinos. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 4, p. 195-204, 1969.

TOKARNIA, C.H.; GUIMARÃES, J.A.; CANELLA, C.F.C.; DÖBEREINER, J. Deficiência de cobre e cobalto em bovinos e ovinos em algumas regiões do Brasil. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 6, p. 61-77, 1971.

TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J.; COUCEIRO, J.E.M.; SILVA, A.C.C. Intoxicação por *Palicourea aeneofusca* (Rubiaceae), a causa de “mortes súbitas” em bovinos na Zona-da-Mata de Pernambuco. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 3, n. 3, p. 75-79, 1983.

TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; COUCEIRO, J.E.M.; CORDEIRO, A.C.A.S. A “doença do peito inchado” (Edema da região esternal) em bovinos no estado de Santa Catarina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 9, n. 3/4, p. 73-89, 1989.

TOKARNIA, C. H.; COSTA, E.R.; BARBOSA, J.D.; ARMIÉN, A.G.; PEIXOTO, P.V.. Intoxicação experimental por *Palicourea marcgravii* (Rubiaceae) em eqüinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 13, n. 3/4, p. 67-72, jul./dez. 1993.

TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P.V.; ARMIÉN, A.G.; BARBOSA, J.D.; DRIEMEIER, D. Intoxicação experimental por *Pseudocalymma elegans* (bignoniaceae) em eqüinos. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, p. 35-39, jan./mar. 1995.

TOKARNIA, C. H.; DOBEREINER, J. ; MORAES, S. S.; PEIXOTO, P.V. Deficiências e desequilíbrios minerais em bovinos e ovinos- revisão dos estudos realizados no Brasil de 1987 a 1998. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 19, n. 2, p. 47-62, abr./jun. 1999a.

TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P.V.; BRITO, M. F.; DUARTE, M.D. ; BRUST, L.A.. Estudos experimentais com plantas cianogênicas em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 19, n. 2, p. 84-90, abr./jun. 1999b.

TOKARNIA, C. H.; BARBOSA, J.D.; OLIVEIRA, C.M.C.; BRITO, M.F.; OLIVEIRA, R.B.; BARBAS, L.A. Aspectos epidemiológicos e clínico-patológicos comparados da intoxicação por *Arrabidaea bilabiata* (Bignoniaceae) em búfalos e bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 24, n. 2, p. 74-79, abr./jun. 2004.

TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P. V.; DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental por *Mascagnia aff. rígida* (Malpighiaceae) em coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 5, n. 3, p. 77-91, 1985.

TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P. V.; DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental por *Palicourea marcgravii* (Rubiaceae) em caprinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 11, n. 3/4, p. 65-70, jul/dez. 1991.

TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P. V.; DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental por *Palicourea marcgravii* (Rubiaceae) em ovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 6, n. 4, p. 121-131, 1986.

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

TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P. V.; DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental por *Pseudocalymma elegans* (bignoniaceae) em caprinos. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 1/2, p. 35-39, jan./jun. 1993.

TORRES, S.; FERNADES, C. S. A flora de Pernambuco e a patologia animal. **Arquivo Instituto de Pesquisa Agronômicas**, Recife, v. 3, p. 35-63, 1941.

TOURTELLOTTE, W. W.; J. M. COON. Treatment of fluoroacetate poisoning in mice and dogs. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 101, p. 82-91, 1950.

TOURTELOTE, W. W.; CONN, J. M. Synergistic effect of sodium acetate and ethanol in antagonizing sodium fluoroacetate (1080) poisoning in mice. **Federation Proceedings**, v. 8, p. 339, 1949.

TRABES, J.; RASON, N.; AVRAHAMI, E. Computed tomography demonstration of brain damage due to acute sodium monofluoroacetate poisoning. **Clinical Toxicology**, v. 20, p. 85-92, 1983.

TWIGG, L. E., D. R. KING. The impact of fluoroacetate-bearing vegetation on native Australian fauna: a review. **Oikos**, v.61, p.412-430, 1991.

VANNESLAND, B.; CASTRIC, P.A.; CONN, E.E.; SOLOMONSON, L.P.; VOLINE, M.; WESTLEY, J. Cyanide metabolism. **Federation Proceedings**, Berlin, v. 41, n. 10, p. 2639-2648, Aug. 1982.

WANG, K.; SHEN, HUA-HAO; HUANG, HUA-QIONG; CHEN, JUN-CHUN; CHEN, Z. Acetamide-45 inhibited hyperresponsiveness and airway inflammation in mice partly depending on phosphodiesterase activity suppression. **Acta Pharmacologica Sinica**, v.29, n.10, p.1195-1201, 2008.

WARD, J. C.; SPENCER, D. A. Notes on the pharmacology of sodium fluoroacetate compound 1080. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 36, p. 59, 1947.

WICKSTROM, M. L.; COOK, C. J.; EASON, C. T. Development of antidotes and improved treatment of 1080 toxicosis. **Landcare Research New Zealand**, 1998a.

WICKSTROM, M. L.; COOK, C. J.; EASON, C. T. Amelioration of the effects of sodium monofluoroacetate on cultured rat hippocampal cells. **Neuroscience Letters**, 1998b.

WICKSTROM, M. L.; COOK, C. J.; EASON, C. T. A neural basis for the actions of oral sodium monofluoroacetate. **Toxicology Letters**, 1998c.

WILLIAMSON, J. R. Glycolytic control mechanisms. III Effects of iodoacetamide and fluoroacetate on glucose metabolism in the perfused rat heart. **Journal of Biological Chemistry**, v. 242, n. 19, p. 4476-4485, 1967.

ZEFERINO, M.A., COLLICCHIO-ZUANAZE, R.C., MENEZES, M.L., SAKATE, M. Validação de um método em cromatografia líquida para análise quantitativa do monofluoroacetato de sódio no soro de gatos intoxicados experimentalmente. **Revista Brasileira de Toxicologia**, v. 18, p. 172, 2005.

ZURITA, J. L ; CAMEÁN, A.M ; SALGUERO, M ; LÓPEZ-ARTÍGUEZ, M; REPETTO, G. Ecotoxicological evaluation of sodium fluoroacetate on aquatic organisms and investigation of the effects on two fish cell lines. **Chemosphere**, v. 67, p, 1-12, 2007.

ANEXOS

Anexo I - Outras Plantas que causam “morte súbita” no Brasil

Palicourea marcgravii

Palicourea marcgravii, uma das plantas tóxicas de mais ampla distribuição geográfica no Brasil, é encontrada em quase todo o país, com exceção da região Sul e do Estado do Mato Grosso do Sul. Seu habitat são regiões de boa pluviosidade e terra firme, jamais ocorre na várzea. A planta não sobrevive muito tempo em pastagens limpas, onde fica exposta ao sol; isto é, precisa de sombra, porém não de sombra fechada; cresce bem em beira de matas e em capoeiras. É conhecida pelos nomes populares de “cafezinho”, “erva-de-rato” e ainda “café-bravo”, “erva-café”, “roxa”, “roxinha”, “roxona”, “vick”. É a planta mais importante do Brasil, devido à sua extensa distribuição, boa palatabilidade, alta toxidez e efeito acumulativo (TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 2000). Foi a primeira planta tóxica brasileira estudada (HOEHNE, 1932; PACHECO; CARNEIRO, 1932).

Sob condições naturais são afetados, sobretudo bovinos (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1986), experimentalmente existem vários estudos em bovinos (BARBOSA et al., 2003; CAMARGO, 1962; COSTA et al., 1984; DÖBEREINER; TOKARNIA, 1959; PACHECO; CARNEIRO, 1932; TOKARNIA; DÖBEREINER, 1986); ovinos (TOKARNIA; PEIXOTO; DÖBEREINER, 1986), coelhos (PACHECO; CARNEIRO, 1932a; PEIXOTO et al., 1987; TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 1994), caprinos (PACHECO; CARNEIRO, 1932a; TOKARNIA; PEIXOTO; DÖBEREINER, 1991), equinos (PACHECO; CARNEIRO 1932a; TOKARNIA et al., 1993), búfalos (BARBOSA et al., 2003), ratos (PACHECO; CARNEIRO, 1932a; GÓRNIAK, 1986, 1988; ECKSCHMIDT et al., 1989; MORAES, 1993; PINTO, et al., 2008), camundongo, hamsters (GÓRNIAK, 1986) e cobaios (PACHECO; CARNEIRO, 1932a; GÓRNIAK, 1986).

Seus frutos são mais tóxicos que as folhas (PACHECO; CARNEIRO 1932a; TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 1994) e a planta quando dessecada não perde a toxidez (PEIXOTO et al., 1987).

Tokarnia, Peixoto e Döbereiner (1986) realizaram estudos com *P. marcgravii* em ovinos. De início, foram feitos experimentos com a folha fresca recém-colhida para determinar o quadro clínico-patológico da intoxicação e a dose letal para a espécie. E posteriormente, experimentos adicionais com as folhas dessecadas e administradas em frações da dose letal de 1/2, 1/5, 1/10 e 1/20 para avaliação do seu efeito acumulativo. Nos experimentos com a folha fresca, a dose tóxica variou de 0,5 a 1 g/kg. Nos experimentos com frações da dose letal demonstrou-se que a planta tem efeito acumulativo acentuado até a dose diária de 1/10 da dose letal, e leve na dose diária de 1/20.

O quadro clínico-patológico apresentado foi de “morte súbita”, com os sintomas e óbito precipitados pelo exercício. Em alguns ovinos, os sintomas observados foram semelhantes aos descritos anteriormente para os bovinos (Ibid.).

Entre os achados de necropsia destacou-se a presença de edema pulmonar, observado em oito dos 11 ovinos que receberam a planta repetidamente. Ao exame microscópico, foram reveladas alterações principalmente no fígado, rim e coração; no fígado e rim eram de natureza regressiva e circulatória e no miocárdio de natureza regressiva, inflamatória e proliferativa (Ibid.). Nos ovinos que receberam a planta em administrações repetidas, as lesões necróticas proliferativas do miocárdio guardavam estreita semelhança com as

observadas em bovinos, ovinos, caprinos, equinos, coelhos e cobaios que receberam *Pseudocalymma elegans* nas mesmas condições (PEIXOTO, 2008 informação verbal²).

Algum tempo depois foram realizados experimentos com as folhas frescas de *P. marcgravii*, por via oral, em caprinos. Doses entre 0,6 g/kg e 1 g/kg foram capazes de causar o óbito de mais de 2/3 dos animais. Os sintomas e óbito dos caprinos apareceram, na grande maioria dos casos, após o exercício. A evolução variou de um minuto a dois dias, portanto, foi mais longa que no bovino e no ovino. Os sintomas observados nesta espécie foram relutância em andar, andar com membros rígidos, decúbito esterno-abdominal, tremores musculares, decúbito lateral, dispnéia acentuada e morte. Nesta espécie não foram encontrados achados de necropsia de relevância ou constantes. Os exames histopatológicos revelaram alterações no coração, fígado e rim, principalmente de natureza regressiva. No miocárdio foram observados pequenos focos de necrose de coagulação de fibras cardíacas; no fígado havia vacuolização e necrose de hepatócitos; no rim, em apenas um caso houve necrose de coagulação das células epiteliais dos túbulos uriníferos do córtex (TOKARNIA; PEIXOTO; DÖBEREINER, 1991).

Pacheco e Carneiro (1932a) demonstraram a toxidez de *P. marcgravii* para bovinos, através da administração 1,0 g/kg. Mais tarde, Döbereiner e Tokarnia (1959) investigaram a etiologia da mortandade de bovinos que ocorria anualmente, durante a época das chuvas, no Vale do Itapicuru, Maranhão. Naquela ocasião, foram realizados experimentos com cinco plantas apontadas como suspeitas de terem intoxicado os animais, o que possibilitou a comprovação do diagnóstico da intoxicação por *P. marcgravii*, em bovinos, pela primeira vez.

Anos depois, foram realizados estudos adicionais com a finalidade de complementar os conhecimentos sobre a toxicidade de *P. marcgravii* (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1986). De início, foram feitos experimentos com doses únicas das folhas frescas em 30 bovinos e com folhas dessecadas em 11 animais. E posteriormente, administrações repetidas de doses subletais das folhas dessecadas a cinco bovinos, para verificar se a planta possuía efeito acumulativo. Verificou-se que a dose letal das folhas frescas é 0,6 g/kg. Foi demonstrado que a planta possui efeito acumulativo acentuado com doses de 1/5 da dose letal e, em menor escala, com doses de 1/10 da dose letal. As mesmas doses administradas semanalmente ou menores frações diárias da dose letal não causaram sinais clínicos. O quadro clínico-patológico apresentado foi de “morte súbita”, e os sintomas e a morte dos animais eram precipitados pelo exercício. Em geral, os sintomas observados foram semelhantes aos descritos anteriormente para os ovinos, exceto pelo marcado pulso venoso positivo comumente manifestado pelos bovinos. A necropsia não revelou alterações em quase metade dos bovinos (17/35) e, nos outros animais, os achados foram escassos e inconsistentes, caracterizados, principalmente, por hemorragias no epicárdio e congestão pulmonar. Ao exame microscópico, verificaram-se alterações no coração, rim e fígado. Contudo, a lesão que mais chamou a atenção foi observada no rim, sob a forma de degeneração hidrópico-vacuolar dos túbulos contornados distais, verificada em 17 dos 28 bovinos (60%) intoxicados com folhas frescas da planta (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1986).

Em estudo recente foi comparada a resistência dos búfalos e dos bovinos à ação tóxica da *P. marcgravii*, mediante a administração da planta por via oral (BARBOSA et al., 2003). Verificou-se que em búfalos, doses de 0,5 g/kg, 1,0 g/kg e 2,0 g/kg não causaram sintomas de intoxicação e que, foram necessárias doses entre 3,0 g/kg e 6,0 g/kg para causar óbito desses animais, enquanto em bovinos, doses de 0,5 g/kg e 2,0 g/kg já foram suficientes para determinar o óbito. Nos búfalos, os primeiros sintomas de intoxicação foram observados entre 8 horas a 28 horas e 17 minutos após o começo da administração da planta e tiveram a duração de 10 minutos a 1 hora e 28 minutos. Já os bovinos mostraram os primeiros sinais

² Departamento de Nutrição e Pastagem. Instituto de Zootecnia, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

clínicos entre 7 horas e 50 minutos e 17 horas e 53 minutos após o início da administração da planta. A duração dos sintomas graves, até o óbito, desses bovinos foi de 3 e 9 minutos. Verificou-se em ambas as espécies tanto uma semelhança dos sinais clínicos quanto a influência do exercício sobre o seu aparecimento e agravamento. Sinais esses que consistiram em andar desequilibrado, queda ao solo e decúbito lateral, movimentos desordenados na tentativa de se levantar, movimentos de pedalagem intermitentes, tremores musculares ocasionais, respiração ofegante e cada vez mais espaçada, às vezes com a boca aberta e a língua protrusa. Os achados de necropsia foram negativos tanto nos búfalos como nos bovinos. Ao exame histopatológico, havia acentuada degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos contornados distais renais, caracterizada por picnose nuclear vacuolização citoplasmática e lise de células epiteliais em alguns túbulos. Portanto, neste experimento, pode-se concluir que os bubalinos são aproximadamente seis vezes mais resistentes do que os bovinos à ação tóxica de *P. marcgravii* (Ibid.).

No intuito de melhor caracterizar a intoxicação por *P. marcgravii* em equinos, folhas frescas recém-colhidas, foram administrados por via oral a oito equinos (TOKARNIA et al., 1993). A menor dose capaz de causar a morte foi a de 0,6 g/kg. Nos animais que morreram, os primeiros sintomas ocorreram entre 2 horas e 40 minutos a 6 horas e 25 minutos e a evolução variou entre 9 e 43 horas. Os sintomas foram bastante uniformes. Inicialmente foi observado sudorese intensa, seguida de inquietação, tremores musculares, movimentos abruptos de cabeça, às vezes de todo corpo (tiques), instabilidade, flacidez do lábio inferior, taquicardia, conjuntivas congestas, taquipnéia, respiração ofegante e exsiccose. Da mesma forma que em experimentos anteriores feitos com outras espécies animais, não foram observadas lesões macroscópicas de relevância ou constantes. Nas alterações histopatológicas, o órgão que apresentou lesão mais característica e acentuada foi o rim. Em todos os equinos havia necrose das células epiteliais dos túbulos uriníferos (picnose nuclear) e vacuolização citoplasmática com freqüente evolução para lise; no fígado, foi observada degeneração turva com intensidade leve ou moderada.

Com o objetivo de identificar um animal de laboratório que fosse sensível à intoxicação pela mesma planta Peixoto et al. (1987), fizeram experimentos em coelhos. Folhas dessecadas foram administradas por via intragástrica e folhas frescas por via oral. A menor dose que causou a morte de coelhos foi 0,125 g/kg. Nos experimentos com folhas dessecadas, o prazo decorrido entre a administração e o início dos sintomas variou de 34 minutos a 13 horas e 1 minuto. A evolução variou de 1 a 3 horas e 45 minutos. Os sintomas, tanto nos experimentos com folhas dessecadas quanto nos com folhas frescas, caracterizavam-se pelo súbito aparecimento. Animais começavam a debater-se, geralmente de forma violenta, caíam em decúbito lateral, executavam movimentos de pedalagem, a respiração tornava-se fraca e espaçada e sobrevinha o óbito dentro de minutos. Os achados de necropsia consistiram sobretudo em congestão e lobulação evidente no fígado. As alterações histológicas foram encontradas no fígado, rim e coração e revelaram natureza peculiar: no fígado observaram necrose, tumefação e vacuolização de hepatócitos, presença de microtrombos nos sinusóides e nas veias sublobulares e edema dos espaços de Disse; no coração, edema intracelular e afastamento entre as fibras, aumento da eosinofilia com perda de estriação das fibras e raros infiltrados inflamatórios linfocitários; no rim, tumefação e degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos contornados distais; estas alterações sugerem fortemente que o óbito dos animais esteja intimamente relacionado com falha cardíaca e choque cardiogênico.

Os efeitos tóxicos de *P. marcgravii*, foi reproduzido por diferentes vias de administração em diversas espécies de animais de laboratório. A administração de extrato aquoso da planta, por via oral, no volume de 1,5 mL a camundongos, 6,0 mL a hamsters e ratos, e 12,0 mL a cobaios foi capaz de provocar episódios convulsivos seguidos de morte em todos os animais, exceto no camundongo. A manifestação dos primeiros sintomas variou de 1 a 8 horas após a

administração da planta. Adicionalmente, verificou-se que ratos que receberam extratos de *P. marcgravii*, coletada no município de Vassouras, RJ, na diluição 1:6 manifestaram sinais clínicos com um menor período de latência (1 a 2 horas) do que os outros (3 a 4 horas) que foram intoxicados com extratos na diluição 1:10, da planta coletada no município de Rio Claro, RJ. Ratos intoxicados com o extrato da planta com doses entre 0,53 a 1,58 g/kg, por via endovenosa, apresentaram progressiva prostração no decorrer da infusão contínua e morte sem convulsões prévias, 16 a 92 minutos após início da infusão. Por outro lado, coelhos intoxicados com a mesma metodologia que receberam doses de 0,17 e 0,31 g/kg, manifestaram convulsões tônico-clônicas seguidas de morte, uma hora após o início da infusão do extrato. A infusão contínua de doses entre 0,82 e 2,23 g/kg, por via subcutânea, em ratos causou um quadro clínico semelhante ao observado na administração de extrato aquoso da planta, por via oral, porém o período de latência para o aparecimento dos primeiros sintomas após o começo da administração do extrato foi menor (83 a 117 minutos) nos animais intoxicados, por via subcutânea (GÓRNIK, 1986).

Cobaios que ingeriram espontaneamente 10 g de folhas frescas apresentaram convulsões seguida de morte. Um cão experimentalmente intoxicado com extrato aquoso de 6,0 g de *P. marcgravii*, por via intraperitoneal, manifestou os primeiros sintomas de intoxicação 15 minutos após a administração do extrato. Clinicamente, o cão apresentou vômitos frequentes e, uma hora depois, acentuada sialorréia seguida por episódios convulsivos intermitentes, rigidez muscular, opistótono e morte. A evolução foi de duas horas (PACHECO; CARNEIRO 1932a).

Palicourea aeneofusca

Trata-se de um arbusto da Família Rubiaceae, encontrada na região litorânea do nordeste do Brasil e conhecido popularmente como “erva-de-rato”. O seu habitat são as matas úmidas da Zona-da-Mata e de Garanhuns, Pernambuco e do leste da Bahia. Tudo indica que a planta tem boa palatabilidade, pois os bovinos a ingerem sem fome, em qualquer época do ano (TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 2000).

Com a finalidade de esclarecer causas de mortandades que ocorriam na faixa litorânea do Estado de Pernambuco, Tokarnia et al. (1983) fizeram estudos com essa planta. Nesse trabalho foi levantado o histórico sobre as mortes, mediante visitas às várias fazendas e inspeção de pastos onde ocorriam às mortes, com coleta de material botânico. Plantas indicadas por vaqueiros e plantas suspeitas pelos autores foram administradas por via oral a bovinos jovens desmamados. A única planta que se revelou tóxica foi a *P. aeneofusca*. Nesse experimento, a menor dose que teve efeito letal em um bovino foi de 0,75 g/kg em administração única.

Em experimento mais extenso com caprinos, a dose letal das folhas frescas foi de 0,65 g/kg e a planta revelou efeito acumulativo em administrações diárias de 1/5 e 1/10 da dose letal. Os principais sintomas observados consistiram em deitar-se precipitadamente ou cair em decúbito lateral, com óbito em questão de minutos. Os achados de necropsia em dois animais foram negativos e em outro havia apenas petéquias e equimoses no epicárdio. Os exames histopatológicos revelaram no rim de um caprino degeneração hidrópico-vacuolar acentuada dos túbulos uriníferos contornados distais (Sudam III negativo), no fígado de outro animal havia, vacuolização das células hepáticas (Sudam III negativo) e, num terceiro, dissociação dos cordões hepáticos (PASSOS, 1983).

Palicourea juruana

É uma das quatro plantas da Família Rubiaceae comprovadas como tóxicas no Brasil. Trata-se de um arbusto, conhecido pelos nomes populares de “roxa” ou “roxinha”, responsabilizada por mortandades em bovinos na região de Paragominas (Pará), no município de Novo Airão (Amazonas) e no município de Porto Velho (Rondônia). A planta é encontrada em matas, capoeiras e em pastos recém-formados (TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 2000).

O estudo experimental e a caracterização da toxidez dessa planta foi realizada pela administração de folhas dessecadas de *P. juruana* em doses únicas por via oral para seis bovinos e por sonda gástrica para 22 coelhos (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1982). Para bovinos, a dose de 2 g/kg foi considerada letal, e aproximadamente 12 horas após a ingestão da planta, ocorreu “morte súbita”. Os animais caíam em decúbito lateral e morriam em poucos minutos. Sintomas prévios como relutância em andar e pulso venoso positivo foram registrados. Os achados de necropsia foram praticamente negativos e ao exame microscópico havia apenas leve processo degenerativo no fígado, sobretudo, leve a moderada vacuolização (Sudan III negativo).

Já nos experimentos feitos com coelhos, a menor dose que levou o animal ao óbito foi a dose de 0,5g/kg. O início dos sintomas variou de 2 horas e 15 minutos a 6 horas e 30 minutos, com evolução de 1 a 9 minutos. Os coelhos faziam movimentos desordenados, violentos, debatiam-se, pulavam ou movimentavam-se lentamente, e logo em seguida caíam, em geral em decúbito lateral, com a respiração difícil e espaçada e então morriam. Os achados de necropsia foram negativos, contudo em alguns animais foi encontrada congestão do fígado. Ao exame histopatológico havia alterações hepáticas sob a forma de dissociação centrolobular dos cordões hepáticos e vacuolização; em um animal notou-se degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos uriníferos contornados distais do rim (Sudan III negativo) (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1982).

Estudos complementares foram feitos por (TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 1994) com folhas frescas de *P. juruana*, administradas por via oral a quatro bovinos nas doses de 0,25, 0,5, 1,0, e 2,0g/kg. O bovino que ingeriu 0,25 g/kg não apresentou sintomas de intoxicação. Os animais que receberam as doses de 0,5 e 1,0 g/kg apresentaram relutância em caminhar, andar desordenado, tremores musculares, queda, decúbito lateral e taquipnéia. O animal que recebeu a dose de 2,0 g/kg apresentou os primeiros sintomas 12 horas e 20 minutos após a administração da planta, com sintomas similares aos descritos acima. E a morte ocorreu 54 horas após o aparecimento dos primeiros sintomas. Os achados de necropsia consistiram em fígado, com áreas pontilhadas branco-acinzentadas, na superfície de corte. Os exames histopatológicos revelaram, no fígado áreas de necrose de coagulação com picnose e cariorrexia nas zonas intermediárias e centrolobular; no coração havia áreas de necrose coagulativa bem manifestada.

Experimentos mais recentes foram realizados para estabelecer a sensibilidade dos búfalos à *P. juruana* e agregar novos dados sobre a toxidez dessa planta para bovinos. Estabeleceu-se que o búfalo é pelo menos quatro vezes mais resistente que o bovino. No que se refere aos búfalos, verificou-se que as doses de 0,25 e 0,50 g/kg não causaram sintomas de intoxicação, a dose de 1,0 g/kg causou sintomas leves, e que só a dose de 2,0 g/kg determinou a morte. Em relação aos bovinos, só a dose de 0,125 não cursou com sintomas de intoxicação. Doses a partir de 0,25 g/kg causaram a morte de todos os bovinos. Em ambas as espécies, a manifestação clínica mais importante foi queda do animal seguida de “morte súbita”. Alguns animais, antes desta fase, mostraram sintomas leves, menos óbvios, como relutância em andar e pulso venoso positivo, especialmente quando eram movimentados. O búfalo que morreu começou a apresentar sintomas 8 horas e 46 minutos após a administração da planta e morreu

5 minutos depois da queda. Já nos bovinos, o início dos sintomas variou entre 8 e 24 horas e 10 minutos, e a evolução variou de 2 a 3 minutos. Os achados de necropsia, tanto no búfalo quanto nos bovinos, foram praticamente negativos. Os exames histopatológicos revelaram, como lesões mais importantes para o búfalo, no rim, degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos contornados distais, de intensidade discreta, porém nítida, e para os bovinos, vacuolização dos hepatócitos na zona intermediária do lóbulo hepático em dois animais e, adicionalmente, no miocárdio de um deles, extensas áreas de necrose de coagulação incipiente; no terceiro bovino também foi constatada, no rim, moderada degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos contornados distais (OLIVEIRA et al., 2004).

Palicourea grandiflora

Trata-se de planta tóxica de menor importância no Brasil, dada a sua restrita distribuição, e tem sido responsabilizada como causa de morte de bovinos no Estado de Rondônia, onde essas mortes eram erroneamente atribuídas pelos criadores a outras plantas, em geral “tinguis”, na maioria lactescentes. O habitat da *P. grandiflora* é a mata (TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 2000).

Tokarnia, Döbereiner e Silva (1981) demonstraram a toxidez de *P. grandiflora* em bovinos através da administração, por via oral, em quantidades da planta que variaram de 0,25 a 12,2 g/kg. As menores doses capazes de causar a morte do animal oscilaram entre 1 a 2 g/kg. Os primeiros sintomas de intoxicação foram observados a partir de 6 horas e 37 minutos até 24 horas e 45 minutos após a ingestão da planta. Os sintomas consistiam em relutância em andar, deitar ou cair em decúbito esternal, mudando em seguida para decúbito lateral com espasmos, alguns movimentos de pedalagem, mugidos e morte. Os sintomas duraram entre 3 a 8 minutos. Os achados de necropsia foram negativos e a histopatologia revelou, como lesão mais característica, a degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos uriníferos contornados distais. Neste estudo também se realizou experimento com a planta dessecada, que reteve apenas ¼ da toxidez, após quatro meses.

Com a finalidade de verificar se o coelho pode ser usado como animal experimental, Döbereiner e Tokarnia (1982) fizeram experimentos nessa espécie com folhas dessecadas e pulverizadas de *P. grandiflora*, que foram administradas por via intragástrica. Cinco animais que receberam 2 g/kg de planta dessecada morreram, enquanto que dos seis que receberam 1 g/kg da planta, só dois morreram. O início dos sintomas variou de 1 hora e 50 minutos a 7 horas e 55 minutos após a administração da planta, e a evolução variou de um a 4 minutos. O quadro clínico caracterizou-se por “morte súbita”. O achado de necropsia mais comum consistiu em congestão hepática. Na histopatologia observaram dissociação centro-lobular dos cordões hepáticos e vacúolos grandes na zona intermediária.

Arrabidaea bilabiata

Cipó ou arbusto escandente conhecido pelos nomes populares de “gibata” ou “chibata”, é considerada uma das plantas mais importantes da Amazônia, por ser responsável pela grande maioria das numerosas mortes que ocorrem nas extensas regiões de várzea da bacia Amazônica, mas. Sob condições naturais a intoxicação por *A. bilabiata* é observada em bovinos e búfalos (TOKARNIA et al., 2007). Estudos experimentais têm sido realizados em bovinos (DOBEREINER; TOKARNIA; SILVA, 1983), búfalos (TOKARNIA et al., 2004) e coelhos (DOBEREINER; PEIXOTO; TOKARNIA, 1984; JABOUR et al., 2006

Sua toxidez foi primeiramente observada na Venezuela, onde ocorre as margens do rio Orinoco e de alguns de seus afluentes. Neste país tem sido sugerido que a época do ano tenha influência na toxicidade da *A. bilabiata*; quanto maior a precipitação pluviométrica, menor seria a toxidez (CORTES, 1969/71). A planta é abundante em muitas áreas da Bacia Amazônica, mas habita somente as partes baixas (várzeas, restingas e abas-de-teso) que se inundam durante o período de “cheia”, isto é, nas margens do Rio Amazonas, de seus paranás, lagos e afluentes (TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 2000).

Em estudos realizados nos Estados do Amazonas, Pará e Acre com a finalidade de investigar a causa das numerosas mortandades de bovinos que ocorriam nas partes baixas da região Amazônica, foram feitos uma série de experimentos em bovinos através da administração da brotação e de folhas maduras da planta fresca, por via oral, colhidas em diversas épocas do ano e em diversos municípios da Amazônia (DÖBEREINER; TOKARNIA; SILVA, 1983). Nesses experimentos, verificou-se uma grande variação na toxidez da planta, uma vez que, a administração da planta a 23 bovinos, causou o óbito de nove, em doses que variaram de 2,5 g/kg a 15 g/kg. Entretanto, em outros experimentos com as folhas frescas, colhidas em um só município (Itacoatiara, AM) e na mesma época, 1,25 g/kg das folhas causaram graves sintomas de intoxicação e 2,5 g/kg provocaram a morte. Em outros estudos experimentais, também na Amazônia, mas em locais e épocas diferentes, a maior dose que não causou sintomas de intoxicação foi de 10 g/kg. Contudo, não se conseguiu estabelecer os fatores responsáveis pela grande variação da toxidez da planta. Os primeiros sintomas de intoxicação foram observados entre 3 horas e 25 minutos a 23 horas e 45 minutos após o início da administração da planta. A evolução variou entre 5 minutos e 4 horas e 4 minutos. O quadro clínico-patológico apresentado foi de “morte súbita”, e o exercício teve pequena influência sobre o aparecimento dos sintomas. Os achados de necropsia foram praticamente negativos. A histopatologia revelou no rim, de três dos nove bovinos, degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos uriníferos contornados distais (DÖBEREINER; TOKARNIA; SILVA, 1983).

Estudos adicionais sobre os aspectos epidemiológicos e clínico-patológicos da intoxicação experimental por *A. bilabiata* foram realizados em búfalos e bovinos em diferentes épocas. Tanto as folhas novas, quanto as maduras, mostraram-se tóxicas. A menor dose que levou os animais à morte com folhas novas foi 3g/kg e com as folhas maduras, 6 g/kg (TOKARNIA et al., 2004). Nesses estudos com búfalos, sem os animais terem sido movimentados, dois animais mostraram sintomas leves após 3 horas e 15 minutos, e 5 horas e 50 minutos da administração da planta e sintomas graves após 4 horas e 49 minutos, e 6 horas e 45 minutos do início do experimento. Já outro búfalo só mostrou sinais clínicos após movimentação. A evolução desde o início da sintomatologia até a morte variou de 7 até 40 minutos. Os sintomas observados foram andar lento e desequilibrado, tremores musculares, queda e imediato decúbito lateral, os animais faziam movimentos desordenados na tentativa de se levantar ou movimentos de pedalagem intermitentes, tinham tremores musculares ocasionais, respiração ofegante, às vezes com a boca aberta e língua protrusa, e adicionalmente estrabismo e nistagmo. Os achados de necropsia foram edema pulmonar caracterizado por espuma na traquéia e nos brônquios, além de aspecto úmido na superfície de corte do pulmão e discreto a acentuado, enfisema pulmonar. Os exames histopatológicos revelaram, no pulmão, áreas de enfisema alveolar, congestão e edema. No rim havia necrose incipiente das células epiteliais (núcleos com cromatina condensada e citoplasma mais eosinófilo) de alguns túbulos uriníferos do córtex e ausência de lesões renais em um animal (Ibid.).

Nos experimentos realizados em búfalos que receberam folhas novas, em maio de 2003, a menor dose que levou os animais à morte foi de 6 g/kg, e em relação às folhas maduras, de 9 g/kg. O início dos sintomas ocorreu entre 5 horas e 40 minutos, e 9 horas e 10 minutos após a

administração da planta. A evolução em um animal não foi observada e, no outro, 6 minutos se passaram da queda ao solo até o óbito. O animal ficava a maior parte do tempo deitado; quando instado a se levantar, dava alguns passos e se deitava logo; às vezes rangia os dentes levemente. Durante os 15 minutos de exercício, só andava empurrado, apresentou progressiva dificuldade em se locomover, jugular ingurgitada, tremores musculares na região do peito e da escápula e respiração com a boca aberta seguida de óbito. À necropsia os pulmões estavam mais pesados e avermelhados (congestão e edema), em um dos dois animais. Os exames histopatológicos revelaram no pulmão moderada a acentuada congestão difusa e edema interlobular leve e, moderada congestão no fígado e baço (Ibid.).

Em relação aos experimentos realizados nos bovinos, a menor dose das folhas novas, que causou a morte, foi 2 g/kg; 1g/kg causou um quadro patológico muito grave e a menor dose das folhas maduras que causou o óbito foi 3g/kg. Um animal mostrou sintomas leves a partir de 10 horas e 27 minutos após o começo da administração da planta. Dos cinco bovinos que foram a óbito, três mostraram sintomas leves quando exercitados, entre 3 horas e 9 minutos, e 12 horas e 56 minutos após o início da administração da planta, estes animais, mais tarde, independente de exercício, subitamente mostraram sintomas graves e morreram entre 2 e 11 minutos após o início dos sintomas. Um outro animal, no dia seguinte da administração, de repente mostrou sintomas graves e morreu. Este animal relutou em andar, urinou durante a marcha e apresentou jugular saliente, ingurgitada e pulsando. Súbita perda de equilíbrio, queda ao solo, decúbito lateral, respiração ofegante com a boca aberta, mugidos, movimentos de pedalagem e morte. Também foram observados no exame macroscópico de um animal verificou-se congestão pulmonar; nos demais bovinos não foram constatadas alterações dignas de nota. Os exames histopatológicos revelaram, no pulmão, áreas com edema alveolar, no rim acentuada degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos uriníferos contornados distais, no baço, congestão moderada e no fígado, moderada congestão e vacuolização dos hepatócitos na zona intermediária (Ibid.).

Estudos adicionais foram realizados em coelhos, que receberam folhas dessecadas e pulverizadas da *A. bilabiata* em doses únicas por sonda gástrica, em quantidades que variaram de 0,5 a 6 g/kg. Houve grande variação nas doses capazes de causar o aparecimento dos sintomas e a morte dos animais. A menor e a maior dose capazes de induzir ao óbito foram, respectivamente, 1 g/kg e 6 g/kg. O início dos sintomas, ocorreu entre 2 horas e 22 minutos a 12 horas e 07 minutos após administração da planta. A evolução variou de 30 segundos e 17 minutos. Os principais sintomas observados foram movimentos desordenados e violentos que se iniciaram subitamente. Os coelhos debatiam-se ou pulavam; outras vezes só faziam movimentos desordenados lentos e em seguida caíam, em geral, em decúbito lateral. Dispnéia e diminuição da frequência respiratória, em geral, antecederam os óbitos. As alterações macroscópicas foram negativas em 15 dos 26 animais necropsiados. Nos coelhos restantes, o órgão mais freqüentemente afetado foi o fígado (congestão). No exame histopatológico, as lesões mais significativas foram necrose com figuras de picnose e cariorrexia, que se localizava preferencialmente nas zonas intermediárias, atingindo às vezes partes das zonas centrais dos lóbulos hepáticos. Em alguns casos houve vacuolização do citoplasma dos hepatócitos (Sudam III negativo). Os hepatócitos se mostravam tumefeitos e, às vezes, com degeneração albuminosa granular (Sudam III negativo). Havia congestão e dissociação dos cordões hepáticos em praticamente metade dos casos. No rim, a lesão mais importante foi a degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos contornados distais, caracterizada pela presença de vacúolos grandes (Sudam III negativo) associados a núcleos picnóticos. No coração, todas as alterações vistas eram sob forma de focos, de extensão variável. Houve afastamento das fibras cardíacas em alguns casos, e infiltrado eosinofílico das fibras cardíacas, que se tornaram homogêneas com perda de estriação; registrou-se também edema intracelular das fibras cardíacas (DÖBEREINER; PEIXOTO; TOKARNIA, 1984).

Novos estudos foram realizados com a brotação e folhas maduras dessecadas e trituradas de *A. bilabiata*, administradas em suspensão aquosa por via intragástrica a 15 coelhos adultos nas doses entre de 0,25 e 6,0g/kg. Com a brotação coletada em outubro (fim da época de seca), a menor dose que causou a morte dos coelhos foi de 0,5g/kg e em maio (fim da época de cheia), a menor dose letal foi de 1,0g/kg. Já com as folhas maduras coletadas em outubro, a menor dose que causou a morte dos coelhos foi de 4,0g/kg, e em maio, a menor dose que causou a morte foi de 6,0g/kg. A evolução em todos os casos fatais foi superaguda. Clinicamente, os coelhos debatiam-se com vigor, caíam em decúbito lateral ou esternal, faziam movimentos de pedalagem, apresentavam acentuada dispnéia e morriam. Na necropsia não foram observadas alterações significativas. Já no exame histopatológico as lesões mais importantes caracterizaram-se, nos rins, por degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos contornados distais, no fígado por vacuolização difusa do citoplasma e necrose de hepatócitos, predominantemente centro-lobular e paracentral e presença de esférulas eosinofílicas nos sinusóides hepáticos; no coração, havia grupos de fibras cardíacas com eosinofilia aumentada; congestão foi notada nos rins, fígado, coração e pulmão. Neste estudo ficou estabelecido que a toxidez de *A. bilabiata* varia de acordo com a época do ano, e com o estado de maturação, pois essa planta foi mais tóxica em outubro, quando em brotação; confirmaram-se, dessa forma, os dados obtidos previamente em bovinos e búfalos e no próprio coelho (JABOUR et al., 2006).

Arrabidaea japurensis

Essa planta é um cipó da família Bignoniaceae que, apesar de ser a planta tóxica mais importante da região dos “lavrados” do Estado de Roraima, onde causa prejuízos bastante elevados, ainda é, em grande parte, desconhecida pelos produtores e sem nome popular. As “mortes súbitas” causadas por sua ingestão têm sido atribuídas a outra planta, um “tinguá”, não-ictiotóxico (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1981).

No Brasil *A. japurensis* é reconhecida, até agora, como causa de mortandade em animais no Estado de Roraima e tem como habitat as clareiras e as bordas das matas que margeiam (igapós) os grandes rios da região, sempre em áreas que se inundam durante as cheias. A planta ocorre também dentro das matas, onde não se desenvolvem bem devido ao excesso de sombra; não deve, portanto, constituir problema nessas áreas, porque a massa de folhas produzida é pequena; além disso, como é uma trepadeira, fica, em grande parte, fora do alcance dos bovinos (TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 2000).

Até o momento só há relatos de intoxicação natural por *A. japurensis* em bovinos. Sob condições experimentais (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1981); além do bovino, o coelho também tem sido intoxicado (DÖBEREINER; TOKARNIA, 1983).

A menor dose capaz de causar a morte em bovinos é bastante variável: 10 g/kg da brotação de *A. japurensis*, ingeridos de uma só vez, sempre leva os bovinos ao óbito, porém, quantidades decrescentes de até 1,25 g/kg, ainda causaram o óbito de parte dos animais (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1981).

Em coelhos com folhas coletadas dessecadas e mantidas em sacos hermeticamente fechados até nove meses antes do experimento, a dose de 0,83 g/kg causou a morte de todos os animais. Os primeiros sintomas de intoxicação pela brotação fresca em bovinos foram observados entre 6 e 22 horas após a ingestão da planta, com evolução que variou de um a 8 minutos. Os principais sinais clínicos foram andar cambaleante, tremores musculares, súbita perda de equilíbrio e queda, movimentos de pedalagem, por vezes os animais mugiam e seguia-se o óbito. Os achados de necropsia foram negativos e na histopatologia verificou-se,

nos rins, degeneração hidrópico-vacuolar associada à picnose nuclear das células epiteliais dos túbulos contornados distais (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1981).

Mascagnia rigida

Cipó ou arbusto da família Malpighiaceae, é a planta tóxica mais conhecida, difundida e importante da região Nordeste e de parte da região Sudeste do Brasil. *Mascagnia rigida* é encontrada em todo Nordeste, desde o Piauí até o Sul da Bahia, estendendo-se ainda a nordeste de Minas Gerais e norte do Espírito Santo. Planta do agreste e do sertão, porém também ocorre em lugares mais frescos. Os principais nomes populares pelos quais é conhecida são “tingui” e “timbó”. Na Bahia é conhecida ainda como “quebra-bucho” e “pela-bucho”. Nos vales dos rios do Jequitinhonha e Mucuri (Minas Gerais), é conhecida pelos termos “salsa-roxa” e “rama-amarela”, e no vale do rio Doce (Minas Gerais e Espírito Santo), pelos nomes “suma-branca” e “suma-roxa” (TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 2000). Sob condições naturais, a intoxicação por *M. rigida* ocorre, principalmente, em bovinos (TOKARNIA; CANELLA; DÖDEREINER, 1961; MEDEIROS et al., 2002), mas são descritos surtos de intoxicação pela planta também em ovinos (VASCONCELOS et al., 2008) e caprinos (OLIVEIRA et al., 1978). Experimentalmente têm sido intoxicados, além dos bovinos (TOKARNIA; CANELLA; DÖDEREINER, 1961; TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 1994; SANTOS, 1975), também ovinos (VASCONCELOS et al., 2008), caprinos (PARAGUASSU, 1983; VASCONCELOS et al., 2008) e coelhos (TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 1987; MEDEIROS et al., 2002).

Tokarnia, Canella e Döbereiner (1960) verificaram casos de doença ou morte atribuíveis pelos vaqueiros à ingestão de “tingui”, e, a seguir, realizaram uma série de experimentos, pela administração da planta, por via oral, a bovinos. Nas observações dos casos naturais, acompanharam a marcha, realizada entre 6 e 9 horas da manhã, de 50 vacas mantidas em um cercado cheio de *M. rigida*. Aproximadamente às 7 horas e 45 minutos, uma vaca avançou de repente para o lado da estrada e caiu, ficando em decúbito lateral com movimentos de pedalagem, e foi sacrificada pelo proprietário (para aproveitamento da carne) após o início do estado agônico.

Nos casos experimentais todos os 13 bovinos, apresentaram quadro de “morte súbita”, sem quaisquer sintomas prévios. Não foi possível demonstrar qualquer ação nociva ao movimentar os animais (pelo menos não houve morte súbitas de animais enquanto tocados) e nem estabelecer a dose letal, devido à variabilidade nas doses ingeridas. Os achados de necropsia em alguns animais foram completamente negativos, e em outros houve alterações que não puderam ser correlacionadas com a intoxicação pela *M. rigida* ou que pudessem ser responsabilizadas pela morte do animal. Os exames histopatológicos revelaram lesões cardíacas, menos acentuadas do que nos casos naturais (Ibid.).

Recentemente, foram descritos três surtos de intoxicação natural por *M. rigida* em ovinos no semi-árido paraibano. Dois surtos ocorreram no município de São José do Bonfim e o outro no município de Cacimbas, Paraíba. No primeiro surto, o rebanho acometido era composto por 30 animais, dos quais seis manifestaram sinais clínicos de intoxicação e quatro morreram; no segundo surto, dos 12 ovinos existentes na propriedade, nove apresentaram sintomas e dois morreram; já no último surto, dois dos 40 ovinos do rebanho, mostraram sinais clínicos e morreram (VASCONCELOS et al., 2008). Adicionalmente, foi realizada a reprodução experimental da intoxicação por *M. rigida* em três ovinos e em três caprinos, através da administração, por via oral, de folhas frescas nas doses de 5,0 g/kg, 10 g/kg e 20 g/kg. A dose de 5,0 g/kg causou apenas leve taquicardia, tanto no ovino, quanto no caprino, que se recuperaram totalmente após 14h e 16h40min, respectivamente. Doses de 10 e 20 g/kg

causaram a morte de todos os ovinos e caprinos. O ovino que recebeu a dose de 10 g/kg apresentou os primeiros sintomas de intoxicação 2h25min após a administração da planta e, evolução de 1h54min. Já o outro ovino intoxicado com 20 g/kg, manifestou sinais clínicos 3h05min após a administração da planta e morreu 21h35min após o início dos sintomas. Nos experimentos realizados com caprinos, doses de 10 g/kg e 20 g/kg causaram os primeiros sintomas de intoxicação 5h e 1h após a administração da planta, respectivamente. Nesses casos, a evolução foi de 1h e 54min, no animal que recebeu a dose de 20 g/kg e de 17h para o caprino que ingeriu a dose de 10 g/kg (VASCONCELOS et al., 2008). Por outro lado, em estudos experimentais realizados por outros autores com *M. rigida* em caprinos no Nordeste, verificou-se que a menor dose capaz de causar a morte foi 20 g/kg, enquanto outro caprino que recebeu a dose de 41,5 g/kg nem sequer manifestou sintomas (PARAGUASSU, 1983).

O quadro clínico observado em ovinos e caprinos caracterizou-se por relutância a mover-se, ingurgitamento das veias jugulares, tremores musculares, taquicardia, instabilidade, queda, respiração ofegante e morte. Ao exame macroscópico verificaram-se discreta evidência do padrão lobular do fígado (ovinos e caprinos), hidropericárdio, petéquias nas superfícies pleural, subepicárdica (ovinos) e edema pulmonar (ovinos e caprinos). A histopatologia revelou discreta (ovinos) a acentuada (caprinos) degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos contornados distais, principalmente na região córtico-medular. Os autores sugerem, com base nos resultados experimentais obtidos, que ovinos e caprinos não apresentam diferenças de susceptibilidade à toxidez de *M. rigida*, quando esta possui a mesma procedência (VASCONCELOS et al., 2008).

Mascagnia elegans

Mascagnia elegans é um cipó da família Malpighiaceae, conhecido por “rabo-de-tatu”, de pouca importância como planta tóxica, em função de sua restrita área de distribuição. Sabe-se de sua ocorrência somente nos municípios de Águas Belas, Itaba e Tupanatinga, situados no Sertão de Pernambuco (TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 2000).

No único estudo experimental de *M. elegans*, dois bovinos, dois caprinos e dois ovinos, foram alimentados diversos dias, com os brotos, folhas e ramos. Um animal de cada espécie sempre permanecia em repouso, enquanto o outro era movimentado diariamente. O bovino que recebeu durante seis dias consecutivos, uma média de 23 g/kg/dia da planta e era movimentado diariamente, no 6º dia, ao ser tangido por 5 minutos, caiu, apresentou taquicardia, tremores musculares, movimentos de pedagem e foi a óbito entre 3 e 4 minutos. Os ovinos e caprinos, mesmo os exercitados, que receberam respectivamente, uma média de 43 e 35,5 g/kg da planta por dia, durante seis dias, não manifestaram quaisquer sintomas de intoxicação. Os achados de necropsia no único bovino que morreu foram negativos; não há dados sobre as alterações histológicas (COUCEIRO; SILVA; SILVA, 1976).

Mascagnia pubiflora

Mascagnia pubiflora, um cipó ou arbusto da família Malpighiaceae, que tem os nomes populares de “corona” e “cipó-prata”, é observada nos Estados do Mato Grosso do Sul e Goiás. Na região Sudeste, pode ser encontrada no Triângulo Mineiro e no Estado de São Paulo, sempre em solos férteis. É uma das plantas tóxicas mais importantes do Centro-Oeste e áreas vizinhas da região Sudeste (FERNANDES; MACRUZ, 1964; SANTOS; FISCHER; JARDIM, 1976; TOKARNIA; DÖBEREINER, 1973).

Döbereiner et al. (1986) realizaram experimentos com folhas e frutos dessecados de *M. pubiflora*, por sonda gástrica a coelhos. Em relação às folhas a menor dose capaz de levar o animal ao óbito foi à dose de 4g/kg. Com os frutos, doses a partir de 1g/kg foram capazes de levar o animal ao óbito. O fruto foi bem mais tóxico do que as folhas.

No caso das folhas, os primeiros sintomas observados variaram entre 6 horas e 20 minutos a 45 horas e 39 minutos. A evolução do quadro clínico foi de 2 a 3 minutos. Os animais de repente, apresentaram movimentos desordenados, violentos, caíram de lado, com a respiração difícil e logo vieram a óbito. Os achados de necropsia mais comuns foram congestão hepática e pulmonar. Na microscopia os órgãos principalmente afetados foram fígado, rim e coração, sob forma de alterações degenerativas e vasculares (Ibid.).

No experimento com os frutos, os primeiros sintomas variaram de 2 horas e 18 minutos a 20 horas após a administração da planta. A evolução do quadro clínico foi de 1 a 3 minutos. O quadro clínico, os achados de necropsia e a microscopia foram semelhantes aos observados nos experimentos com as folhas (Ibid.).

Mascagnia aff. rigida

Esse cipó da família Malpighiaceae foi identificado através de experimentação por Tokarnia, Döbereiner e Peixoto (1985) como causa de “morte súbita” que ocorre em bovinos no Norte do Estado do Espírito Santo, pela administração de doses únicas de folhas frescas a 10 bovinos e folhas dessecadas a cinco bovinos, coletadas em três diferentes fazendas. Ao relacionar os dados, verificou-se que a dose letal correspondente à planta fresca foi diferente segundo a procedência, com toxidez variando entre 0,625 g/kg para a planta procedente de Linhares e 2,5 g/kg para planta de São Mateus Faz. Laranjeiras. Os sintomas só tiveram início durante ou logo após os exercícios, precipitando a morte dos animais. Os sintomas de “morte súbita” foram caracterizados pelo fato dos bovinos, aparentemente sadios, quando movimentados, de repente não mais conseguiam manter-se de pé, faziam movimentos desordenados com a cabeça, tremores musculares, pulso venoso positivo, movimentos de pedalagem, mugiam, a respiração tornava-se espaçada ou forçada e iam a óbito. A evolução desses sintomas foi de 1 a 18 minutos. Na necropsia foram verificadas áreas branco-acinzentadas no miocárdio do ventrículo esquerdo. As alterações histopatológicas consistiram em alterações degenerativas renais e hepáticas, também alterações cardíacas, sob forma de processos degenerativos, necróticos, proliferativos e inflamatórios.

Tokarnia, Peixoto e Döbereiner (1985) em experimentos com administração de folhas dessecadas e pulverizadas de *M. aff. rigida*, por via intragástrica a 31 coelhos, perceberam que a dose letal situou-se entre 0,5 – 0,8g/kg. Por outro lado, a ingestão de 1g/kg causou a morte de todos ou de nenhum dos coelhos, dependendo da época e da procedência da planta. O início dos sintomas ocorreu de 2 horas e 45 minutos a 10 horas e 30 minutos após a administração da planta, e a evolução durou de um a 4 minutos. Os sintomas foram os de “morte súbita” já identificados e descritos anteriormente. Os achados macroscópicos se limitaram a leves alterações no fígado, enquanto que ao microscópio, os principais órgãos afetados foram coração, fígado e rim. No fígado foram observados necrose, vacuolização citoplasmática, degeneração albuminosa-granular dos hepatócitos, congestão, dissociação dos cordões hepáticos e edema dos espaços de Disse; no rim havia, degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos contornados distais, enquanto que no coração verificou-se edema intracelular das fibras cardíacas, afastamento entre estas e presença de focos de eosinofilia aumentada no músculo cardíaco.

Amorimia exotropica

Amorimia exotropica, anteriormente descrita como *Mascagnia sp.*, é um cipó ou arbusto da família Malpighiaceae, sem nome popular, que ocorre nos Estados de Santa Catarina (municípios de Tubarão, Imaruí, Jaguaruna, São Ludgero, Braço do Norte, Pedras Grandes, Urussanga, Nova Veneza e Jacinto Machado) e Rio Grande do Sul (municípios de Feliz, Gravataí e Viamão) (TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 2000).

A fim de esclarecer causas de “morte súbita” que ocorriam no Litoral de Santa Catarina, Gava et al. (1998a), conduziram experimentos em bovinos, nos quais se reproduziu a enfermidade pela administração oral de *Amorimia exotropica* em doses únicas de 7,5 g/kg a 10 g/kg. Administrações únicas de 5 g/kg das folhas frescas de *Amorimia exotropica* causaram intoxicação não-letal. Com dosagens de 5 a 10 g/kg, as manifestações clínicas eram observadas quando os animais foram movimentados, e consistiram em cansaço, jugular ingurgitada, leves tremores musculares e às vezes contrações bruscas; a taquicardia já notada antes do exercício, se acentuava e os animais deitavam ou caíam subitamente. A evolução da intoxicação nos dois bovinos que morreram foi de 40 e 75 minutos. Doses mais elevadas (15 e 20 g/kg) provocaram um quadro de intoxicação protraída, e os animais se mostravam lerdos e apáticos, evitavam quaisquer movimentos e foram encontrados mortos entre 7 horas e 21 horas após terem sido observados os primeiros sinais clínicos. Esses dois últimos experimentos demonstram que a movimentação é um fator importante para a manifestação da “morte súbita”. Os principais achados de necropsia foram coloração vermelha da mucosa do intestino delgado e edema da parede da vesícula biliar. As mais importantes alterações histológicas foram degeneração hidrópico-vacuolar do epitélio tubular renal presente em três dos cinco bovinos que foram a óbito.

Anexo II - Resumo dos protocolos dos experimentos

1º Experimento

Ovino 1, macho, com 22,5kg. Em 29/04/09 foi realizado exame clínico completo. O animal apresentou FC 100, FR 20, T 39,9°C, MR 2 em 2 minutos e mucosas normocoradas. No mesmo dia, às 11h06h o animal recebeu 1,0 g/kg (22,5 g) de brotos roxos frescos de *Pseudocalymma elegans* por via oral e, logo em seguida, administrou-se 2,0 g/kg de acetamida (45 g) diluída em 100 ml de água por via oral. O animal foi observado por 36 h e não apresentou qualquer alteração clínica.

Ovino 2, macho, com 28kg. Em 29/04/09 foi realizado exame clínico completo. O animal apresentou FC104, FC 48, T 41,7°C, MR 2 em 2 minutos e mucosas normocoradas. No mesmo dia, às 11h31min administrou-se 1,0 g/kg (28 g) de brotos roxos frescos de *P. elegans* por via oral. Às 15h e 41min o animal estava alerta e sem alteração. Comeu entre 16h50min e 19h41min. O animal foi observado por 36 h e não apresentou qualquer alteração clínica.

Caprino 3, macho, com 13kg. Em 29/04/09 foi realizado o exame clínico completo. O animal apresentou FC 100, FR 28, T 39,5°C, MR 3 em 2 minutos e mucosas normocoradas. No mesmo dia, às 12h e 08min o animal recebeu 1,0 g/kg (13 g/kg) de brotos roxos frescos de *P. elegans*, por via oral, e logo em seguida administrou-se 2,0 g/kg (26 g) de acetamida diluída em 100 ml de água por via oral. O animal foi observado por 36 h e não apresentou qualquer alteração clínica.

Caprino 4, fêmea, com 33kg. Em 29/04/09 foi realizado exame clínico completo. O animal apresentou FC 112, FC 32, T 39,5°C, MR 3 em 2 minutos e mucosas normocoradas. No mesmo dia, às 12h e 15min o animal recebeu 1,0 g/kg (33g) de brotos roxos frescos de *P. elegans* por V.O. O animal foi observado por 36 h e não apresentou qualquer alteração clínica.

2º Experimento

Ovino 5 (SAP 32113), fêmea, com 19kg. Em 06/07/10 foi realizado exame clínico completo. O animal apresentou FC 100, FR 28, T 39,7°C, MR 2 em 2 minutos e mucosas normocoradas. Administrou-se acetamida na dose de 2,0 g/kg (38 g) diluída em 100 ml de água; essa solução foi dividida em duas partes iguais que foram administradas, por via oral, com sonda orogástrica em intervalos de 2 horas. A primeira parte foi administrada às 14h, a segunda às 16h. Às 18h do mesmo dia, o animal recebeu 0,67g/kg (12,37 g) de brotos roxos de *P. elegans* dessecados, sonda orogástrica, diluídos em 300 ml de água. No mesmo dia às 20h, verificaram FC 100, FR 28, T 38,8°C, MR 1 em 2 minutos. Três horas e meia depois, o animal manifestava FC 98, FR 2, T 38° C, MR 1 em 2 minutos. No dia 07/07/10, às 04h, o exame clínico revelou FC 108, FR 32, T 38,1°C, MR 1 em 2 minutos. Duas horas depois, o animal foi encontrado morto com temperatura de 37°C, sem *rigor mortis* e mucosas úmidas. À necropsia observaram-se jugulares ingurgitadas, aurículas apresentavam-se repletas de sangue, vasos do diafragma e pulmonares ingurgitados. O exame histológico relevou, no rim, moderada DHV dos túbulos uriníferos contorcidos distais associada á cariopícnose e leve aumento da filtração glomerular. No fígado havia leve tumefação e vacuolização de hepatócitos e , no coração, miocardite focal linfoplasmocitária/macrofágica.

Ovino 6 (SAP 32114), macho, com 16,5 kg. Em 06/07/10 foi realizado exame clínico completo. O animal apresentou FC 184, FR 32, T 39,5°C, MR 1 em 2 minutos e mucosas normocoradas. Administrou-se acetamida na dose de 3,0 g/kg (49,5 g) diluída em 100 ml de água; essa solução foi dividida em duas partes iguais que foram administradas, por via oral, com sonda orogástrica em intervalos de 2 horas. A primeira parte foi administrada às 14h, a segunda às 16h. Às 18h do mesmo dia, o animal recebeu 1,0 g/kg (16,5 g) de brotos roxos de *P. elegans* dessecados, sonda orogástrica, diluídos em 300 ml de água. No mesmo dia, às 20h verificaram-se FC 80, FR 32, T 39,3°C, MR 1 e ½ em 2 minutos e mucosas normocoradas. Duas horas depois, o animal manifestou FC 100, FR 24, T 39,0°C, MR 2 em 2 minutos e mucosas normocoradas. No dia 07/07/10, às 04h, FC 98, FR 28, T 39,°C, MR 1 e ½ em 2 minutos e mucosas normocoradas. Às 06h e 37min, verificaram-se polaquíúria e movimentos de pedalagem, FC 240 e FR 48. Às 08h:05 horas, o ovino exibiu polaquíúria, nistagmo, decúbito, movimentos de pedalagem, FC 200 e FR 20. Às 09:00 horas foi administrada outra dose de acetamida (49,5 g) como reforço. Às 09:15 horas, observaram-se ranger de dentes, movimentos mastigatórios, tentou se levantar e polaquíúria. Às 10h10min, apresentou FC 228, FR 40, decúbito com pescoço voltado para o flanco, polaquíúria movimentos mastigatórios, midríase (+), reflexo pupilar ipsilateral e contralateral diminuído (quase ausente). Às 10:33 horas, exibiu movimentos de pedalagem, dificuldade respiratória (dispnéia expiratória), ruídos inspiratórios e polaquíúria. Uma hora e sete minutos depois, manifestava FC 200, FR 20, polaquíúria, decúbito e apatia. Às 13h e 20min, FC 220, FR 20 e polaquíúria. Às 15 horas apresentou pulso venoso positivo, FC 200, FR 30 e polaquíúria. Duas horas depois verificaram-se FC 200, FR 28 e polaquíúria. A morte ocorreu às 19h e 31min. À necropsia revelou jugulares, cava e vasos da vesícula biliar ingurgitados e edema no mesentério com vasos ingurgitados. O exame histológico revelou, no rim, moderada DHV dos túbulos uriníferos contorcidos distais associada á cariopicnose e leve a moderado aumento da filtração glomerular. No fígado havia leve tumefação e vacuolização de hepatócitos, além de hepatócitos em vidro fosco formando “inclusões”. No pulmão observou-se leve a moderada congestão.

Caprino 7 (SAP 32116), macho, com 23kg. Em 06/07/10 foi realizado o exame clínico completo. O animal apresentou FC 72bpm, FR 24mpm, T 38,3°C, MR 4 em 2 minutos e mucosas normocoradas. Preparou-se uma solução de acetamida na dose de 2g/kg (46g) diluída em 100ml de água e dividida em duas partes iguais. A primeira dose foi administrada por via oral com sonda orogástrica às 12h, e a segunda, às 14h. Duas horas depois administrou-se 0,67g/kg (15,4g) de brotos roxos de *P. elegans* dessecada, diluídos em 300ml de água. Às 18h, exame clínico FC 68bpm, FR 24mpm, T 38,9°C, MR 2 em 3 minutos, mucosas normocoradas. As 20h e as 23h não foi detectado alterações nos parâmetros clínicos. 07/07/10, 7h47min FC 100bpm, FR 32, o animal prendeu o pescoço na régua da baía (pareceu ter se machucado). 10h cabeça baixa, FC 116, FR 20. 11h30min FC 120bpm, FR 20. 13h30min administrou-se outra dose de acetamida (46g) como reforço, pois o animal apresentava-se com grave apatia, FC 160bpm e FR24mpm. 19h00min, 140bpm, FR 24mpm e bruxismo. 20h27min observou-se movimento de pedalagem. A necropsia teve início às 20h35min, e observou-se apenas jugulares ingurgitadas. O exame histológico revelou encefalite não-purulenta.

Caprino 8, SAP 32115, macho, 16,5kg. Em 06/07/10 foi realizado exame clínico completo. O animal apresentou FC 112bpm, FR 28mpm, T 37,5°C, MR 1 em 2 minutos e mucosas normocoradas. Preparou-se uma solução de acetamida na dose de 3g/kg (49,5g) diluída em 100ml de água e dividida em duas partes iguais. A primeira administrada por via

oral com sonda orogástrica às 12h, e a segunda administrada às 14h. As 16h do mesmo dia foi administrado através de sonda orogástrica 1g/kg (16,5g) de broto roxo da planta *P. elegans* dessecada previamente diluídos em 300ml de água. Após quatro horas, foi feito exame clínico, FC 97bpm, FR 24mpm, T 37,5°C, MR 3 em 3 minutos e mucosas normocoradas. Às 23h30min, FC 120bpm, FR 24mpm. Em 07/07/10 às 04h, o animal alimentava-se bem e FC 110bpm, FR 28mpm. Às 13h FC 152bpm, FR 28mpm. Foi encontrado morto às 13h20min. A necropsia teve início às 13h40min. As principais alterações foram jugulares ingurgitadas e pulmão com áreas avermelhadas.

3º Experimento

Ovino 9 (SAP 32162), macho, com 15kg. Em 14/09/10 foi realizado o exame clínico completo. O animal apresentou FC 108bpm, FR 40mpm, T 39,4°C, MR 2 em 2 minutos e mucosas normocoradas. No dia 15/09/10 foi preparada uma solução de acetamida na dose de 2g/kg (30g) diluída em 100ml de água e administrada por via oral com sonda orogástrica em dose única, às 07h44min. Duas horas depois administrou-se através de sonda orogástrica 0,333g/kg (5g) de broto roxo da planta dessecada que foram previamente diluída em 300ml de água. De 11h57min do dia 15/09/10 até as 12h do dia 16/09/10 o animal não apresentou anormalidade clínica, com todos os parâmetros de FC, FR, T, MR, mucosas e comportamentais semelhantes aos observados no início do experimento. Em 22/09/10, às 07h45min o animal apresentou FC 84bpm, FR 36mpm, T 39°C, MR 3 em 2 min e mucosas normocoradas. Às 08h14min foi administrado através de sonda orogástrica 0,333g/kg (5g) de broto roxo de *P. elegans* dessecada previamente diluída em 300ml de água. Às 09h10min FC 80bpm, FR 34, T 39,1°C, MR 2 em 2 minutos e mucosas normocoradas. Uma hora e vinte minutos depois, observaram-se apatia, decúbito, ranger de dentes, taquipnéia, respiração abdominal, pulso venoso positivo, arritmia, cabeça pendente, deitava-se e levantava-se com frequência. Às 11h15min, apresentou perda do equilíbrio, queda, movimentos de pedalagem, opistótono e pulso venoso positivo. O animal morreu 3 minutos depois. A necropsia os principais achados foram jugulares ingurgitadas, vasos do diafragma evidentes e congestos, veia cava caudal e cranial dilatadas, aurículas dilatadas e repletas de sangue, pulmão “armado” com líquido espumoso de coloração avermelhada na traquéia, fígado congesto e rins pálidos com edema na pelve. A avaliação histológica evidenciou moderada tumefação e vacuolização de hepatócitos.

Ovino 10 (SAP 32163), macho, com 16kg. Em 14/09/10 foi realizado o exame clínico completo. O animal apresentou FC 92bpm, FR 28mpm, T 39,2°C, MR 2 em 2 minutos e mucosas normocoradas. No dia 15/09/10 foi preparada uma solução de acetamida na dose de 2g/kg (32g) diluída em 100ml de água e administrada por sonda orogástrica em dose única às 07h50min. Às 9h50min foi administrado através de sonda orogástrica 0,333g/kg (5,33g) de broto roxo de *P. elegans* dessecada previamente diluída em 300ml de água. De 12h do dia 15/09/10 até as 12h do dia 16/09/10 o animal não apresentou alterações. Em 22/09/10, às 07h40min foi realizado o exame clínico completo. O animal apresentou FC 92bpm, FR 40mpm, T 39,1°C, MR 3 em 2 min e mucosas normocoradas. Às 08h20min foi administrado através de sonda orogástrica 0,333g/kg (5,33g) de brotos roxos da planta *P. elegans* dessecada, e que foram previamente diluídas em 300ml de água. As 10h FC 112bpm, FR 40, T 39°C, MR 2 em 2 minutos, e mucosas normocoradas. Apatia e decúbito às 11h20min. 11h57min FC 240, FR 104, arritmia, cabeça pendente, deitava-se e levantava-se com frequência e pulso venoso positivo. Caiu às 12h56min, apresentou dispnéia acentuada, movimentos de pedalagem e pulso venoso positivo. Morreu às 13h01min. À necropsia os

vasos do diafragma estavam evidentes e congestos, aurículas, jugulares, veia cava caudal e cranial dilatadas e repletas de sangue, fígado congesto e edema na subserosa da vesícula biliar. O exame histológico revelou moderada a acentuada vacuolização de hepatócitos

Caprino 11 (SAP 32168), macho, com 18kg. Em 06/10/10, às 08h13min foi realizado o exame clínico completo, com FC 76bpm, FR 27mpm, T 38,5°C, MR 2 em 2 minutos e mucosas normocoradas. Às 09h foi administrada por sonda orogástrica em dose única uma solução de acetamida na dose de 2g/kg (36g) diluída em 100ml de água. Duas horas depois os animais receberam através de sonda orogástrica 0,333g/kg (6g) de broto roxo de *P. elegans* dessecada previamente diluída em 300ml de água. De 12h do dia 06/10/10 até as 12h do dia 07/10/10 o animal não apresentou alterações. Em 13/10/10, às 13h24min o animal apresentou FC 100bpm, FR 26mpm, T 38,9°C, MR 3 em 2 min e mucosas normocoradas. Às 14h15min foi administrado através de sonda orogástrica 0,333g/kg (6g) de broto roxo da planta dessecada previamente diluída em 300ml de água. Às 15h39min, o animal apresentava-se inquieto, deitava-se e levantava-se com frequência, FC 92bpm, FR 28, T 38,8°C, MR 2 em 2 minutos, e mucosas normocoradas. Observaram-se apatia, respiração abdominal acentuada e decúbito às 19h05min. Trinta minutos depois o animal caiu subitamente, fez movimentos de pedalagem, tremores musculares, vocalizou, pulso venoso positivo e morreu às 19h37min. Os principais achados macroscópicos foram jugulares ingurgitadas, veia cava caudal e cranial dilatada, fígado congesto, leve edema na parede da vesícula biliar, aurículas dilatadas, acentuado edema pulmonar, rins congestos e bexiga repleta. O exame histopatológico evidenciou leve a moderada vacuolização de hepatócitos e pequenas áreas de hemorragia no pulmão.

Caprino 12 (SAP 32169), macho, com 26kg. Em 06/10/10, às 08h08min o animal apresentou FC 88bpm, FR 36mpm, T 38°C, MR 2 em 2 minutos e mucosas normocoradas. As 08h55min foi administrada por sonda orogástrica solução de acetamida na dose de 2g/kg (52g) diluída em 100ml de água. Às 11h o animal recebeu através de sonda orogástrica, 0,333g/kg (8,6g) de brotos roxos da planta dessecada previamente diluída em 300ml de água. De 12h do dia 06/10/10 até às 12h do dia 07/10/10 o animal não apresentou alterações. Em 13/10/10, às 13h40min foi realizado o exame clínico completo. O animal apresentou FC 104bpm, FR 24mpm, T 38,8°C, MR 3 em 2 min e mucosas normocoradas. Vinte minutos depois administrou-se através de sonda orogástrica 0,333g/kg (8,6g) de brotos roxos da planta dessecada, previamente diluída em 300ml de água. A partir das 17h45min o animal começou a apresentar apatia, prostração, jugular ingurgitada, pulso venoso positivo, cabeça pendente e FC 228bpm com arritmia. Às 20h04min o animal caiu, fez movimentos de pedalagem, apresentou tremores musculares, pulso venoso positivo, opistótono e morreu às 20h06min. Os principais achados macroscópicos foram aurículas e vasos da base do coração dilatados, rins pálidos, jugular ingurgitada e edema pulmonar. A avaliação histopatológica revelou leve tumefação e vacuolização de hepatócitos e leve a moderada tumefação do epitélio da bexiga.

Coelho 1 (SAP 32181), macho, com 2,700kg. Em 27/10/10 às 09h10min administrou-se através de sonda orogástrica acetamida na dose de 3g/kg (8,1g) diluída em 25ml de água. Às 11h27min o animal recebeu através de sonda orogástrica 1g/kg (2,7g) de brotos roxos da planta dessecada previamente diluída em 25ml de água. De 12h do dia 27/10/10 até as 12 do dia 28/10/10 o animal não apresentou alterações clínicas. Em 4/11/10, às 08h40min administrou-se através de sonda orogástrica 1g/kg (2,7g) de broto roxo da planta dessecada, previamente diluída em 25ml de água. A partir das 09h42min o animal começou a apresentar apatia, prostração, tremores musculares, vocalização e morreu às 09h45min. À necropsia observaram-se aurículas dilatadas, veia cava caudal e cranial ingurgitadas, fígado congesto e

vasos do diafragma evidentes. A avaliação histológica revelou, no fígado, leve a moderada tumefação e vacuolização de hepatócitos, numerosos corpúsculos de choque e moderada acentuada congestão.

Coelho 2 (SAP 32182), macho, com 2,580kg. Em 27/10/10 às 09h25min administrou-se por sonda orogástrica solução de acetamida na dose de 3g/kg (7,74g) diluída em 25ml de água. Às 11h38min foi administrado através de sonda orogástrica 0,5g/kg (1,29g) de broto roxo da planta dessecada previamente diluída em 25ml de água. De 12h do dia 27/10/10 até as 12h do dia 28/10/10 o animal não apresentou alterações. Em 4/11/10, às 08h50min o animal recebeu através de sonda orogástrica 0,5g/kg (1,29g) de broto roxo da planta dessecada, previamente diluída em 25ml de água. A partir das 09h15min o animal estava apático. Às 09h50min apresentou decúbito lateral, vocalização e morreu às 10h36min. Os principais achados macroscópicos foram aurículas e veias da base do coração dilatadas, fígado congesto e vasos do diafragma evidentes. A avaliação histológica revelou, no fígado, leve a moderada tumefação e vacuolização de hepatócitos, numerosos corpúsculos de choque e moderada acentuada congestão.

Coelho 3 (SAP 32183), macho, com 2,720kg. Em 27/10/10 às 09h14min administrou-se através de sonda orogástrica, uma solução de acetamida na dose de 3g/kg (8,16g) diluída em 25ml de água. Às 11h20min foi administrado através de sonda orogástrica 0,5g/kg (1,36g) de broto roxo da planta dessecada previamente diluída em 25ml de água. De 12h do dia 27/10/10 até as 12h do dia 28/10/10 o animal não apresentou alterações clínicas. Em 4/11/10, às 09h o animal recebeu através de sonda orogástrica, 0,5g/kg (1,36g) de broto roxo da planta dessecada, previamente diluída em 25ml de água. A partir das 09h52min o animal encontrava-se apático. Às 10h07min apresentou decúbito lateral, vocalização e morreu às 10h24min. Os principais achados macroscópicos foram aurículas e veia cava caudal e cranial ingurgitadas, fígado congesto e vasos do diafragma evidentes. A avaliação histológica revelou, no fígado, numerosos corpúsculos de choque e moderada acentuada congestão.