

UFRRJ

INSTITUTO DE VETERINÁRIA

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

TESE

Diferenciação das intoxicações por *Brachiaria* spp e *Pithomyces chartarum* através dos aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos

Josilene Nascimento Seixas

2009



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

TESE DE DOUTORADO

**DIFERENCIAÇÃO DAS INTOXICAÇÕES POR *BRACHIARIA* SPP E
PITHOMYCES CHARTARUM ATRAVÉS DOS ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS,
CLÍNICO-PATOLÓGICOS E TOXICOLÓGICOS**

JOSILENE NASCIMENTO SEIXAS

Sob a orientação do Prof.º

Carlos Maria Antonio Hubinger Tokarnia

e Co-orientação de

Jürgen Döbereiner

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

Seropédica, RJ
Fevereiro de 2009

581
S457d
T

Seixas, Josilene Nascimento, 1979-
Diferenciação das intoxicações por
Brachiaria ssp e Pithomyces Chartarum
através dos aspectos epidemiológicos,
clínico-patológicos / Josilene Nascimento
Seixas - 2009.
228 f. : il.

Orientador: Carlos Maria Antonio
Hubinger Tokarnia.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal
Rural do Rio de Janeiro, Programa de Pós-
Graduação em Ciências Veterinárias

Bibliografia: f. 187-217

1. Brachiaria decumbens - epidemiologia
- Teses. 2. Pithomyces chartarum -
Epidemiologia - Teses. 3. Bovino - Doenças
- Teses. 4. Intoxicação - Teses. I.
Tokarnia, Carlos Maria Antonio Hubinger,
1929-. II. Universidade Federal Rural do
Rio de Janeiro. Programa 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

JOSILENE NASCIMENTO SEIXAS

Tese submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor em Ciências Veterinárias**, Área de Concentração em Sanidade Animal.

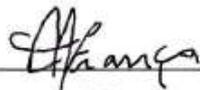
TESE APROVADA EM 18/02/2009



Carlos Maria Antonio Hubinger Tokarnia, MV, L.D. UFRRJ



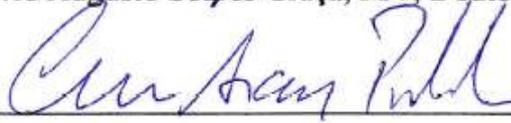
Paulo Fernando de Vargas Peixoto, MV, Doutor. UFRRJ



Ticiania do Nascimento França, MV, Doutor. UFRRJ



Flávio Augusto Soares Graça, MV, Doutor. UCB



Cícero Araújo Pitombo, MV, Doutor. UFF

À minha irmã

Mais do que um laço de sangue...

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por mais esta oportunidade de aprendizado, que não é limitado às descobertas técnicas. Esta etapa foi um momento especial...e me possibilitou a conquista de muitas amizades, o conhecimento de novas culturas e o amadurecimento pessoal e profissional. Mas, as dificuldades, só mesmo Deus poderia me dar forças para prosseguir.

Aos meus pais e a minha família, que tanto torcem por mim. Tê-los comigo, mesmo que seja em pensamento, mas principalmente, quando realmente estão ao meu lado me traz um imenso conforto. Amo vocês! Nunca vou esquecer os olhares atentos durante as apresentações. Espero que entendam o motivo da distância e que um dia, possamos compensar estes dias.

Um especial agradecimento a minha irmã querida Rose e ao meu cunhado Marcelo. Vocês, com toda a certeza, foram em parte, mais uma vez, responsáveis e fundamentais por mais esta vitória. É incrível, mas mesmo com a distância de sempre e com todas as suas preocupações, nunca me deixaram de lado. O apoio, o carinho e a torcida pela minha felicidade continuam sendo um estímulo; sem vocês, eu jamais teria seguido por este caminho. Muito obrigada!

Ao meu marido (quem diria?!... o doutorado ainda me rendeu um casamento), melhor amigo e companheiro de todas as horas, inclusive durante toda a execução deste trabalho. Betinho, sua presença, auxílio e incentivos foram essenciais! Sozinha, não teria coragem de arriscar. Espero sempre compartilhar contigo outros momentos felizes e de conquistas. Te amo muito!

Ao professor Paulo Peixoto. Mais do que sua orientação, sua amizade e palavras amigas, em momentos tão delicados, foram muito importantes e me deram forças. Tenho um orgulho imenso em tê-lo como meu mestre. Sua vitalidade em ensinar e sua incansável sede de saber são um exemplo. Sinto muito por não ter aproveitado melhor a oportunidade de estar ao seu lado, mas garanto que o que aprendi constitui a base da minha formação. O fortalecimento do grupo está sem dúvida no seu excepcional raciocínio e preciosismo.

Ao professor Tokarnia, mestre dos mestres. Agradeço muito pelo seus exemplos e ensinamentos. É difícil descrever o poço de sabedoria que representa e o quão importante é para a patologia, para a universidade... e para cada um de nós, que somos presenteados por tê-lo por perto. Sua dedicação exclusiva ao ensino e a pesquisa e sua simplicidade são marca registrada, ao trabalhar horas sem fim e ao financiar pesquisas com seus próprios recursos, sempre tendo a paixão pelo trabalho a sua prioridade. Obrigada pela confiança e pelo carinho!

À professora Marilene que acreditou em mim, desde o mestrado e a quem eu devo muito. À professora Ticiania, que sempre com boa vontade, muito tem me auxiliado. Vocês são força, vontade, energia ...e eu as admiro muito!

Ao Dr. Jurgen, pessoa valorosa e que sempre foi muito prestativo.

Ao Carlos Pinto, médico veterinário entusiasta e que tanto contribuiu para a realização deste trabalho. Obrigada pelas portas abertas e pela sua amizade!

Ao Dr. Alfredo Borba, Professor Catedrático do Departamento de Ciências Agrárias, da Universidade dos Açores, que me possibilitou estabelecer o vínculo necessário para a realização do doutorado sanduíche.

Ao professor Armindo Rodrigues, que me acolheu fraternalmente e permitiu que eu realizasse o processamento de parte do material da tese em seu laboratório.

Aos professores Baptista e Elisabete (químicos atuantes no Laboratório de Tecnologia de Alimentos e que tanto contribuíram com a minha estada na Universidade dos Açores e para a idealização de projetos.

À professora Maria do Carmo, pela acolhida e auxílio durante a minha permanência na Universidade dos Açores.

Aos veterinários e funcionários do matadouro de São Miguel. Em especial, a Dra. Paula, Dr. Manuel, Dra. Teresa e à Marina.

Ao Joca e ao Ricardo, que confeccionaram parte das lâminas.

À minha família portuguesa...em especial, ao Engenheiro Viana e a minha querida amiga Beatriz. A forma com que fomos acolhidos e o apoio durante todos os dias, jamais conseguirei agradecê-los. Nem mesmo a família de sangue representa o que vocês são para mim. E é claro, ao Miguel, agradeço muito (muito mesmo) pelo carro que nos foi oferecido...como eu poderia ir ao matadouro se não fosse por ele! Sinto muito a falta de todos!

Aos amigos de Portugal. Esta fase foi mais fácil por tê-los conhecido: Rita “Esquecida”, Iracema, Stina, Deep, Michel, Charlie, Mário, Nuno, João, Voltinhas.

Aos colegas da pós-graduação: Saulo, Ana Paula, Viviam e Elise. Gostaria de ter convivido mais com vocês. Obrigada pelos favores ...

Aos estagiários portugueses, em especial a colega Kátia, que me acompanhou e auxiliou nas coletas e necropsias em São Miguel.

Ao Sancho, funcionário do Serviço de Desenvolvimento Agrário de Saõ Miguel, que com boa vontade fez o mapeamento dos casos de fotossensibilização na ilha.

Aos meus amigos da capoeira - esporte que pratico com paixão duplamente significativa.

À todas as pessoas que contribuíram para a realização deste trabalho

Ao CNPq, pelo auxílio financeiro.

RESUMO

SEIXAS, Josilene Nascimento. **Diferenciação das intoxicações por *Brachiaria* spp e *Pithomyces chartarum* através dos aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos**. 2009. 228p. Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias, Sanidade Animal). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2009.

Numerosos surtos de fotossensibilização em animais mantidos em pastos de *Brachiaria* spp vêm ocorrendo no Brasil e as perdas econômicas resultantes têm sido foco de preocupação, em especial devido às grandes áreas cultivadas dessa gramínea no país. A maioria dessas ocorrências vem sendo atribuídas à esporidemia, presente em esporos do fungo *Pithomyces chartarum*, que ocorre em muitos países de clima temperado. No entanto, há diferenças entre o aspecto anátomo-histopatológico verificado no fígado de animais que desenvolvem fotossensibilização em pastos de *Brachiaria* spp e o descrito na intoxicação por *P. chartarum*. Nos diversos surtos relatados no Brasil não se conseguiu demonstrar a toxidez dos esporos. Como o isolamento de saponinas tóxicas tem sido reportado em pastagens de *Brachiaria*, a causa dos surtos de fotossensibilização no Brasil precisa ser esclarecida, para que corretas medidas preventivas sejam adotadas e, a doença evitada. Este trabalho tem por objetivo principal demonstrar, através das diferenças epidemiológicas, clínico-patológicas e toxicológicas peculiares às duas condições, colhidas na literatura e confrontadas com nossas próprias observações sobre pitomicotoxicose em Portugal e intoxicação pela *Brachiaria* sp no Brasil, que as saponinas contidas na *Brachiaria* sp são responsáveis pelos surtos de fotossensibilização que ocorrem anualmente nas pastagens brasileiras.

Palavras-chave: fotossensibilização, *Brachiaria* sp, *Pithomyces chartarum*, bovinos, anátomo-histopatologia

ABSTRACT

SEIXAS, Josilene Nascimento. **Differentiation between *Brachiaria* spp and *Pithomyces chartarum* poisonings through their epidemiological, clinical, pathological and toxicological aspects**. 2009. 228p. Thesis (Doctorate in Veterinary Science, Animal Health). Veterinary Institute, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2009.

Numerous outbreaks of photosensitization in herbivorous animals maintained on *Brachiaria* pastures occur in Brazil, and the economic losses caused are of great concern due to the large areas in the country planted with this grass. The vast majority of outbreaks has been attributed to the sporidesmin containing spores of *Pithomyces chartarum*, a fungus which occurs in many countries of temperate climate. However, there are differences between the liver lesions in animals that develop photosensitization on pastures of *Brachiaria* spp and the ones described in *P. chartarum* poisoning. In several outbreaks reported from Brazil, no evidence for toxicity of the spores was revealed. As the isolation of toxic saponins from *Brachiaria* grasses has been reported in the literature, the real cause of the photosensitization in Brazil needs to be clarified, in order to be able to adopt correct preventive measures to avoid the condition. The main objective of this study was to show the different epidemiological, clinical, pathological and toxicological aspects of the two poisonings, based on data from the literature and our own observations of pithomycotoxicosis in Portugal and on the data of the photosensitization which occurs on *Brachiaria* pastures in Brazil. We concluded that the saponin content of the grass is be responsible for the outbreaks of photosensitizing disease which occur annually on Brazilian pastures.

Key words: photosensitization, *Brachiaria* sp, *Pithomyces chartarum*, cattle, pathology

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1	Testes para avaliação de função hepática	9
Quadro 2	Espécies de <i>Brachiaria</i> existentes no Brasil	32
Quadro 3	Características das espécies mais importantes de <i>Brachiaria</i>	33
Quadro 4	Variações enzimáticas e sanguíneas detectadas em exames laboratoriais de animais mantidos em pastos de <i>Brachiaria</i> sp, sem sinais clínicos de fotossensibilização	41
Quadro 5	Variações enzimáticas e sanguíneas detectadas em exames laboratoriais de animais mantidos em pastos de <i>Brachiaria</i> sp e com sinais clínicos de fotossensibilização	41
Quadro 6	Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por plantas que contêm saponinas. I. <i>Panicum</i> spp.	52
Quadro 7	Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por plantas que contêm saponinas. II. <i>Tribulus terrestris</i>	61
Quadro 8	Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por plantas que contêm saponinas. III. <i>Nartheccium ossifragum</i>	68
Quadro 9	Revisão sobre a fotossensibilização no Brasil atribuída a intoxicação por <i>P. chartarum</i>	95
Quadro 10	Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por <i>Brachiaria</i> spp em bovinos	111
Quadro 11	Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por <i>Brachiaria</i> spp em ovinos	122
Quadro 12	Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por <i>Brachiaria</i> spp em caprinos	130
Quadro 13	Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por <i>Brachiaria</i> spp em búfalos	131
Quadro 14	Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por <i>Brachiaria</i> spp em equinos	132
Quadro 15	Achados anátomo-patológicos e histórico de bovinos mantidos em pastos de <i>Brachiaria</i> , SAP (1976-2007).	139
Quadro 16	Achados anátomo-patológicos e histórico de ovinos mantidos em pastos de <i>Brachiaria</i> , SAP (1976-2007)	146

Quadro 17	Achados anátomo-patológicos e histórico de bubalinos mantidos em pastos de <i>Brachiaria</i> , SAP (1976-2007)	149
Quadro 18	Achados anátomo-patológicos e histórico de equinos mantidos em pastos de <i>Brachiaria</i> , SAP (1976-2007).	150
Quadro 19	Dados de identificação dos animais com fotossensibilização ou com lesões sugestivas de pitomicotoxicose	163
Quadro 20	Aspecto macroscópico dos fígados de animais com fotossensibilização ou com lesões sugestivas de pitomicotoxicose	164
Quadro 21	Descrição das alterações histopatológicas dos fígados de bovinos com fotossensibilização e/ou lesões compatíveis com a pitomicotoxicose.	173
Quadro 22	Epidemiologia comparada das intoxicações por <i>Brachiaria</i> spp e <i>P. chartarum</i>	182
Quadro 23	Diferenciação das manifestações clínicas observadas em bovinos e ovinos nas intoxicações por <i>Brachiaria</i> spp e <i>P. chartarum</i>	183
Quadro 24	Comparação dos achados macroscópicos observados em bovinos e ovinos nas intoxicações por <i>Brachiaria</i> spp e <i>P. chartarum</i>	184
Quadro 25	Comparação dos achados histopatológicos observados em bovinos e ovinos nas intoxicações por <i>Brachiaria</i> spp e <i>P. chartarum</i>	185

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Esquema ilustrativo sobre a etiopatogenia da fotossensibilização primária	4
Figura 2	Esquema ilustrativo sobre a etiopatogenia da fotossensibilização secundária	5
Figura 3	<i>Fagopyrum esculentum</i>	12
Figura 4	<i>Ammi majus</i>	14
Figura 5	<i>Froelichia humboldtiana</i>	16
Figura 6	Estrutura química dos lantadenos A e B	19
Figura 7	Estrutura química do ngaione	19
Figura 8	Diosgenina	22
Figura 9	Episdiosgenina	22
Figura 10	Yamogenina	22
Figura 11	Epiyamogenina	22
Figura 12	Esmilagenina	23
Figura 13	Epismilagenina	23
Figura 14	Sarsasapogenina	23
Figura 15	Episarsasapogenina	23
Figura 16	Protodioscina	23
Figura 17	Metilprotodioscina	23
Figura 18	Estrutura química da esporidesmina	24
Figura 19	<i>Lantana</i> sp	25
Figura 20	<i>Enterolobium gummiferum</i>	28
Figura 21	<i>Myoporum laetum</i>	30
Figura 22	Distribuição mundial de <i>B. decumbens</i>	32
Figura 23	Principais espécies de <i>Brachiaria</i>	34

Figura 24	<i>Brachiaria decumbens</i>	34
Figura 25	<i>Bachiaria brizantha</i>	35
Figura 26	<i>Brachiaria humidicola</i>	35
Figura 27	<i>Panicum dichotomiflorum</i>	48
Figura 28	<i>Panicum miliaceum</i>	48
Figuras 29 e 31	<i>Panicum coloratum</i>	48
Figuras 30 e 32	<i>Panicum maximum</i>	48
Figura 33	<i>Tribulus terrestris</i>	57
Figura 34	<i>Nartheicum ossifragum</i>	66
Figura 35	<i>Pithomyces chartarum</i>	71
Figura 36	<i>Senecio</i>	81
Figura 37	<i>Crotalaria</i>	84
Figura 38	<i>Echium plantagineum</i>	85
Figura 39	<i>Stryphnodendron</i>	87
Figura 40	<i>Enterolobium contortisiliquum</i>	89
Figura 41	Fotossensibilização por <i>Brachiaria</i> em bovino	135
Figura 42	Fotossensibilização por <i>Brachiaria</i> em caprino	135
Figura 43	Vacuolização de hepatócitos e formação incipiente de “foam cells”	136
Figura 44	Hepatócitos vacuolizados e foco de “foam cells”	136
Figura 45	Bilestase intra-canalicular	136
Figura 46	Bilestase intra-ductal	136
Figura 47	Hepatócitos com citoplasma eosinofílico e núcleo picnótico, indicativo de necrose incipiente	137
Figura 48	Leve fibrose inter-lobular e discreta infiltração de células mononucleares	137

Figura 49	Formação de um grande grupo de macrófagos espumosos	137
Figura 50	Hepatócitos vacuolizados e grupos de macrófago espumosos.	137
Figura 51	Imagens negativas de cristais em um ducto biliar	138
Figura 52	Cristais biliares	138
Figura 53	Dados Meteorológicos, Brasil	151
Figura 54	Suspeita de fotossensibilização por <i>P. chartarum</i> em bovino	153
Figura 55	Fotossensibilização por <i>P. chartarum</i> em bovino	154
Figura 56	Fotossensibilização por <i>P. chartarum</i> (com alta contagem de esporos) em bovino	155
Figura 57	Gráfico representativo das respostas dos produtores ao inquérito epidemiológico.	158
Figura 58	Gráfico dos casos de fotossensibilização registrados no MISM	159
Figura 59	Gráfico da distribuição anual dos casos de fotossensibilização registrados no MISM	159
Figura 60	Gráfico da categoria dos animais com fotossensibilização abatidos no MISM	159
Figura 61	Mapeamento dos casos de fotossensibilização, no período de 2002-2007	160
Figura 62	Lesões de fotossensibilização em bovino (EF 92), MISM	161
Figura 63	Lesões de fotossensibilização em bovino (EF 151), MISM	161
Figura 64	Lesões de fotossensibilização em bovino (EF 164), MISM	162
Figura 65	Aspecto macroscópico. Fígado. Bovino (EF 66)	165
Figura 66	Aspecto macroscópico. Fígado. Bovino (EF 164)	165
Figura 67	Aspecto macroscópico. Fígado. Bovino (EF 92)	165
Figura 68	Aspecto macroscópico. Fígado e vesícula biliar. Bovino (EF 141)	166
Figura 69	Aspecto macroscópico. Fígado. Bovino (EF 49)	166
Figura 70	Aspecto macroscópico. Fígado. Bovino (EF 105)	167

Figura 71	Aspecto macroscópico. Fígado. Bovino (EF 9)	167
Figura 72	Cápsula de Glisson com acentuada fibrose e proliferação de ductos biliares.	168
Figura 73	Distorção da arquitetura hepática pela marcada proliferação de tecido conjuntivo entre os lóbulos e na cápsula. Nota-se a formação de diversas “ilhas de hepatócitos”	169
Figura 74	Intensa fibrose inter-lobular acompanhada de acentuada proliferação de células imaturas do epitélio biliar	169
Figura 75	Marcada proliferação de tecido conjuntivo e de ductos biliares; hepatócitos com leve vacuolização	170
Figura 76	Proliferação de tecido liso estromal	170
Figura 77	Hiperplasia da parede vascular e proliferação de células do epitélio biliar, com oclusão parcial da luz (seta), circundada por tecido fibroso edemaciado	171
Figura 78	Espessamento da parede vascular pela proliferação de tecido conjuntivo e também de células musculares lisas	171
Figura 79	Presença de infiltrado inflamatório mononuclear em meio a fibrose	172
Figura 80	Foco de infiltrado mononuclear em torno de ducto biliar	172
Figura 81	Discreta retenção biliar com proliferação de ductos biliares imaturos	172
Figura 82	Trombo biliar acompanhado de infiltrado inflamatório	172
Figura 83	Área com marcada ectasia de ductos biliares proliferados, circundados por tecido conjuntivo frouxo, no qual há grupos de hepatócitos remanescentes (“pseudo- nódulo de regeneração)	172
Figura 84	Proliferação vascular e ectasia dos vasos sanguíneos	172
Figura 85	Dados meteorológicos, Ilha de São Miguel. Umidade relativa do ar média	175
Figura 86	Dados meteorológicos, Ilha de São Miguel. Temperatura média anual	175
Figura 87	Dados meteorológicos, Ilha de São Miguel. Precipitação média	175

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1	Aspectos gerais sobre fotossensibilização	3
2.2	Fotossensibilização primária	11
	2.2.1. Relação entre agentes fotossensibilizantes primários e a patogênese da fotossensibilização	11
	2.2.2. Plantas que causam fotossensibilização primária	12
	A. <i>Fagopyrum esculentum</i>	12
	B. <i>Ammi majus</i>	14
	C. <i>Froelichia humboldtiana</i>	15
2.3	Fotossensibilização secundária	18
	2.3.1. Relações entre substâncias hepatotóxicas e a patogênese da fotossensibilização	18
	A. Ácidos triterpenos pentacíclicos	18
	B. Furanosesquiterpenos	19
	C. Saponinas	20
	D. Esporidesmina	23
	2.3.2. Plantas fotossensibilizantes que causam lesões parenquimatosas	25
	A. <i>Lantana</i> sp	25
	B. <i>Enterolobium gummiferum</i>	28
	C. <i>Myoporum laetum</i>	29
	2.3.3. Intoxicação por <i>Brachiaria</i> spp	32
	2.3.4. Agentes fotossensibilizantes que causam obstrução no sistema biliar	47
	2.3.4.1. Principais plantas que causam fotossensibilização por excesso de saponinas esteroidais	47
	A. <i>Panicum</i> spp	47
	B. <i>Tribulus terrestris</i>	57
	C. <i>Nartheicum ossifragum</i>	66
	2.3.4.2. Intoxicação por <i>Pithomyces chartarum</i>	71

2.3.5. Plantas que eventualmente causam fotossensibilização	80
2.3.5.1. Plantas que causam cirrose hepática	80
A. <i>Senecio</i> spp	80
B. <i>Crotalaria</i> spp	84
C. <i>Echium plantagineum</i>	85
2.3.5.2. Plantas que afetam o tubo digestivo	86
A. <i>Stryphnodendron</i> spp	86
B. <i>Enterolobium contortisiliquum</i>	88
3 MATERIAL E MÉTODOS	91
3.1. Revisão de Literatura	91
3.2. Casos naturais de fotossensibilização ocorridos no Brasil	91
3.3. Casos naturais de fotossensibilização ocorridos em Portugal	91
3.4. Dados Meteorológicos	92
4 RESULTADOS	93
4.1. Revisão Bibliográfica	93
4.1.1. Intoxicação por <i>Brachiaria</i> spp no Brasil atribuída ao <i>Pithomyces chartarum</i>	93
4.1.2. Intoxicação por <i>Brachiaria</i> spp no Brasil (NÃO mais atribuída ao <i>Pithomyces chartarum</i>)	110
4.2. Intoxicação por <i>Brachiaria</i> spp	134
4.2.1. Casos de fotossensibilização em pastos de <i>Brachiaria</i> spp	134
4.2.2. Registros do Setor de Anatomia Patológica (SAP), Projeto Sanidade Animal convênio Embrapa / Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (1976-2007)	136
4.2.3. Dados Meteorológicos, Brasil	151
4.3. Intoxicação por <i>Pithomyces chartarum</i>	152
4.3.1. Casos de fotossensibilização por <i>P. chartarum</i> observados a campo	152
4.3.2. Inquérito epidemiológico	157
4.3.3. Estudo retrospectivo dos casos de fotossensibilidade na ilha de São Miguel	159
4.3.4. Mapeamento dos casos de fotossensibilização na ilha de São Miguel	160
4.3.5. Monitoramento das lesões hepáticas compatíveis com as de pitomicotoxicose	160
4.3.6. Dados meteorológicos – Ilha de São Miguel, Açores, Portugal	175
5 DISCUSSÃO	176
6 CONCLUSÕES	186
7 REFERÊNCIAS	187
8 ANEXOS	218

1. INTRODUÇÃO

Doenças fotossensibilizantes têm um grande impacto econômico em várias regiões do mundo. Pastagens contaminadas por *Pithomyces chartarum*, responsáveis pelo desenvolvimento do “eczema facial”, acarretam graves prejuízos aos criadores de ovinos e bovinos de diversos países (KELLERMAN et al., 2005) e apenas na Nova Zelândia as perdas decorrentes de quedas na produtividade, já somaram um montante de pelo menos 100 milhões de dólares (FLÅØYEN & FRØSLIE, 1997). Em 1990, o *New Zealand Meat and Wool Board's Economic Service* relatou que as perdas decorrentes da diminuição dos parâmetros produtivos e reprodutivos chegam a 43 milhões de dólares por ano (HOHENBOKEN et al., 2000). Em Portugal (Açores), desde 1999, vêm ocorrendo importantes surtos anuais de fotossensibilização, os quais foram e são responsáveis por numerosas mortes de bovinos que redundam em pesados prejuízos econômicos (PINTO et al., 2005). Na África do Sul, a “*geeldikkop*” enfermidade associada à ingestão de *Tribulus terrestris*, até a década de 50, já havia afetado mais de meio milhão de ovinos (STEYN, 1949 apud FLÅØYEN et al., 2001). Entre 30-50% do rebanho norueguês sofrem com “*alved*”, uma fotossensibilização resultante da ingestão de *Nartheccium ossifragum* (FLÅØYEN, 1996). No Brasil, a fotossensibilização hepatógena tem sido diagnosticada, sobretudo, em bovinos, ovinos e por vezes, em equinos e até búfalos que pastejam gramíneas do gênero *Brachiaria*. Esses surtos determinam perdas significativas, não tanto pelos óbitos, mas em especial, pela queda da produtividade.

Em 1952, *Brachiaria decumbens* foi introduzida no Brasil, através de mudas (SERRÃO & SIMÃO NETO, 1971). Após a sua disseminação por meio de sementes, em 1972, a variedade australiana tornou-se a forragem mais comum nas pastagens das regiões do Cerrado brasileiro (NOBRE & ANDRADE, 1976; DAMAS, 1997) e numerosos surtos de fotossensibilização em animais mantidos nesses pastos passaram a ocorrer (HUTTON, 1975; DÖBEREINER et al., 1976; NUNES, 1976).

À época e, até algum tempo atrás, todos esses surtos eram atribuídos ao fungo saprófita *P. chartarum*. Mais tarde, em função de diversos aspectos (HUTTON, 1975; MAZNI et al., 1985; OPASINA, 1985; ZAMRI-SAAD et al., 1987; COLLIN et al., 1996) surgiram questionamentos e incertezas quanto ao diagnóstico da fotossensibilização em pastagens de *Brachiaria* (SMITH & MILES, 1993). Um dos pontos abordados foi a diferença entre o aspecto anátomo-histopatológico verificado no fígado de animais que desenvolviam fotossensibilização em pastos de *B. decumbens* e o descrito na intoxicação por *P. chartarum* (GRAYDON et al., 1991; DRIEMEIER et al., 1996; LEMOS et al., 1996). Já em 1987, Peixoto & Tokarnia, ao revisarem lâminas histológicas, observaram grande quantidade de macrófagos espumosos no fígado de uma búfala que morrera em 1983, em pastagem de *B. humidicola*, na qual vários casos de fotossensibilização haviam ocorrido; apesar de terem levantado a hipótese de que as lesões eram induzidas pela própria *Brachiaria*, não a comprovaram. Adicionalmente, nos diversos casos relatados não houve demonstração da presença do fungo ou comprovação da produção de esporidesmina pelas cepas de *P. chartarum* (SCHENK & SCHENK, 1981; FAGLIARI et al., 1985, 1993a,b,c; ALESSI et al., 1994).

De uma maneira geral, efetivas medidas de controle de qualquer enfermidade só podem ser tomadas quando se têm em foco o verdadeiro agente etiológico e as suas particularidades epidemiológicas. É nesse ponto que reside o problema. Os veterinários do país dividem-se em dois grupos: o da maioria, constituída pelos que acreditam que esses surtos de fotossensibilização observados a campo são determinados pela esporidesmina,

metabólito do fungo *P. chartarum*, e o dos que crêem que a própria *Brachiaria* seria a causa do problema. Embora essa última corrente de pensamento tenha tomado, mais recentemente, algum impulso é ainda muito grande a resistência em cogitar a possibilidade da participação de plantas desse gênero como causa primária de fotossensibilização. O fato é que ainda atualmente, em publicações científicas e sites de importantes instituições – universidades, órgãos oficiais e associações- há casos/relatos de fotossensibilização atribuídos ao efeito de *P. chartarum* e não às saponinas contidas em *Brachiaria* spp (SCHENK & SCHENK, 1983; SOARES et al., 2000; RUSSOMANNO et al., 2003; NASCIMENTO et al., 2005).

Na maioria das escolas de veterinária no país ensina-se que o fungo mencionado é o real agente etiológico da fotossensibilização, cabendo as braquiárias apenas o papel de substrato ou veículo. Existem, de forma geral, muita desinformação e desconhecimento do que se tem descoberto e publicado dentro e fora do país com relação a esse tema.

Por outro lado, há que se levar em conta outro aspecto fundamental da questão, que diz respeito ao imprescindível aproveitamento dos solos de baixa fertilidade em amplas regiões do país, que é viabilizado pela utilização de plantas rústicas e pouco exigentes, como as do gênero *Brachiaria*. Ou seja, trata-se de gramíneas muito úteis que não devem ser simplesmente rejeitadas ou abolidas do papel de importante pilar da pecuária nacional. Não obstante, a natureza de sua participação direta ou indireta, na gênese dos surtos de fotossensibilização no Brasil precisa ser definitivamente esclarecida, para que medidas preventivas sejam determinadas, divulgadas e implementadas.

Este trabalho tem por objetivo principal estabelecer as diferenças entre as intoxicações por *B. decumbens* e por *P. chartarum*, através da comparação dos aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos, além de detectar e esclarecer eventuais pontos errôneos e/ou contraditórios que, ao longo destes anos, vêm sendo levantados acerca da intoxicação por *Brachiaria* spp e da pitomicotoxicose.

Uma revisão completa sobre as principais plantas que têm causado fotossensibilização no Brasil e no mundo foi incluída neste estudo.

Em adição, casos naturais de fotossensibilização relacionados à ingestão de capins do gênero *Brachiaria*, recebidos no Setor de Anatomia Patológica, Projeto Sanidade Animal convênio Embrapa / Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, foram coligidos e tabulados (1976 a 2007).

Para estabelecer uma comparação mais fidedigna com os casos de pitomicotoxicose, estudou-se a ocorrência da doença na Ilha de São Miguel, Arquipélago dos Açores, Portugal, através da observação de casos clínicos e da recolha de inquéritos junto a veterinários e produtores da região. No Matadouro Industrial de São Miguel (MISM) fez-se o acompanhamento dos abates de bovinos e o levantamento retrospectivo dos casos de fotossensibilização.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Aspectos gerais sobre fotossensibilização

A fotossensibilização é uma doença caracterizada por uma sensibilidade exagerada aos raios solares (RADOSTITS et al., 2000). No Brasil, é conhecida pelos nomes populares de “requeima”, “requeima de pastagens”, “sapeco” e “pira”. Há dois tipos de agentes fotodinâmicos, os *fototóxicos* e os *fotoalérgicos* (STANNARD, 1993), que são compostos que, quando presentes na pele, são capazes de absorver energia da radiação ultravioleta (UV) e da luz visível, na faixa de 280-400 nm e provocar dano celular através de uma reação fotoquímica (TEMPERINI & BARROS, 1977; JONES et al., 2000). Apesar de menos grave, a radiação solar (radiação UV com ondas mais curtas que 320 nm), por si só, pode induzir a lesões sem a participação de agentes fotoativos, reação conhecida como queimadura solar (fase aguda). A exposição solar pode levar ao desenvolvimento de lesões crônicas e neoplásicas, especialmente na pele glabra, despigmentada e nas áreas mais expostas à radiação (JONES et al., 2000).

As substâncias fotodinâmicas quando em contato com raios UV geram reações oxidativas que podem resultar na formação de radicais livres ou de oxigênio singlete, os quais oxidam biomoléculas, causam danos a componentes celulares e iniciam a liberação de mediadores eritrogênicos (DUBAKIENÉ & KUPRIENÉ, 2006).

As alterações patológicas decorrentes podem ocorrer de várias maneiras, como através da indução de anormalidades na divisão celular, de alterações na permeabilidade de membranas e processos de transporte ativo, da interferência na respiração celular e glicólise, da interrupção da síntese de proteínas e DNA, além de danos às mitocôndrias e lisossomos, que culminam com a morte celular (FLÅØYEN & FRØSLIE, 1997). Além da lesão celular direta, os compostos fotoativos também podem atuar indiretamente mediante a ativação da xantina oxidase pelas proteases dependentes do cálcio (JONES et al., 2000).

Nos casos de reações tipicamente fotoalérgicas, a substância se deposita na pele e por ação dos raios UV, é ativada e induz à formação de radicais que funcionam como haptenos, os quais se ligam a proteínas da epiderme e desencadeiam a uma resposta imunitária do tipo celular, conhecida como dermatite eczematosa (PEREIRA, 1998). Já nas reações fototóxicas é o próprio agente fotodinâmico que lesa a célula, sem o envolvimento de mecanismos imunológicos ou a existência de um período de sensibilização, assim, a manifestação clínica pode ocorrer a partir da exposição inicial (DUBAKIENÉ & KUPRIENÉ, 2006). Em humanos, quando o agente fotossensibilizador é de origem vegetal, como ocorre quando há contato com folhas de figo e sumo de limão, a reação denomina-se fitofotodermatite (PEREIRA, 1998).

Em animais temos, basicamente, dois tipos de fotossensibilização: primária e secundária (ou hepatógena) e ainda, a fotossensibilização congênita. Em casos de **fotossensibilização primária**, o agente fotodinâmico, que pode ser ingerido, injetado ou absorvido por via cutânea chega à circulação sistêmica e quando alcança a pele, induz a uma excessiva sensibilidade aos raios solares. (DUBAKIENÉ & KUPRIENÉ, 2006) (Figura 1). Quando a doença ocorre pela ingestão de plantas fototóxicas, um composto que normalmente não é encontrado na dieta é absorvido pela mucosa intestinal, atravessa a barreira hepática, sem causar danos, cai na circulação sanguínea e resulta nas típicas lesões da fotossensibilização (FLÅØYEN & FRØSLIE, 1997).

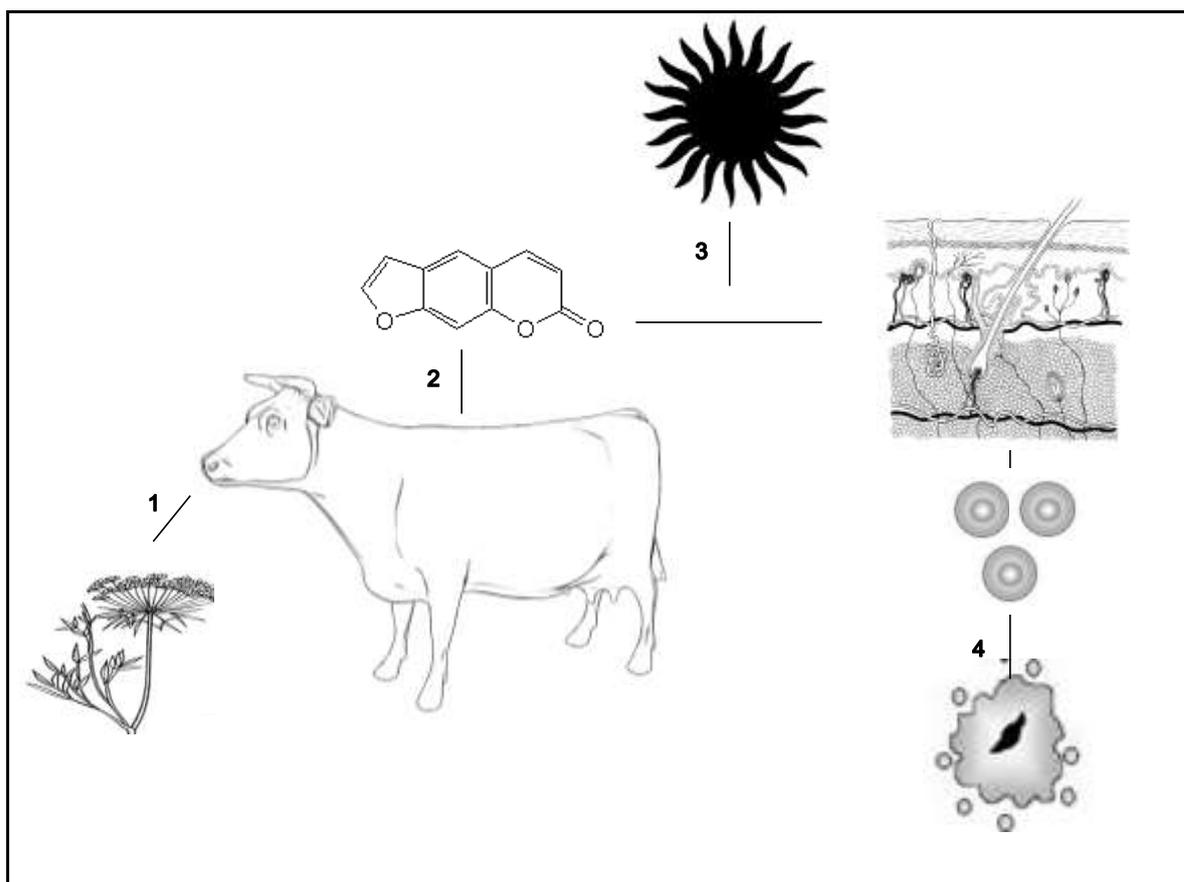


Figura 1. Esquema ilustrativo sobre a etiopatogenia da fotossensibilização primária. Fonte: arquivo pessoal.

Na **fotossensibilização secundária**, a hipersensibilidade deve-se ao acúmulo de filoteritina ou também chamada de fitoporfirina (RADOSTITS et al., 2000), um composto porfirínico (STANNARD, 1993) ou pigmento fluorescente (RADOSTITS et al., 2000), que é a substância fotodinâmica envolvida em todos os casos de fotossensibilização hepatógena. Formada pela degradação microbiana da clorofila nos pré-estômagos dos ruminantes, normalmente, a filoteritina é conjugada no fígado e excretada com a bile (STANNARD, 1993); em pequena escala é absorvida pela mucosa intestinal (RADOSTITS et al., 2000). Nos casos de lesões ou disfunções hepáticas, que podem ter origem tóxica, bacteriana, viral ou neoplásica, a filoteritina é retida e alcança a pele gerando a fotossensibilidade (STANNARD, 1993) (Figura 2).

No Sul do Brasil, a fotossensibilização tem sido um dos principais sinais clínicos relacionado a enfermidades causadas por plantas tóxicas, sendo observada em cerca de 21% dos casos (SCHILD et al., 2004).

Até o momento, apenas três plantas fotossensibilizantes primárias foram descritas no Brasil: *Fagopyrum esculentum*, *Ammi majus* (TOKARNIA et al., 2000) e *Froelichia humboldtiana* (PIMENTEL et al., 2007). Além destas, outras plantas como *Cooperia pedunculata*, *Cymopterus watsonii*, *Heracleum mentegazzianum*, *Hypericum perforatum*¹, *Thamnosma texana* (KNIGHT & WALTER, 2003) e de algumas espécies de *Trifolium*, *Medicago*, *Erodium*, *Polygonum* e *Brassica* (MERCK VETERINARY MANUAL, 2006) são apontadas como causas de fotossensibilização primária em outros países.

Além das plantas, esporadicamente, agentes químicos variados causam fotossensibilização primária, como sulfóxido de fenotiazina (produto metabólico final da

fenotiazina), tetraciclina, sulfonamidas (CARLTON & MCGAVIN, 1995; MERCK VETERINARY MANUAL, 2006), tiazidas (CARLTON & MCGAVIN, 1995), rosa de Bengala, corantes de acridina e corticóides (RADOSTITS et al., 2000).

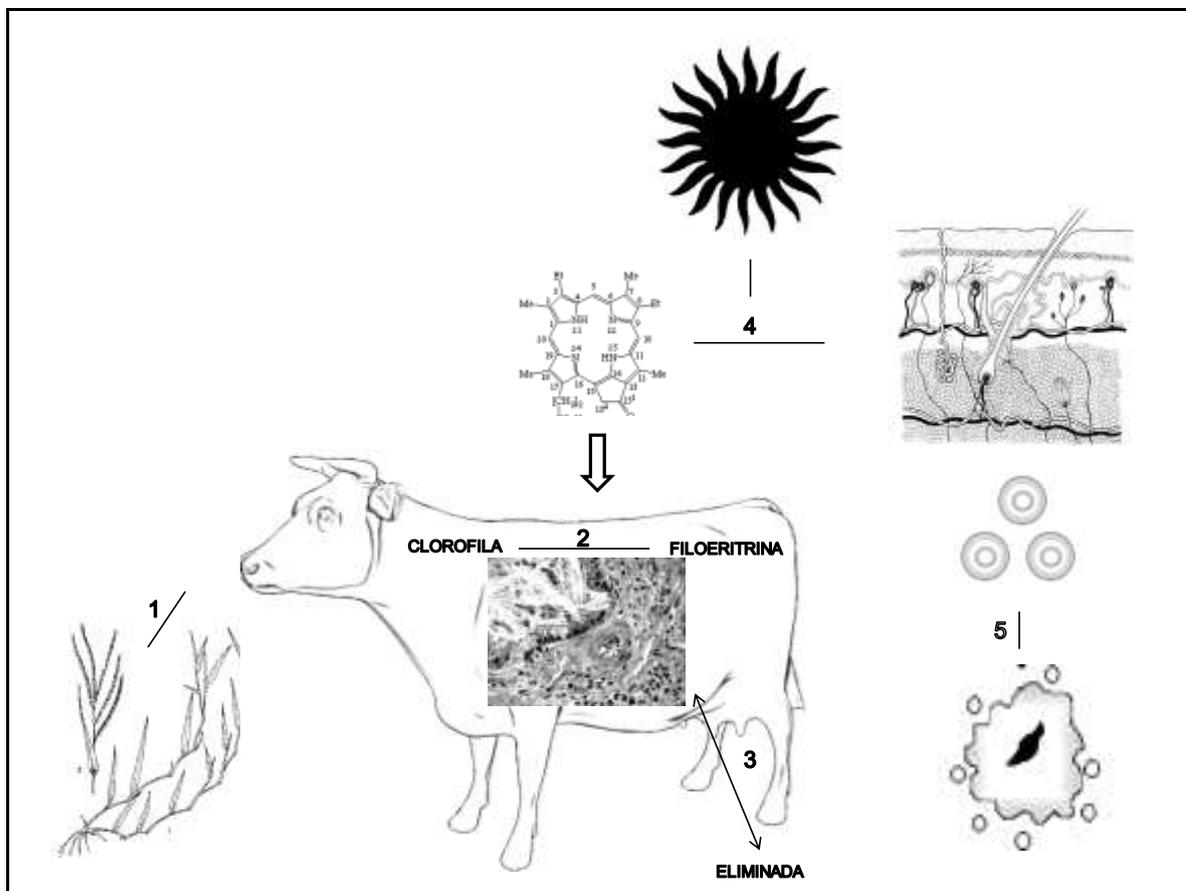


Figura 2. Esquema ilustrativo sobre a etiopatogenia da fotossensibilização secundária. Fonte: arquivo pessoal.

Como em quase todo mundo, em animais domésticos, a maioria dos casos de fotossensibilização é de origem hepatógena, em especial, pela ingestão de plantas do gênero *Lantana* e *Brachiaria* ou pela intoxicação por *P. chartarum*. No Brasil, ainda há diversos relatos de fotossensibilização hepatógena causada por outras plantas, como *Enterolobium gummiferum* e *Myoporum laetum*. Além destas, existem outras plantas, as quais, ainda não foram relacionadas aos casos observados em nosso país, e algumas, nem mesmo enquadradas em uma das classificações de fotossensibilização. Entre essas temos: *Agave lechueguilla*, *Avena sativa*¹, *Bassia hysopifolia*, *Brassica* spp¹, *Cenchrus* spp, *Cynodon dactylon*¹, *Descurainia pinnata*, *Daucus carota*, *Euphorbia maculata*, *Hordeum* spp, *Kalstroemia*, *Kochia scoparia*, *Lolium perrene*, *Medicago sativa*, *Nartheicum ossifragum*, *Nolina texana*, *Pastinaca* spp, *Psoralea* spp, *Polygonum bulbosus*, *Sorghum vulgare* var. *sudanensis*¹, *Tetradymia* spp, *Thamnosma texana*, *Tribulus terrestris*, *Trifolium* spp¹ (KNIGHT & WALTER, 2003), *Lupinus* spp¹, *Vicia* sp¹, *Yucca schidigera*¹, *Costus speciosus*¹. A fotossensibilização hepatógena também pode ser induzida por agentes químicos hepatotóxicos, como o tetracloreto de carbono e pode ocorrer em certas doenças infecciosas (Rift Valley Disease) ou ter sua origem na obstrução biliar causada por faciiose, litíase biliar e abscessos hepáticos (TOKARNIA et al., 2000).

¹ Plantas existentes também no Brasil (LORENZI, 2002).

Além da pitomicotoxicose há outra micotoxicose associada à lesão hepática e fotossensibilização, a lupinose, causada pela phomopsis A e B, que são micotoxinas produzidas pelo fungo *Phomopsis leptostromiformis*, o qual parasita *Lupinus* sp (KELLERMAN et al., 2005; MERCK VETERINARY MANUAL, 2006). Alguns pesquisadores apontam outros fungos, isolados de diferentes vegetais, como possíveis agentes etiológicos de casos de fotossensibilização hepatógena como *Periconia minutissima*, *Myrothecium* spp, *Alternaria* spp, *Rhizoctonia* spp e *Aspergillus* e, embora haja uma possibilidade de alguns destes fungos terem participação em casos observados na Região Sul do Brasil, em áreas de plantio de arroz ou outras culturas, ainda não foi possível comprovar esta correlação (MOTTA et al., 2000). A ocorrência de fotossensibilização em pastagem de aveia também não teve sua causa determinada (GAVA, 2007).

De acordo com Tokarnia e colaboradores (2009) diversos históricos têm sido obtidos de surtos de fotossensibilização em bovinos observados em algumas regiões do Brasil, cuja a causa não foi esclarecida: na margem do Pantanal (Aquidauana, MS), no vale do Rio São Francisco (Coripós, PE, Ibotirama, BA), na região da fronteira do Rio Grande do Sul com o Uruguai (Forquilha, RS), na Serra da Ibiapaba (Ceará e Piauí) e no norte do Estado do Espírito Santo (São Mateus).

Convém ressaltar que a fotossensibilização é uma manifestação cutânea que pode ocorrer em diferentes doenças, e, portanto, pode ser o principal sinal clínico de uma enfermidade ou pode apenas estar associado a diversas desordens (DUBAKIENÉ & KUPRIENÉ, 2006). Certas plantas tóxicas que têm como principais manifestações às perturbações digestivas, em certas situações podem causar fotossensibilização, como *Stryphnodendron coriaceum*, *S. obovatum* e *Enterolobium contortisiliquum*. Plantas que causam cirrose hepática, como *Senecio* spp, *Crotalaria* spp e *Echium plantagineum* também podem provocar fotossensibilização hepatógena em parte dos animais intoxicados (TOKARNIA et al., 2000).

Adicionalmente, ainda há outras formas de fotossensibilização de alguma forma diferentes da primária e da secundária, em geral, originárias de distúrbios metabólicos ou imunomediados. Em doenças sistêmicas, tal como o lúpus eritematoso, a exposição solar pode induzir ou exacerbar as manifestações da doença (JEANMOUGIM, 1986; PEREIRA, 1998).

A **fotossensibilização congênita** ou porfiria congênita ocorre devido a um defeito hereditário que por sua vez, resulta em acúmulo de porfirinas, substâncias com propriedades fotoreativas (RADOSTITS et al., 2000). A porfirina é produto do metabolismo normal da hemoglobina, mas que por defeitos inerentes a certas raças de bovinos, têm deficientes as enzimas específicas que regulam o metabolismo das porfirinas deficientes (KNIGHT & WALTER, 2003). Além dos bovinos, a doença também é descrita em suínos, gatos e humanos (MERCK VETERINARY MANUAL, 2006).

As *manifestações clínicas* relacionadas às doenças fotossensibilizantes são variadas e as lesões cutâneas só ocorrem se a pele sensibilizada for exposta à luz solar, ou artificialmente, aos raios UV. Apresentam distribuição característica, sobretudo nas áreas despigmentadas (quando não cobertas por pelagem espessa ou lã) e nas partes mais expostas à luz solar. As lesões mais graves são observadas nas regiões dorsais do corpo; as áreas mais lesadas são as orelhas, pálpebras, focinho, face, parte laterais das tetas e, em menor extensão, a vulva e o períneo (RADOSTITS et al., 2000). Em ovinos, os sinais clínicos são similares aos dos bovinos; as lesões localizam-se nas regiões da face desprovidas de lã, orelhas, lábios e nariz, observando-se dermatite com prurido e edema e conjuntivite. Chama bastante atenção, a agitação do animal, que sacode a cabeça, coça a face e as orelhas com os membros posteriores e esfrega a pele irritada no chão (FLÅØYEN & FRØSLIE, 1997). O primeiro sinal morfológico da fotossensibilização é o eritema cutâneo seguido de edema e exsudação serosa na superfície da pele. Nos casos graves, há necrose e ulceração; a pele lesada adquire

um aspecto de “casca de árvore” e, muitas vezes, há desprendimento das partes afetadas (gangrena seca). Frequentemente há aglomeração de pelos pela exsudação e, nos casos mais extremos, oclusão das pálpebras e das narinas. Encarquilhamento das orelhas, dispnéia por obstrução nasal e disfagia por tumefação dos lábios podem ser resultado do desenvolvimento de edema grave (RADOSTITS et al., 2000).

No que se refere ao comportamento, há irritação intensa, o animal procura por sombra e apresenta acentuado prurido (TOKARNIA et al., 2000); quando as tetas são afetadas, a vaca geralmente escoiceia o abdômen e deita-se em poças para emergi-las na água. As lesões podem ser tão graves a ponto de determinar choque nas fases iniciais. Há aumento da frequência cardíaca, ataxia, fraqueza, hipertermia. Sintomas de origem nervosa e outras manifestações podem ocorrer em consequência da ação do princípio tóxico responsável pela intoxicação (RADOSTITS et al., 2000) e, especialmente nos casos de fotossensibilização hepatógena, observa-se anorexia, diminuição dos movimentos ruminais, polidipsia, icterícia, bilirrubinemia e bilirrubinúria (TOKARNIA et al., 2000).

Os *achados anátomo-histopatológicos* consistem nas lesões cutâneas, acrescidas de outras alterações, que variam de acordo com o agente envolvido e com o grau de intoxicação (TOKARNIA et al., 2000).

A presença das características lesões de pele é o aspecto mais importante para o *diagnóstico* (TOKARNIA et al., 2000; RADOSTITS et al., 2000), no entanto, às vezes, a doença é tão aguda e grave que o animal morre antes de apresentar sinais nítidos de fotossensibilização (CLARE, 1952; WEISS, 1962; STÖBER, 1970). Para que se faça a diferenciação entre as fotossensibilizações, é preciso determinar se o agente fotodinâmico é exógeno ou endógeno e, se exógeno, se seu acúmulo deve-se à lesão hepática ou não (RADOSTITS et al., 2000).

Para avaliar a função hepática são indicados vários parâmetros, porém todos eles apresentam restrições, quanto à interpretação dos resultados, pois existe interdependência do fígado com outros órgãos (MORAIS et al., 2000) (Quadro 1). Os testes de função hepática incluem os que medem o transporte (secreção, conjugação e excreção) tais como bilirrubina (Bb) e ácidos biliares, a atividade enzimática no soro, que detecta necrose, colestase e carcinomas, e os bioquímicos que avaliam a capacidade hepática de metabolização de nutrientes como carboidratos, lipídios e proteínas (KRAMER & HOFFMAN, 1997). Há várias enzimas intracelulares que se encontram em grandes concentrações nos hepatócitos e quando seus níveis estão aumentados no sangue, é possível que esteja ocorrendo uma doença hepática ativa (KELLY, 2002). Em bovinos adultos, a atividade sérica de enzimas de origem hepática como gama-glutamilttransferase (GGT), fosfatase alcalina (FA), sorbitol-desidrogenase (SDH) e aspartatoaminotransferase ou transaminase glutâmico-oxalacética (AST) são as mais úteis na identificação de doença hepática crônica. Nos estágios iniciais de doença hepática em bovinos, a SDH é o teste mais eficiente e sensível, porém nos casos crônicos pode não estar elevada devido a sua curta meia-vida. Assim, nos estágios tardios, a determinação da bilirrubina sérica e os testes da bromossulfaleína são mais indicados. Nenhum desses testes é indicado para avaliar a função hepática de bezerros com menos de seis meses de idade; nesses casos é indicada a biópsia hepática (RADOSTITS et al., 2000). É comum observar icterícia e elevação dos valores de bilirrubina (Bb) e/ou ácidos biliares associada à fotossensibilização hepatógena, já que há retenção de filioeritina (KELLY, 2002). Níveis de filioeritina plasmática acima de 10 µg/dl são indícios de retenção biliar (STANNARD, 1993). Níveis de aminotransferases (AST e ALT) muito elevados sugerem hepatite aguda, mas elevações mais moderadas da atividade destas enzimas podem ser detectadas em diversas enfermidades hepáticas como doenças hepatocelulares crônicas, cirrose, hepatopatias parasitárias e neoplasias (TENNANT, 1997). A natureza da doença hepática, se necrotizante ou colestática, pode ser determinada pela análise simultânea da

atividade sérica das enzimas ALT e GGT, porém ruminantes apresentam pouca atividade hepática de ALT, a qual só poderá ser utilizada para avaliar o grau de necrose hepática, se não ocorrerem simultaneamente outras doenças não-hepáticas. A avaliação da GGT tem grande vantagem para o diagnóstico de colestase em ruminantes, por ser uma enzima originária do tecido biliar hepático e seu aumento da atividade associa-se somente com colestase intra e extra-hepática e dano de ductos biliares (SEAWRIGHT et al., 1978; RAPOSO et al., 2004). Para diagnosticar a porfiria, além de associar os sinais clínicos com raça, sexo e idade, podem-se mensurar os níveis de porfirina e a atividade enzimática (PLUMLEE, 1995).

Os *diagnósticos diferenciais* mais importantes são: sarna, doença de Aujeszky, forma furiosa da raiva, piroplasmose e doenças que cursam com icterícia, bilirrubinúria e hemoglobinúria (TOKARNIA et al., 2000). A fotossensibilização também pode ser confundida com outras dermatites, se não considerada a distribuição das lesões (áreas despigmentadas e com menos pelos). A dermatomicose é muitas vezes confundida devido a tendência das lesões iniciarem-se na região dorsal e na anca (RADOSTITS et al., 2000).

O *tratamento* envolve medidas paliativas, sendo preconizado como medida imediata, a retirada do animal do contato com a luz solar direta, colocando-o na sombra ou em confinamento, sendo permitido o pastejo apenas durante à noite (MERCK VETERINARY MANUAL, 2006); e também, deve-se impedir que continue a ingestão da substância tóxica (RADOSTITS et al., 2000). Na fase aguda, o uso de corticóides, via parenteral, pode ser eficaz (MERCK VETERINARY MANUAL, 2006) e as lesões da pele devem ser tratadas com unguentos ou sprays anti-inflamatórios e mais tarde, com substâncias que acelerem a cura, sempre associados a antibióticos e repelentes (TOKARNIA et al., 2000). Os anti-histamínicos devem ser administrados imediatamente e mantidos em doses adequadas (RADOSTITS et al., 2000). No caso de fotossensibilização secundária ainda deve ser feito tratamento à base de purgantes oleosos e glicose (STÖBER, 1970).

O *prognóstico* para a recuperação é bom em casos de fotossensibilização primária e em casos de fotossensibilização hepatógena pode ser sombrio dependendo da gravidade da afecção hepática (STANNARD, 1993).

Entre as *medidas profiláticas*, é importante evitar que os animais consumam plantas tóxicas, o que pode ser uma tarefa muito difícil, a não ser que seja possível remover a planta da pastagem. Em alguns casos, a adoção de um manejo diferenciado, durante períodos críticos pode reduzir bastante a incidência da doença. Nos casos em que há necessidade de se fazer uso de medicamentos com propriedades fotossensibilizantes, deve-se evitar a exposição dos animais tratados à luz solar por um período de 48 horas (PLUMLEE, 1995). Outra opção que permite a utilização dos “pastos tóxicos” é a criação de animais de pele escura (RADOSTITS et al., 2000), o que pode amenizar o desenvolvimento e a gravidade das lesões cutâneas, mas não a incidência da doença e os prejuízos dela decorrentes, visto que em muitos casos estes animais também são acometidos.

Quadro 1 – Testes para avaliação de função hepática (continua)

Teste	Ocorrência	Indicações	Diagnóstico	Níveis	OBS
Proteinograma ¹ - g/dL	Muitas proteínas são sintetizadas pelo fígado. A albumina é a principal proteína presente no sangue (50 a 65%) e representa a capacidade de síntese do fígado.	Determinação da causa de edemas e danos hepáticos agudos e crônicos.	A diminuição das proteínas totais no plasma está relacionada com falhas hepáticas, transtornos renais e intestinais, hemorragias ou subnutrição.	Bovino: 6,2-8,2 Ovino: 5,9-7,8 Caprino: 6,1-7,5 Equino: 5,7-7,9	A insuficiência hepática resulta na falha da síntese de aminoácidos e proteínas, principalmente albumina; essa condição manifesta-se por emagrecimento e, se suficientemente acentuada resulta em edema por decréscimo na pressão osmótica do plasma.
Bb ¹ - mg/dL	A Bb é derivada primariamente do metabolismo do heme, componente da hemoglobina nas células do sistema fagocitário mononuclear.	Determinação da causa de icterícia.	Lesões hepáticas ou biliares, anemias hemolíticas.	Bovino: 0-0,8 Ovino: 0-0,5 Caprino: 0,1-0,2 Equino: 0,3-3,0	No soro, a Bb existe sob duas formas: indireta ou não-conjugada (hemobilirrubina) e direta ou conjugada (diglicuronato de bilirrubina); a soma das duas representa a Bb total. Nas lesões hepáticas ou do trato biliar ocorre queda na excreção de Bb. Nas anemias hemolíticas ocorre aumento na produção de Bb. O acúmulo de Bb conjugada resulta em icterícia mais pronunciada que a causada por quantidade similar de Bb não-conjugada, daí o resultado de que a icterícia mais pronunciada é geralmente observada nos casos de lesão obstrutiva biliar ou hepática. Nas anemias hemolíticas estão elevados os níveis de Bb não-conjugada.
AST ou TGO ¹ - U/L	Encontrada principalmente no fígado, nos eritrócitos e nos músculos esquelético e cardíaco.	Avaliação de lesão muscular e doenças hepáticas.	Não é específica para hepatopatias.	Bovino: 45-110 Ovino: 49-123 Caprino: 66-230 Equino: 116-287	Enzima citoplasmática e mitocondrial responsável por catalizar a reação de transformação reversível do aminoácido aspartato em oxaloacetato, que é utilizado no Ciclo de Krebs. Não há um teste específico para determinar a exata origem do aumento da atividade de AST, mas, através do aumento da atividade de outras enzimas hepáticas consideradas mais específicas, como a ALT, é possível avaliar a real importância da lesão hepática em questão.
GGT ¹ - U/L	Ocorre em todas as células com exceção das células musculares. Sua atividade é alta nos rins e no fígado, mas somente a GGT de origem hepática é encontrada no plasma, uma vez que a de origem renal é excretada na urina.	Avaliação da ocorrência de colestase e de intoxicação por alcalóides pirrolizidínicos.	Colestase intra e extra-hepática e proliferação de ductos biliares.	Bovino: 4,9-26 Ovino: 20-44 Caprino: 20-50 Equino: 2,7-22	A avaliação da GGT é indicada para o diagnóstico de colestase em ruminantes, por ser uma enzima originária das membranas dos canalículos e ductos biliares. Normalmente, a GGT está restrita ao retículo endoplasmático liso, onde o sistema de oxidase mista é ativo. Os alcalóides pirrolizidínicos, por exemplo, são ativados por este sistema causando lesões nos hepatócitos e liberação da GGT no soro.
ALT ¹ - U/L	Ocorre em tecidos com metabolismo de aminoácidos ativo, como o fígado, rins, músculo esquelético e miocárdio.	Indicativo de lesão hepática de natureza inflamatória ou de morte celular.	Qualquer tipo de dano celular hepático.	Bovino: 6,9-35 Ovino: 15-44 Caprino: 15-52 Equino: 2,7-21	Enzima citoplasmática que cataliza a reação responsável pela transformação do aminoácido alanina em piruvato (ou vice-versa). São obtidas moléculas de piruvato quando a célula realiza uma glicólise (quebra da glicose) aeróbica. O piruvato pode ser utilizado para a gliconeogênese ou no Ciclo de Krebs. ALT pode ser considerada uma enzima indicadora de lesão hepática em primatas, cães, gatos, coelhos e ratos. No entanto, em suínos, equinos, bovinos, ovinos e caprinos, ALT tem pouco valor diagnóstico, uma vez que é encontrada em concentrações muito baixas no fígado dessas espécies.
FA ¹ - U/L	Amplamente distribuída no organismo (osteoblastos, mucosa intestinal, células renais, hepáticas e placentárias) de modo que, isolada, não é específica para nenhum órgão.	Distúrbios hepáticos em decorrência de colestase, por obstrução dos canalículos biliares.	Intoxicação por alcalóides pirrolizidínicos.	Bovino: 18-153 Ovino: 27-156 Caprino: 61-283 Equino: 70-227	Essa enzima, apesar de não ser específica para lesão hepática, aumenta nos casos de danos hepáticos em decorrência de sua liberação na superfície sinusoidal dos hepatócitos e na regurgitação das isoenzimas biliares nos casos de colestase. Nem toda hepatopatia significativa causa um aumento de FA.
GLDH (glutamato desidrogenase)	Presente no tecido hepático de todos os animais, com localização centrolobular e mitocondrial.	Avaliação de necrose hepática em ovinos, caprinos e bovinos.	Lesões extensas e agudas.	A elevação da atividade sérica de GLDH e o retorno aos níveis normais ocorre mais rapidamente do que à da GGT.	A GLDH também pode estar elevada no período do parto e associada a obstruções dos ductos biliares.

Fontes: ¹ Merck Veterinary Manual; ² disponível em www.labpathos.com.br

Quadro 1 – Testes para avaliação de função hepática. (Continuação).

Teste	Ocorrência	Indicações	Diagnóstico	Níveis	OBS
Arginase ² - U/L	Considerada como hepatoespecífica por estar presente em concentrações mais elevadas nos hepatócitos, mas ainda não incluída normalmente nos testes rotineiros de análise.	Lesões hepáticas agudas.	Mensurações simultâneas com as aminotransferases podem oferecer informações prognósticas importantes em relação a lesão hepatocelular.	Bovino: 0-30 Ovino: 0-14 Equino: 0-14	Encontra-se elevada no soro após uma lesão aguda do fígado, retornado aos valores normais mais rapidamente do que a ALT e AST. Em hepatites necrosantes crônicas os níveis de arginase podem se manter elevados, indicando mau prognóstico. Em casos de regeneração, seus valores retornam ao normal rapidamente, indicando recuperação mesmo com valores elevados de ALT e AST.
SDH ¹ - U/L	É específico para lesões hepáticas de todas as espécies, apresentando atividade mínima em outros tecidos.	Particularmente indicada em equinos para diagnosticar lesão hepatocelular aguda, mas também pode ser utilizada em ruminantes, em lugar da GLDH.	Apresenta aumento imediato menor nas lesões tóxicas devido a sua localização centro lobular e aumento acentuado nas lesões hepatocelulares agudas.	Bovino: 6,1-18 Ovino: 3,5-21 Caprino: 9,3-21 Equino: 1,2-8,5	Enzima com meia vida de no máximo 24-48 horas, com pico logo após a ocorrência da lesão e retorno aos valores normais em cerca de três dias. Por isso deve ser analisada no início da doença.
Ácidos biliares	São produzidos e conjugados no fígado a partir do colesterol, secretados nos ductos biliares e armazenados na vesícula biliar.	São indicadores específicos de lesões hepatobiliares.	Altas concentrações de ácidos biliares circulantes podem resultar em encefalopatia hepática, formação e perpetuação de úlceras e diarreia. Na presença de colestase, há inibição da resposta linfocitária (imunossupressão), podendo reduzir agregação plaquetária pela exposição de ADP.	Há grande variabilidade na concentração sérica de ácidos biliares, o que reduz o seu uso diagnóstico para doença hepática em ruminantes.	Em bovinos os ácidos biliares totais são indicadores mais específicos e sensíveis de uma variedade de doenças hepáticas, correlacionando-se significativamente com o grau de lesão, quando comparados com outros testes da função hepática.
Colesterol ¹ - mg/dL	Aproximadamente 50% do colesterol se origina no fígado, 15% no intestino e uma grande proporção do restante na pele. É armazenado nos tecidos na forma de ésteres de colesterol sendo o precursor dos esteróides do organismo, como corticoesteróides, hormônios sexuais, ácidos biliares e vitamina D.	Doenças hepatobiliares.	Elevações no colesterol sérico são observadas na obstrução biliar extra-hepática e hepatites agudas e crônicas. Diminuição da concentração plasmática de colesterol evidencia alterações hepáticas crônicas e severas, déficit energético ou shunt portossistêmico. Estas análises devem ser acompanhadas da determinação da atividade da AST.	Bovino: 62-193 Ovino: 44-90 Caprino: 65-136 Equino: 71-142	De importância diagnóstica apenas em pequenos animais. Em herbívoros a concentração é normalmente muito baixa e um aumento não tem associação específica com qualquer quadro. Valores elevados de colesterol em animais de alta produção sugerem que este metabólito possa ser um indicador da habilidade da vaca em produzir leite, como reflexo da mobilização lipídica das reservas corporais para lactogênese.
Depuração de substâncias químicas (corantes como a bromossulfaleína ou a indocianina verde)	A bromossulfaleína é uma substância que se liga as proteínas da circulação e é excretada pelo fígado através da bile.	Fornecer indícios de falha hepática.	Uma disfunção de 60 a 70 % da massa hepática ou uma colestase resulta em retardo na eliminação do corante.	São injetados de 2 a 5 mg/kg de peso vivo de BSP e após quatro horas é medido em plasma heparinizado. O resultado esperado é menos de 5% de retenção.	Seu uso é limitado em função do alto custo e do tempo necessário para a sua utilização. A excreção da BSP pode ser influenciada por outras variáveis como hipoalbuminemia, decréscimo de fluxo sanguíneo hepático, insuficiência cardíaca congestiva, anastomose venosa portossistêmica, icterícia, etc.

Fontes: ¹ Merck Veterinary Manual; ² disponível em www.labpathos.com.br

2.2. Fotossensibilização primária

A fotossensibilização primária devida à ingestão de agentes fotodinâmicos exógenos geralmente ocorre quando as plantas verdes estão em fase de crescimento exuberante. Na maioria das vezes, a planta responsável é ingerida em grandes quantidades e, em geral, é encontrada predominando nas pastagens (RADOSTITS et al., 2000). Aparentemente, não são plantas palatáveis e o consumo se dá apenas quando há escassez de alimentos, no caso de plantas do gênero *Hypericum* (FLÅØYEN & FRØSLIE, 1997) ou quando há contaminação dos alimentos fornecidos aos animais, como, por exemplo, pelo consumo de feno contendo *Hypericum* e *Fagopyrum* (JONES et al., 2000).

No Brasil, há poucas publicações sobre casos de fotossensibilização primária. Ocorreram no Rio Grande do Sul, em bovinos que ingeriram *A. majus* (MÉNDEZ et al., 1991) e no Rio Grande do Norte, em diversas espécies animais mantidas em pastagens contendo *Froelichia humboldtiana* (MACEDO et al., 2006; PIMENTEL et al., 2007). Além destes, há diversos relatos de fotossensibilização, em especial, por parte de proprietários e veterinários da região semi-árida do Rio Grande do Norte e da Paraíba, onde na maioria dos casos não detectou-se a causa (MACEDO et al., 2006; PIMENTEL et al., 2007; SOUSA et al., 2008a,b).

2.2.1 Relação entre agentes fotossensibilizantes primários e a patogênese da fotossensibilização

Certas plantas contêm compostos capazes de induzir fotossensibilização primária, como *Fagopyrum esculentum* e *Polygonum fagopyrum* que contêm fagopirina, *Ammi majus*, furocumarinas e *Hypericum* sp, hipericina (CHEEKE & SHULL, 1985).

Algumas plantas infectadas por fungos são capazes de formar compostos de furocumarinas, em especial, psoralenos, que são os principais agentes fotodinâmicos deste grupo. Na Nova Zelândia, uma dermatopatia vesicular foi descrita em porcos após o contato com *Apium graveolens* (aipo) e *Pastinaca sativa* (cenoura branca) infectadas por fungos (JONES et al., 2000). Outras substâncias não identificadas têm sido incriminadas como causa de fotossensibilização primária, que ocorre após a ingestão de *Cynopterus* sp (“cenoura selvagem”), *Medicago denticulata* (“trevo-ouriço”) e *Thamnosma texana* (RADOSTITS et al., 2000).

Pimentel et al. (2007) levantaram a possibilidade de que o princípio tóxico *F. humboldtiana* sejam as naftodiantronas ou substância semelhante, já que em seus experimentos observaram a perda da toxicidade da planta, fato mencionado anteriormente envolvendo tais substâncias. Além disso, o diagnóstico levou em conta a presença ou não de lesões oculares, que são consideradas típicas da intoxicação por furocumarinas (YAGER & SCOTT, 1993).

O uso de fenotiazina (anti-helmíntico) pode resultar em fotossensibilização devido à formação do sulfóxido de fenotiazina, que é um pigmento fotossensibilizante oriundo da metabolização da droga pelo fígado. Além das lesões cutâneas pode haver o desenvolvimento de uma ceratite, devido a presença do sulfóxido de fenotiazina no humor aquoso e de sua excreção nas lágrimas. Podem ser afetados, em ordem de sensibilidade, suínos, bovinos e ovinos, em especial, os animais jovens ou com lesões hepáticas, os quais têm a excreção do sulfóxido comprometida (JONES et al., 2000).

2.2.2. Plantas que causam fotossensibilização primária

A. *Fagopyrum esculentum*

Planta herbácea da família Polygonaceae, *F. esculentum* (Figuras 3a, b, c), é conhecida popularmente como “trigo-sarraceno”, “trigo-mourisco” (TOKARNIA et al., 2000) e “buckwheat”.

Desenvolve-se bem em solos pobres, sendo observado comumente em diversas partes da Ásia, Europa, América do Norte e África do Sul (FLÅØYEN & FRØSLIE, 1997) ou nas margens de estradas e terrenos baldios. Originário da Ásia Central, este cereal era cultivado pelas populações nômades, em virtude de seu curto período vegetativo, de apenas 90 dias, produzindo sementes ricas em amido, utilizadas em forma de farinha e sêmola para alimentação humana (FURLAN et al., 2006). No Brasil é cultivado no Sul para obtenção de sementes destinadas quase exclusivamente à exportação, as quais são utilizadas na produção de farinha ou como ingredientes de rações para animais (TOKARNIA et al., 2000).

Em muitos países, a planta é considerada um alimento saudável, rica fonte de flavonóides, vitaminas, aminoácidos, entre outras substâncias, de efeito hipotensivo, com atividade antioxidante e antagonista do aumento da fragilidade vascular em situações hemorrágicas (DANILA et al., 2007).

É uma das poucas e mais conhecida planta que causa fotossensibilização primária e, a intoxicação provocada por sua ingestão chama-se fagopirismo. Os casos de fotossensibilização causados por sua ingestão são raros nos animais domésticos e, no Brasil, ainda não há relatos sobre este tipo de ocorrência (TOKARNIA et al., 2000).



(a)



(b)



(c)

Figuras 3a, b, c. *F. esculentum*

Fontes: (a) disponível em www.linnaeus.nu; (b) Tokarnia et al., 2000; (c) disponível em www.stratsplace.com

Princípio tóxico e patogenia

Os princípios ativos de *F. esculentum* ainda não são bem conhecidos. Um pigmento conhecido como fagopirina, derivado da naftodiantrona, está presente na planta sob forma de protofagopirina. Além deste, diversos compostos fluorescentes têm sido isolados, especialmente quando em floração (CLARE, 1952; WATT & BREYER-BRANDWIJK, 1962; WEISS, 1962; KINGSBURY, 1964; DANILA et al., 2007), contudo a flor não é tóxica (KNIGHT & WALTER, 2003).

Condições em que ocorre a intoxicação

A intoxicação ocorre quando os animais têm acesso a culturas de *F. esculentum* ou quando recebem a planta na alimentação, em quantidades significativas das diversas partes de *F. esculentum*. Quanto maiores a quantidade, o período de ingestão da planta e o tempo de exposição ao sol, mais acentuadas serão as manifestações de fotossensibilidade (TOKARNIA et al., 2000).

Não há consenso sobre qual a parte da planta seria mais tóxica. Enquanto alguns afirmam que a fase de floração é mais tóxica (WATT & BREYER-BRANDWIJK, 1962), outros são da opinião de que as partes responsáveis pela intoxicação são de plantas em crescimento e a palha que fica depois da debulha (FORSYTH, 1954).

Espécies sensíveis

O fagopirismo afeta, sobretudo, ovinos e suínos; em bovinos, caprinos, equinos e aves, a intoxicação ocorre com menor frequência (TOKARNIA et al., 2000). Em humanos, na maioria ou em todos os casos, não há fotossensibilização, mas uma reação alérgica à planta (KINGSBURY, 1964).

Quadro clínico-patológico

Em geral, os sintomas de fotossensibilização aparecem em até 24 horas, porém mesmo após a interrupção da alimentação, as manifestações ainda podem aparecer após 8 dias ou em até quatro semanas. A evolução é aguda ou subaguda (TOKARNIA et al., 2000).

Há eritema das partes despigmentadas da pele que, nos casos mais graves, é seguido por edemas subcutâneos, prurido intenso e por vezes, necrose da pele. Associadas às lesões da pele, há conjuntivite, faringite, laringite e bronquite. Podem ocorrer perturbações neurológicas, urinárias e intestinais. Forsyth (1954) afirma que há desenvolvimento de icterícia, antes ou logo após o aparecimento da dermatite, como um sintoma quase que constante. A esse respeito, Clarke et al. (1981) acreditam que a planta contém um pigmento, que por si só é, um agente fotodinâmico, mas que a administração por via oral, causa cirrose e neoplasias hepáticas, de maneira que, a fotossensibilização poderia ser em parte, também hepatogena.

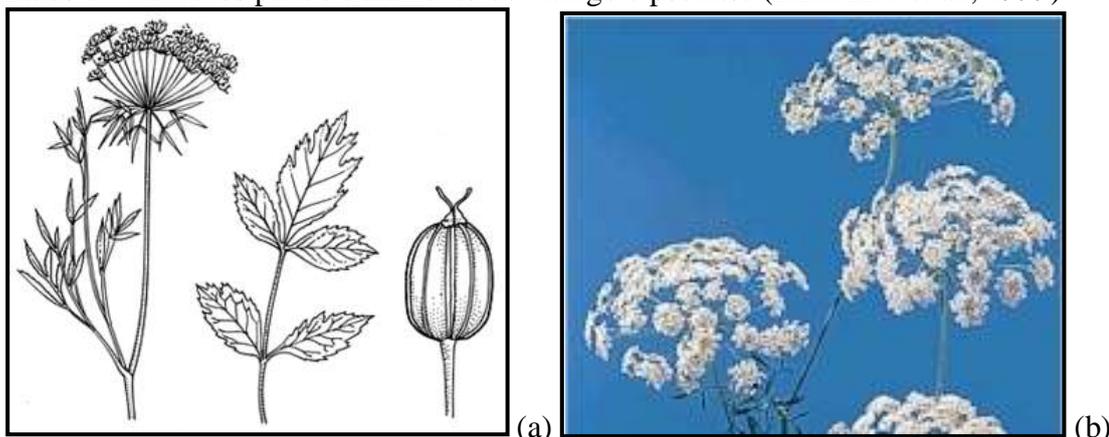
Tratamento e profilaxia

A remoção imediata dos animais para a sombra, na maioria das vezes, leva à recuperação. Porém, em alguns casos, como os de fotossensibilização por plantas que contêm hipericina, os animais permanecem sensíveis a luz solar por uma ou mais semanas (FLÅØYEN & FRØSLIE, 1997). Assim, a profilaxia consiste em estabular os animais,

quando alimentados com *F. esculentum* e interromper a ingestão da planta por um período de pelo menos um mês antes de deixá-los expostos ao sol (TOKARNIA et al., 2000).

B. *Ammi majus*

Planta herbácea pertencente à família Umbelliferae, *A. majus* (Figuras 4a, b) é conhecida pelos nomes populares como “ammi”, “amio-maior”, “bisnaga-das-seáras” (RIET-CORREA et al., 1993), erva-de-bispo (JONES et al., 2000) e no Uruguai e Argentina como “cicuta-negra” (TOKARNIA et al., 2000). Alguns compostos isolados das sementes têm sido utilizados em humanos para o tratamento de vitiligo e psoríase (BETHEA et al., 1999).



Figuras 4a, b. *A. Majus*

Fontes: (a) disponível em <http://plantnet.rbg Syd.nsw.gov.au/cgi-bin/NSWfl.pl?page=nswfl&lvl=sp&name=Ammi-majus>; (b) disponível em <http://www.floraldesigninstitute.com>

Embora ocorra no Sul do Brasil, como uma planta invasora de pastagens cultivadas e culturas de inverno, só foi associada a um surto de fotossensibilização primária em bovinos (MÉNDEZ et al., 1991).

Princípio tóxico e patogenia

Furocumarinas são os princípios ativos responsáveis pelo desenvolvimento de fotossensibilização primária após o contato ou a ingestão de *A. majus* (TOKARNIA et al., 2000). Análises químicas revelaram concentrações variáveis de psoralenos, xantotoxina, bergapteno, imperatorina e isopimpinellina, seus precursores umbelliferone (EKIERT & GOMOLKA, 2000) e indícios da presença de marmesina e marmesinina (LÓPES & ODRIOZOLA, 1987).

As furocumarinas são encontradas em maiores concentrações nas sementes (RIET-CORREA et al., 1993). A administração experimental de sementes de *A. majus* nas doses de 1,7 a 8 g/kg a bovinos resultou no aparecimento de lesões de fotossensibilização, enquanto que 9,9 g/kg de diversas partes da planta não produziram lesões (MÉNDEZ et al., 1991).

Condições em que ocorre a intoxicação

Parece que a presença da planta nas pastagens é suficiente para que os animais adoçam (MÉNDEZ et al. 1991). A ingestão e/ou contato direto e até mesmo o consumo de alimentos contaminados com sementes de *A. majus* podem induzir a fotossensibilização

(RIET-CORREA et al., 1993). Níveis mais altos do princípio tóxico têm sido encontrados em plantas com sementes maduras e acredita-se que a planta só se tornaria tóxica a partir do começo do período de frutificação (LÓPES & ODRIUZOLA, 1987).

Espécies sensíveis

No Brasil, a intoxicação foi observada apenas em bovinos (MÉNDEZ et al., 1991) e em outros países, em bovinos, ovinos e gansos (RIET-CORREA et al., 1993).

Quadro clínico-patológico

Sinais clínicos são observados entre 7 a 10 dias após a introdução dos animais em áreas invadidas por *A. majus* em estágio de frutificação (MÉNDEZ, 1993).

Inicialmente, observa-se edema subcutâneo da cabeça e pescoço e aparecimento de vesículas e erosões na boca e língua; mais tarde, há formação de crostas na boca e focinho (MÉNDEZ, 1993). As lesões de fotossensibilização, às vezes, são acompanhadas por cegueira, que pode ser devido ao contato direto com a planta ou ser secundária à fotossensibilização. Há também perda de peso, atribuída à ingestão reduzida de nutrientes ou a um efeito metabólico de componentes de *A. majus* (TOKARNIA et al., 2000).

Após terem mostrado sinais de fotossensibilização, os animais necropsiados apresentaram edema corneal, acentuada infiltração neutrofílica na córnea e no processo ciliar, dermatite ulcerativo-exsudativa subaguda nas orelhas e na vulva e degeneração tubular focal no rim (WITZEL et al., 1978).

A morbidade pode chegar a 100%, mas mortalidade é praticamente nula, exceto em animais com complicações por infecções secundárias ou miíases (MÉNDEZ, 1993).

Tratamento e profilaxia

A retirada dos animais do local onde existe a planta ou a suspensão da alimentação contaminada com as sementes permite o controle da doença e rápida regressão das lesões (RIET-CORREA et al., 2001). A profilaxia consiste em não colocar animais em pastos onde há *A. majus* ou em erradicar a planta das pastagens (TOKARNIA et al., 2000).

C. Froelichia humboldtiana

F. humboldtiana (Roem. & Schult.) Seub. (Figuras 5a, b, c) é da família Amaranthaceae e conhecida popularmente como “ervanço”. É encontrada nas caatingas; na região Nordeste nos estados de Alagoas, Ceará, Bahia, Paraíba, Pernambuco e Piauí, na região Centro-Oeste em Goiás e na região Sudeste em Minas Gerais, nos cerrados (MARCHIORETTO et al., 2004).

Até o momento há pouca informação sobre *F. humboldtiana*; sabe-se que é uma planta palatável e muito invasora, encontrada como dominante em muitas pastagens degradadas do semi-árido, sendo indiscriminada como responsável por uma doença conhecida pelos produtores da Região Nordeste como “sarna”. Experimentos com essa planta, realizados com intuito de provocar a intoxicação, indicaram que se trata de fotossensibilização primária, pois não foram observadas alterações no perfil bioquímico ou lesões anátomo-histopatológicas indicativas de lesão hepática (PIMENTEL et al., 2007).



(a)



(b)



(c)

Figuras 5a, b, c. *Froelichia humboldtiana*

Fontes: (a) disponível em <http://florabrasiliensis.cria.org.br/makepdf>; (b,c) imagens cedidas pelo Prof. Franklin Riet-Correa

Princípio tóxico e patogenicia

Pimentel et al. (2007) sugerem, através de comparações com os outros princípios tóxicos causadores de fotossensibilização primária, que *F. humboldtiana* possa conter naftodiantronas ou substâncias semelhantes. Porém, em um trabalho de investigação realizado em 17 propriedades do Rio Grande do Norte sobre a causa de doenças fotossensibilizantes, onde o ervanço era a única planta encontrada em alta prevalência, foi sugerido que a presença de saponinas na planta seria capaz de causar fotossensibilização do tipo hepatógena (MACEDO et al., 2006).

Não encontrou-se na literatura internacional, publicações com a identificação e/ou isolamento das substâncias presentes nesta planta para estabelecimento de correlação com a fotossensibilização.

Condições em que ocorre a intoxicação

F. humboldtiana brota em grande quantidade no início das chuvas (meados de março), com intensa floração e desenvolvimento do pendão em meados de abril, período em que predomina na pastagem. Por ser palatável, em algumas regiões os produtores não criam cavalos, pois sabem que certamente os animais irão adoecer quando colocados em pasto com “ervanço” e os denominam de “animal que dá sarna” (PIMENTEL et al., 2007).

Espécies sensíveis

Surto de fotossensibilização causada pela ingestão de “ervanço” ocorre principalmente em equinos, mas também muares, asininos, ovinos e bovinos (PIMENTEL et al., 2007).

Quadro clínico-patológico

Em geral, as lesões de fotossensibilização afetam as partes despigmentadas da pele e os animais se recuperam em poucos dias após serem retirados das pastagens. Alguns animais podem apresentar lesões em áreas pigmentadas e, em outros casos, as lesões demoram a regredir, mesmo após a retirada dos animais das áreas com “ervanço”, em consequência do prurido, que faz com que os animais se coçam seguidamente causando lesões secundárias. Inicialmente, as lesões cutâneas são discretas, mas com a permanência do animal na pastagem, agravam-se, sendo então observados edema, formação de crostas e alopecia. Microscopicamente há dermatite localmente extensiva, aguda e acentuada, caracterizada por microabscessos intracorneais com restos celulares, acantose, hiperplasia pseudoepiteliomatosa, edema intercelular e vacuolização de queratinócitos. Em nenhum dos casos houve registros de mortes e a recuperação dos animais ocorre após serem retirados das pastagens (PIMENTEL et al., 2007).

Tratamento e profilaxia

Em casos de fotossensibilização nestas pastagens, recomenda-se retirar os animais afetados, colocando-os à sombra até o desaparecimento das lesões e evitar as lesões secundárias ao prurido, protegendo as áreas afetadas. É importante não colocar cavalos, principalmente aqueles com área de pele branca, em pastagens invadidas por *F. humboldtiana*, entre os meses de abril e junho. Com base na ausência de sinais clínicos em animais que ingeriram a planta depois de coletada e conservada em geladeira, poderia recomendar-se a fenação (PIMENTEL et al., 2007).

2.3. Fotosensibilização secundária

A fotosensibilização secundária é decorrente de alterações no parênquima hepático ou nos ductos biliares que, por sua vez, resultam em perturbações no mecanismo de eliminação da filoeitrina (RADOSTITS et al., 2000). Este mecanismo é complexo e, certamente, depende de diversos fatores além do tipo e localização das lesões. Isso é evidenciado pelo fato de que nem todas hepatotoxicoses com lesões acentuadas nos hepatócitos resultam em fotosensibilização (KELLERMAN et al., 2005). Em geral, a manifestação clínica ocorre quando as lesões hepáticas são generalizadas e não há número de hepatócitos suficientes e capazes de remover a filoeitrina, que se acumula na circulação periférica e com a incidência da luz solar, resultam nas lesões de pele características. Quando o dano é zonal, a fotosensibilização é incomum, porque há um número suficiente de hepatócitos que removem a filoeitrina da circulação (YAGER & SCOTT, 1993).

2.3.1. Relações entre substâncias hepatotóxicas e a patogênese da fotosensibilização

As lesões ao *parênquima hepático* ocorrem de forma mais evidente nos casos de fotosensibilização causada por *Lantana* spp (KELLERMAN et al., 2005); também estão incluídas as intoxicações causadas pela ingestão de *E. gummiferum* e por *M. laetum* (TOKARNIA et al., 2000).

Lesões ao *sistema biliar* podem ser causadas pela esporidiesmina, produzida por *P. chartarum*, e são caracterizadas por obstruções secundárias a colangite e a fibroplasia exagerada, que por sua vez, resultam em icterícia e retenção da filoeitrina (FLÅØYEN & FRØSLIE, 1997).

Nas intoxicações por *T. terrestris* e por *N. ossifragum*, ambas plantas que contêm saponinas, assim como as braquiárias, têm-se observado achados contraditórios sobre qual é a lesão mais severa, se ao parênquima hepático ou ao sistema biliar (FLÅØYEN & FRØSLIE, 1997). Desta forma, nas intoxicações por plantas que contêm saponinas, duas hipóteses têm sido levantadas para justificar a excreção deficiente de filoeitrina: (1) a lesão causada nos hepatócitos, quando grave ou suficiente para interferir na drenagem biliar, seria capaz de reduzir ou cessar sua eliminação (ROWE, 1989; FLÅØYEN & FRØSLIE, 1997) ou esta falha seria devido ao (2) acúmulo de cristais associado a fibroplasia, proliferação do epitélio biliar e obstrução dos canálculos e ductos biliares (BRIDGES et al., 1987; SMITH & MILES, 1993; FLÅØYEN & FRØSLIE, 1997).

A patogenia e a abordagem dos principais compostos hepatotóxicos responsáveis pelo desenvolvimento das lesões que levam à retenção de filoeitrina e conseqüentemente, a fotosensibilização hepatogênica serão descritos a seguir, de acordo com a classificação química destas substâncias.

A. Ácidos triterpenos pentacíclicos

Os ácidos triterpenos pentacíclicos, lantadeno A e o lantadeno B (Figura 6) são os principais compostos biologicamente ativos da *L. camara* (JONES et al., 2000). Estas substâncias são absorvidas em todo trato gastrointestinal e transportadas via veia porta ao fígado, onde são metabolizadas a compostos mais polares e excretadas na bile, causando lesões, que incluem perda das microvilosidades e colapso dos canálculos biliares²

² A intoxicação por *Lantana* spp está associada à perda de ATPases canaliculares. Foi demonstrado que dentro de 6 horas após administração oral da planta, há uma perda de ATPases na região centrolobular ou periacinar;

(KELLERMAN et al., 2005). Desta forma, dentro de um curto período após a ingestão desenvolve-se um quadro de colestase intrahepática (PASS et al., 1978; PASS, 1986). Outra explicação para a retenção biliar está relacionada a maior permeabilidade de hepatócitos da área periportal, que acumulam bile dentro do citoplasma e nos espaços entre os hepatócitos, assim há passagem de bile dos canalículos para os sinusóides (RIET-CORREA et al., 2001). As principais consequências da colestase são fotossensibilização, icterícia e estase ruminal (pela diminuição do reflexo hepato-ruminal) (CHEEKE, 1998); também há nefrose tubular (RIET-CORREA et al., 1984; TOKARNIA et al., 1984), incriminada como a principal causa da morte de animais afetados.

Embora a secreção biliar esteja reduzida na intoxicação por *Lantana* spp, aparentemente os hepatócitos conservam seu metabolismo funcional. Isso é evidenciado pelo fato de que 60% da bilirrubina retida é conjugada (nos animais sadios esta porcentagem é de 30% da bilirrubina circulante). A distensão da vesícula biliar é outro achado importante da intoxicação por lantana e é atribuída a paralisia do músculo liso da vesícula biliar (PASS et al., 1978).

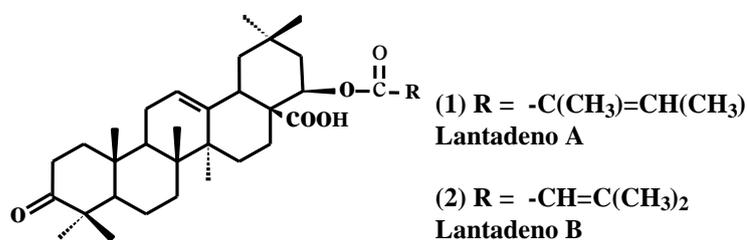


Figura 6. Estrutura química dos lantadenos A e B.

B. Furanosesquiterpenos

Óleos essenciais de furanosesquiterpenos (Figura 7), entre eles o ngaione, que é o mais conhecido são responsáveis pela toxidez de espécies de *Myoporum* (SEAWRIGHT et al., 1978). A ocorrência da intoxicação por estas plantas está na dependência da formação de metabólitos intermediários pelo fígado. A biotransformação destes tóxicos é feita através das oxidases de função mista microsossomal (MMFO), as quais ocorrem em maior concentração na zona centrolobular, em concentração intermediária na mediozonal e em menor concentração na região periportal (KELLY, 1993).

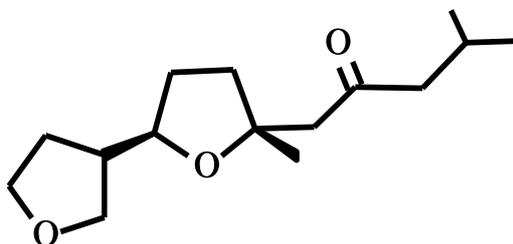


Figura 7. Estrutura química do ngaione

após 24 horas há uma perda total de ATPases no lóbulo hepático. Seis horas após a ingestão da planta as microvilosidades das células canaliculares estão fragmentados, e 24 horas depois, há colapso canalicular. Em alguns casos, entretanto, a região periportal é poupada (PASS et al. 1978).

Quando a atividade do sistema MMFO é baixa, os hepatócitos da região periportal não metabolizam suficientemente o glicone permanecendo então, intactos. Já as outras células com funcionamento normal do MMFO estariam mais suscetíveis aos efeitos danosos provocados pelo glicone (SEAWRIGHT et al. 1978). Animais pré-tratados com substâncias que promovem o aumento da atividade das MMFO e intoxicados experimentalmente apresentaram necrose periportal, pois a degradação foi tão rápida que não houve tempo para acúmulo de intermediários tóxicos para danificar as células; já animais pré-tratados com substâncias inibidoras das MMFO, apresentaram necrose centrolobular (MÉNDEZ, 1993).

C. Saponinas

As saponinas são produtos do metabolismo vegetal secundário, que apesar de não serem essenciais para a vida da planta produtora, garantem vantagens para sobrevivência no ecossistema a que pertence (SANTOS, 2000). São glicosídeos de esteróides ou de terpenos policíclicos, de elevada massa molecular que ocorrem, de forma geral, como misturas complexas, devido à presença concomitante de estruturas com um número variado de açúcares ou ainda de diversas agliconas. Em sua estrutura há uma parte lipofílica (triterpeno ou esteróide) e outra parte hidrofílica (açúcares) que resulta em uma propriedade característica para este grupo de compostos, da qual deriva o seu nome (do latim *sapone* = sabão). Em soluções aquosas há a formação de uma espuma persistente e abundante, a qual é estável à ação de ácidos minerais diluídos (diferente dos sabões comuns). As saponinas podem ser classificadas de acordo com o núcleo fundamental da aglicona (esteroidal ou triterpênica) ou, ainda, pelo seu caráter ácido, básico ou neutro. No reino vegetal apresentam uma distribuição diferenciada; as saponinas esteroidais neutras são encontradas quase que exclusivamente em monocotiledôneas, as esteroidais básicas ou alcaloídicas, especialmente no gênero *Solanum* e as triterpênicas, são predominantes em dicotiledôneas (SCHENKEL et al., 2004)³.

O comportamento anfifílico das saponinas e a capacidade de formar complexos com esteróides, proteínas e fosfolipídios de membrana determinam um número variado de propriedades biológicas para essas substâncias, destacando-se a ação sobre membranas celulares, em que há alteração da permeabilidade ou sua destruição. Relacionadas com essa ação sobre membranas, estão à atividade hemolítica, ictiotóxica e molusquicidas; relatam-se também ação espermaticida, anti-helmíntica, hipocolesterolemiantes, anti-inflamatória e anti-gripal (SCHENKEL et al., 2004). Johnson et al. (1986) e Cheeke (1996) descrevem a formação de complexos entre o colesterol das membranas celulares da mucosa intestinal e as saponinas resultando em esfoliação, com perda de função e redução da área de absorção.

No caso da patogenia envolvida nos casos de fotossensibilização acredita-se que os cristais oriundos do metabolismo e precipitação das saponinas resultem em obstrução física do fluxo biliar e lesão funcional dos hepatócitos pelo acúmulo de filioeritrina, de metabólitos

³ No vegetal, a detecção de saponinas pode ser feita através de reações com ácidos minerais, aldeídos aromáticos ou sais de metais por diminuição da tensão superficial e/ou ação hemolítica. O teste de ação superficial é realizado com o extrato aquoso obtido a partir do decocto do vegetal; após a agitação energética do extrato filtrado em tubo de ensaio, há formação de espuma que não desaparece com a adição de um ácido mineral diluído, o que indica a presença de saponinas. O isolamento de saponinas, bem como suas elucidações estruturais podem ser difíceis, principalmente pela dificuldade na determinação das ligações interglicosídicas. Com a evolução de técnicas cromatográficas e espectroscópicas foi possível ampliar os conhecimentos sobre a química e as propriedades biológicas, tanto que, atualmente, são utilizadas como adjuvantes em formulações, componentes ativos em drogas vegetais ou como matéria-prima para a síntese de esteróides (SCHENKEL et al., 2004).

das saponinas ou de algum composto presente nas plantas. Outra possibilidade é que possa haver uma ação de colestase específica, similar ao que ocorre na intoxicação por lantadene A (BRIDGES et al., 1987; SMITH & MILES, 1993; CRUZ et al., 2000). Um dos prováveis mecanismos moleculares que também podem estar envolvidos na intoxicação por saponinas está relacionado a peroxidação lipídica (ZHANG et al., 2001 apud GOMAR et al., 2005).

Especula-se que compostos existentes na *B. decumbens* resultem na formação de metabólitos tóxicos após o metabolismo ruminal. Prova disto, pode ser evidenciada nos experimentos de Salam-Abdullah (1987) e Noordin et al. (1989). A administração de conteúdo ruminal de ovinos intoxicados a ratos causou um aumento marcado do fígado e necrose de hepatócitos (SALAM-ABDULLAH, 1987). Em 1989, Noordin e colaboradores realizaram um experimento como objetivo de comparar os efeitos da ingestão direta de *B. decumbens* e da infusão de líquido ruminal obtido de ovinos intoxicados pela planta e concluíram que há disfunções renais e hepáticas naqueles bovinos que receberam a infusão de líquido ruminal dos ovinos intoxicados, os quais desenvolveram alterações nos valores de AST, BSP, BUN e creatinina, enquanto que aqueles que ingeriram a forragem diretamente não apresentaram essas alterações. A princípio concluíram que a *B. decumbens* não é tóxica para bovinos (pois os animais que a ingeriam não apresentaram alterações clínicas ou bioquímicas), porém, também levantaram a possibilidade de haver algum componente tóxico presente apenas no líquido ruminal.

Experimentos realizados com plantas que contêm saponinas esteroidais como *Yucca schidigera* (FLÅØYEN et al., 2002), *Costus speciosus* (MEAGHER et al., 2001) e *N. ossifragum* (FLÅØYEN et al., 2001), identificaram três zonas distintas de atividade metabólica no trato gastrointestinal. Após a ingestão, há hidrólise e redução no rúmen, originando saponinas livres (tigogenina, esmilagenina, esmilagenona e epismilagenina); parte destas sofre epimerização a C-3 dis episapogeninas e são absorvidas no jejuno. O duodeno, jejuno e íleo formam uma zona de absorção e secreção. As saponinas absorvidas na região duodenal são transportadas através da veia porta ao fígado e as saponinas livres sofrem conjugação glicoronídea; no ceco e cólon ocorrem novas epimerizações (MEAGHER et al., 2001). Após o metabolismo ruminal há formação de cristais biliares (SMITH & MILES, 1993; MEAGHER et al., 1996), que se acumulam em células hepáticas e ductos biliares (MILES et al., 1993, 1994a). A metabolização das saponinas, em especial, a diosgenina e a yamogenina, consiste na conversão em sais insolúveis de β -D-glicuronídeos (episarsapogenina ou epismilagenina) (LAJIS et al., 1993; MILES et al., 1993; SMITH & MILES, 1993; MILES et al., 1994a; WILKINS et al., 1994; MEAGHER et al., 1996); na presença de cálcio ocorrem precipitação e formação de cristais biliares característicos (SMITH & MILES, 1993; MEAGHER et al., 1996). Somente saponinas derivadas de 5beta-espirostanóis (diosgenina, epidiosgenina, yamogenina, epiyamogenina, esmilagenina, epismilagenina, sarsapogenina e episarsapogenina) têm propriedades litogênicas, pois quando metabolizadas por ovinos, são transformadas em epismilagenina ou episarsapogenina β -D-glicuronídeos. Essas transformações ocorrem no rúmen, com exceção da conjugação com o ácido glicurônico, que provavelmente ocorre no fígado (KELLERMAN et al., 2005).

Nas plantas as saponinas podem ser identificadas e/ou quantificadas por métodos biológicos, em que nem sempre encontram-se resultados exatos, e espectrofotométricos, que incluem a cromatografia em camada delgada (CCD), a cromatografia gasosa (CG) e a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE ou HPLC, em inglês). A CCD em fase normal ou reversa proporciona excelente método qualitativo. A CLAE em colunas de fase reversa constitui a melhor e mais utilizada técnica para determinação de saponinas e/ou sapogeninas (OLESZEK, 2002 apud BRUM, 2006).

Saponinas esteroidais e sapogeninas capazes de induzir a fotossensibilização hepatógena foram identificadas e/ou isoladas de *B. decumbens* (SALAM-ABDULLAH, 1992; SMITH & MILES, 1993; LAJIS et al., 1993; MEAGHEAR et al., 1996; CRUZ et al., 2000; PIRES et al., 2002; HARAGUCHI et al., 2003), *B. brizantha* (BRUM et al., 2007), *Panicum* spp (BRIDGES et al., 1987; PATAMALAI et al., 1990; LANCASTER et al., 1991; HOLLAND et al., 1991), *Tribulus terrestris* (KELLERMAN & COETZER, 1985; MILES et al., 1993; TALAPA et al., 1994), *Agave lecheguilla* (CAMP et al., 1988), *Nartheccium ossifragum* (MILES et al., 1993), *Nolina texana* (LANCASTER et al., 1991) e *E. gummiferum* (CARVALHO, 1981). A protodioscina, uma saponina esteroidal similar a dicotomina, descrita por Munday et al. (1993) como responsável por surto de fotossensibilização hepatógena em ovinos na Nova Zelândia foi isolada no Brasil em pasto de braquiária (HARAGUCHI et al., 2003).

Comum a todas estas plantas está a natureza esporádica da intoxicação, a dificuldade de reprodução experimental dos sintomas e a toxidez inconsistente (FLÅØYEN & FRØSLIE, 1997). Alguns casos foram observados em período de estiagem (LEMOS et al., 1998). Após fortes geadas ou chuvas verificaram-se que o aparecimento de novos casos cessou (LEMOS et al. 1996). Uma explicação para a natureza esporádica de surtos de fotossensibilização hepatógena associada à presença de cristais biliares seria devido a variações individuais da micro-flora intestinal (MEAGHER et al., 2001), a qual poderia interferir significativamente no metabolismo das saponinas, assim como tem sido observado em humanos no metabolismo de fitoestrógenos (ROWLAND et al., 1999). A seguir, são apresentadas as elucidações estruturais das principais saponinas e sapogeninas implicadas nestes casos de fotossensibilização (Figuras 8 a 17).

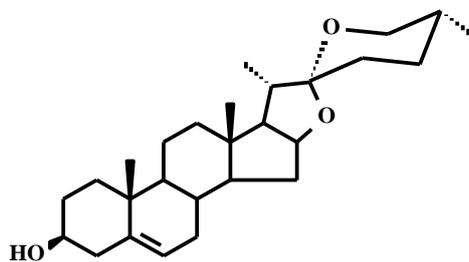


Figura 8. Diosgenina

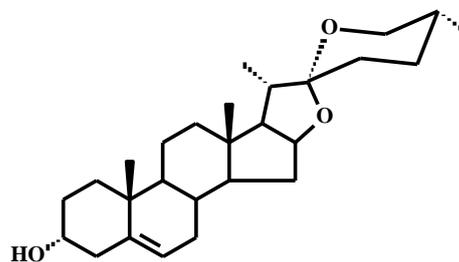


Figura 9. Episdiosgenina

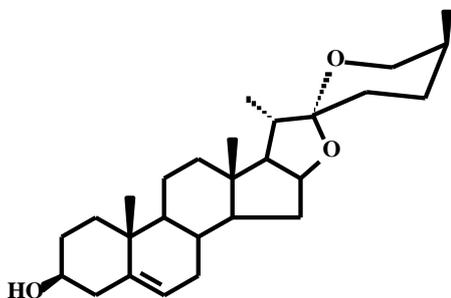


Figura 10. Yamogenina

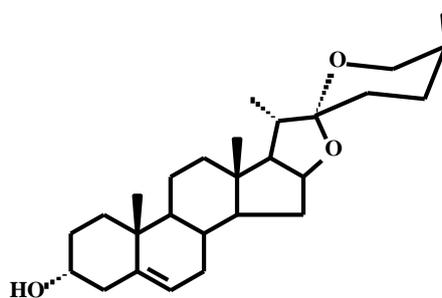


Figura 11. Epiyamogenina

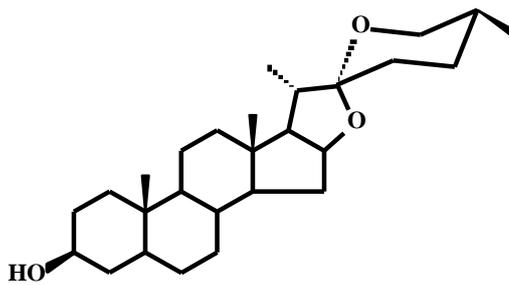


Figura 12. Esmilagenina

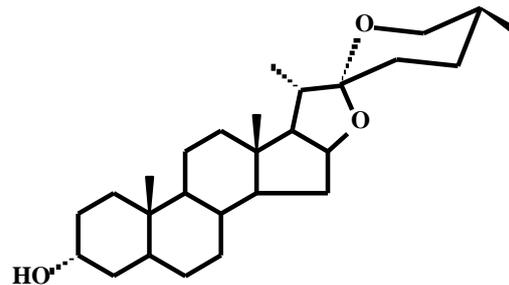


Figura 13. Epismilagenina

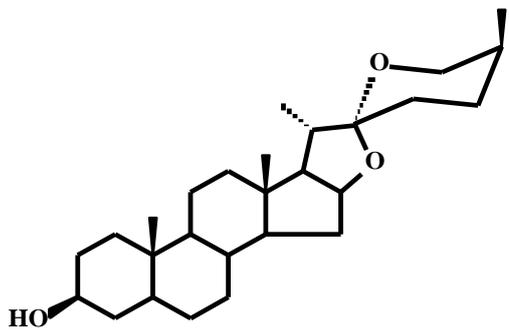


Figura 14. Sarsasapogenina

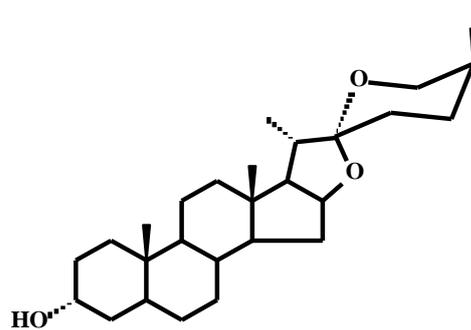


Figura 15. Episarsasapogenina

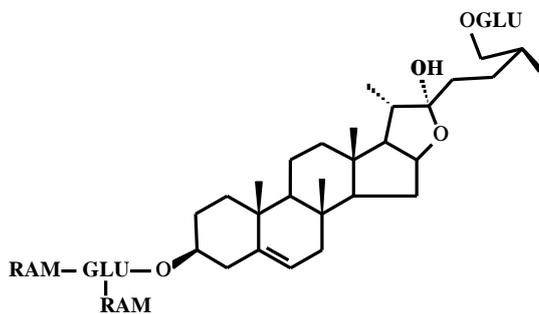


Figura 16. Protodioscina

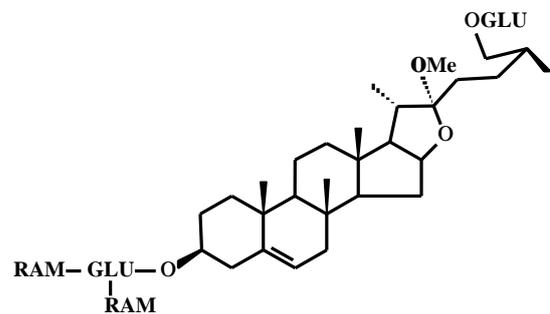


Figura 17. Metilprotodioscina

D. Esporidesmina

P. chartarum foi descrito em 1874, por Berkeley, mas somente em 1958, Thorton & Percival constataram seus efeitos, em função de uma toxina hepatógena existente nos esporos, a esporidesmina, uma epipolitiadioxipiperazina hepatotóxica, que sob certas condições, induz à fotossensibilização (MARASAS & KELLERMAN, 1978). A esporidesmina purificada tem sido utilizada em alguns experimentos no intuito de elucidar a patogênese e os possíveis métodos de controle do eczema facial.

Técnicas de cultivo de *P. chartarum* e de produção de micotoxinas, bem como métodos de análise de esporidesmina são fornecidos por Menna et al. (1978) e White et al. (1978). A cultura do fungo é feita através do tratamento das amostras com solução comercial de hipoclorito de sódio a 2% de cloro livre residual, durante dois minutos, e lavagem por três vezes em água esterilizada, sendo realizada transferência asséptica para placas de Petri esterilizadas, com 150 mm de diâmetro, com o meio de cultura. Incuba-se as placas a 28°C durante sete dias. A análise microscópica basea-se na descrição macromorfológica das

colônias em meios Czapek, BDA, extrato de malte, Saboraud, usados de acordo com as exigências nutricionais de cada grupo de fungos. A observação microscópica é realizada pela descrição micromorfológica das estruturas, utilizando-se, quando necessária, a técnica de cultura em lâmina (RIDDELL, 1950 apud MENDONÇA et al., 2008).

Revisões dos aspectos químicos da esporidesmina foram feitas por Temperini & Barros (1977), White et al. (1978) e Mortimer & Ronaldson (1983). O isolamento da esporidesmina foi reportado por Syngé & White (1959, 1960). A esporidesmina A é a principal micotoxina produzida por *P. chartarum*; pequenas quantidades de esporidesmina B, C, D, E, F, G e H, também produzidas pelo fungo, são de menor importância na ocorrência da doença.

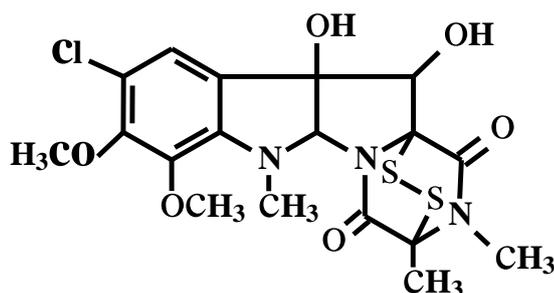


Figura 18. Estrutura química da esporidesmina

Após a ingestão, a esporidesmina é rapidamente absorvida e concentra-se na bile de forma não conjugada (BLACKSHAW, 1978), dentro de 10 minutos. Também pode ser detectada na urina e no soro; na bile, a atividade citotóxica foi 100 vezes maior do que no soro e 10 vezes maior do que na urina (TEMPERINI & BARROS, 1977).

Sugere-se que a esporidesmina exerça efeito hepatotóxico por induzir a formação de radicais livres (MUNDAY, 1982), os quais promovem a lipoperoxidação de membranas celulares, originando novos produtos citotóxicos como o malondialdeído (KAPUS & SIES, 1981). Assim, ocorre o desenvolvimento de uma colangite obstrutiva necrotizante (MORTIMER & TAYLOR, 1962; MORTIMER, 1963) e, conseqüentemente, fotossensibilização por acúmulo de filoeitrina no sangue e nos tecidos (MORTIMER & RONALDSON, 1983; MORRIS et al., 1995).

Estudos de Gallagher (1964) demonstraram que repetidas aplicações tópicas de esporidesmina podem resultar em lesões eczematosas, independentes da radiação solar, sugerindo que haja o desenvolvimento de uma dermatite por hipersensibilidade a micotoxina. Uma outra possibilidade já considerada foi a absorção cutânea da esporidesmina, uma vez que algumas regiões corporais atingidas permanecem grande parte do dia em contato direto com a pastagem (FAGLIARI et al., 1993c). Alguns autores acreditam que a esporidesmina, quando presente, poderia exacerbar a fotossensibilização causada por saponinas, como nos casos de intoxicação por *B. decumbens*, *P. dichotomiflorum* e *T. terrestris* (SMITH & MILES, 1993; MILES et al., 1994a).

2.3.2. Plantas fotossensibilizantes que causam lesões parenquimatosas

A. *Lantana* sp

Pertencentes à família Verbenaceae, nativa da América Central e África, *Lantana* spp (Figuras 19a, b) são plantas cosmopolitas, arbustivas e ornamentais (DAY et al., 2003). Algumas das mais importantes espécies de *Lantana* são *L. indica*, *L. crenulata*, *L. trifolia*, *L. lilacina*, *L. involucrata* e *L. sellowiance* (SHARMA et al., 1981). Há mais de 50 espécies do gênero *Lantana*; porém a literatura sobre a toxidez das plantas desse gênero se refere, sobretudo, a *Lantana camara* L. e suas variedades. Existem muitas variedades de *L. camara*; elas variam na cor das flores, no habitat e numa série de características morfológicas (HARLEY, 1973), inclusive na toxidez (SEAWRIGHT, 1963).

Acredita-se que a maioria das espécies do gênero é originária das partes tropical e subtropical do Continente Americano e que teriam sido levadas, como plantas ornamentais, para outros países com climas semelhantes, onde se difundiram (SEAWRIGHT, 1963, 1965b; ALUJA, 1971). Assim, em muitos países, a lantana tornou-se uma importante planta invasora e cobriu extensas áreas, prejudicando a exploração de pastagens. Este fato, deve-se especialmente, ao efeito alelopático exercido sobre as outras plantas e pela facilidade de disseminação das suas sementes, o que contribui para a predominância desta planta em diversos ecossistemas (SHARMA et al., 2007).

Na Austrália, a planta encontrou ambiente tão favorável que é uma das plantas invasoras e tóxicas mais importantes, responsável por milhares de mortes bovinas por ano, além de ser uma importante também como planta invasora; nesse continente (SEAWRIGHT, 1965b; HARLEY, 1973). Na África do Sul, a intoxicação por *L. camara* é a segunda hepatotoxicidade mais importante de bovinos; além desta planta, outras duas espécies da mesma família, *Lippia rehmannii* e *L. pretoriensis* causam fotossensibilização em bovinos e ovinos (KELLERMAN et al., 2005).

No Brasil, *Lantana* spp são conhecidas pelos nomes populares de "chumbinho", "camará", "cambará", "bem-me-quer" e "mal-me-quer" e encontradas desde a Amazônia até o Rio Grande do Sul, em agrupamentos maiores ou menores, invadindo áreas de pastagens nativas ou cultivadas, mas não dominando a vegetação como no caso da Austrália (TOKARNIA et al., 2000).



(a)



(b)

Figuras 19a, b. *Lantana* spp

Fontes: (a) disponível em www.mountmorgan.com/lantana.html; (b) arquivo pessoal

Princípio tóxico e patogenicia

O desenvolvimento de colestase intrahepática, causada pelos lantadenos, em geral está acompanhado por dilatação biliar, perda de microvilosidades e alterações na atividade enzimática e composição da membrana canalicular (SEAWRIGHT, 1965c; SIMON & ARIAS, 1972, 1973; PHILLIPS et al., 1983; TRAUNER et al., 1998).

A toxicidade da lantana relacionada ao desenvolvimento de fotossensibilização deve-se sobretudo a presença de ácidos triterpênicos pentacíclicos, porém a presença de porfirina também foi incriminada como a causa fototóxica em casos reportados em ovinos e caprinos (TOWERS, 1984).

Além dos efeitos tóxicos, já bem conhecidos na medicina veterinária, os lantadenos e outros triterpenóides pentacíclicos, assim como esteróides e flavonóides presentes em diversas partes da planta têm mostrado inúmeras propriedades terapêuticas, como atividades antibacterianas e anti-inflamatórias e contra o vírus Epstein-Barr, AIDS, células tumorais (LI, 1993; FUJIOKA, 1994; PENGSUPARP et al., 1994; BEGUM et al., 2008).

Condições em que ocorre a intoxicação

Em geral, são necessários vários fatores para que ocorra a intoxicação natural por *Lantana* spp. Os animais devem estar com fome, ser transferidos de pasto ou região e na pastagem deve haver uma variedade tóxica da lantana e em quantidade suficiente. Normalmente, a intoxicação ocorre durante um curto período de ingestão (FLÅØYEN & FRØSLIE, 1997; SHARMA et al., 2007).

Quanto à variação de toxidez, a maior influência está relacionada ao fator genético e, em menor grau, com a procedência da planta (SEAWRIGHT, 1965a). Um estudo realizado em diversas regiões e áreas do Brasil demonstrou que não é possível estabelecer uma correlação entre a cor das inflorescências das lantanas e sua toxidez, confirmando a constatação feita na Austrália, de que o potencial tóxico não está necessariamente relacionado com a cor das flores (BRITO et al., 2004).

Espécies sensíveis

Sob condições naturais, a intoxicação por *Lantana* spp tem sido descrita em bovinos, tanto no Brasil (TOKARNIA et al., 1984; RIET-CORREA et al., 1984), como em outros países (BROOKS, 1961; SEAWRIGHT, 1963; HALL, 1964; ALUJA, 1970; SEAWRIGHT & ALLEN, 1972; FURIE et al., 1987).

Na Austrália, os bovinos têm sido mais afetados do que outras espécies animais (PASS, 1986), mas demonstrou-se, através de experimentos, que bovinos e ovinos têm a mesma sensibilidade à intoxicação por lantana (BRITO & TOKARNIA, 1995). Apesar considerarem que a espécie equina não seja susceptível (PASS, 1991; FLÅØYEN & FRØSLIE, 1997), em 1994, Morton reportou a toxidez da lantana também nesta espécie. A resistência dos machos (ratos) tem sido atribuída a presença de testosterona (PASS et al., 1985).

A intoxicação por *Lantana* spp tem sido reproduzida, no Brasil, em bovinos (SILVA & COUTO, 1971; TOKARNIA et al., 1984, 1999; RIET-CORREA et al., 1984), ovinos (BRITO & TOKARNIA, 1995), búfalos (LÁU, 1990) e coelhos (BRITO, 1995). Em outros países a intoxicação experimental foi realizada em bovinos, búfalos, ovinos, caprinos, coelhos e cobaias; uma revisão destas intoxicações pode ser encontrada na publicação de Sharma e colaboradores (2007).

Quadro clínico

O curso da doença e a severidade dos sinais dependem da quantidade de toxina ingerida (SHARMA et al., 1988). Os sintomas apresentam-se bastante uniformes. Iniciam-se por diminuição do apetite e dos movimentos ruminais (em quantidade e intensidade – que pode ser atribuída a colestase), focinho seco e fezes ressequidas (KELLERMAN et al., 2005). Logo depois observam-se sinais de fotossensibilização e em seguida, icterícia, urina de coloração amarelo-ouro a amarelo-escura.

Após exposição solar, os animais mostram grande inquietação (balanço e sacolejo da cabeça, escoiceio no abdômen e para trás, lambedura das partes do corpo afetadas pela fotodermatite) e procuram por sombra. As lesões de fotossensibilização ocorrem nas partes despigmentadas do corpo e são caracterizadas por congestão, edema, aparecimento de exsudato na superfície das áreas afetadas, seguidas por formação de fendas e mumificação da pele. Outros sintomas também podem ser observados, e consistem em andar lerdo, apatia, decúbito esternal, sialorreia, ranger de dentes e alterações neurológicas (TOKARNIA et al., 2000).

Achados macroscópicos

Os achados de necropsia mais comumente relatados são de icterícia generalizada, conteúdo gastrintestinal ressecado e nefrose (FLÅØYEN & FRØSLIE, 1997; KELLERMAN et al., 2005). Em alguns casos, também se observa leve edema subcutâneo, presença de úlceras na face ventral da língua, gengiva e na mucosa do abomaso, vesícula biliar distendida, de parede espessada e com deposição de material fibrinoso (TOKARNIA et al., 1999). Observam-se fígado aumentado de volume, friável e com coloração amarela-alaranjada ou esverdeada (SEAWRIGHT & ALLEN, 1972), vesícula biliar com grande quantidade de bile e com marcado edema da parede, córtex dos rins de coloração marron-escura levemente esverdeada (RIET-CORREA et al., 1984; TOKARNIA et al., 1984, 1999; BRITO & TOKARNIA, 1995).

Achados histopatológicos

Ao exame histológico observam-se lesões de natureza hepatotóxicas e colestáticas (SHARMA et al., 2007), nomeadamente, graus variáveis de tumefação e vacuolização difusa de hepatócitos, necrose coagulativa individual ou de pequenos grupos de hepatócitos, proliferação de fibroblastos, ductos biliares e células inflamatórias nos espaços porta, e bilestase ductal e capilar (FLÅØYEN & FRØSLIE, 1997; KELLERMAN et al., 2005). Ainda tem-se observado células sinciciais, grande quantidade de inclusões intracitoplasmáticas eosinofílicas, homogêneas (corpúsculos de Councilman), distribuídos irregularmente pelo parênquima, além de áreas de necrose delimitadas por uma reação granulomatosa na parede da vesícula biliar (TOKARNIA et al., 1999). Nos rins, as lesões são de carácter degenerativo e necrótico (KELLERMAN et al., 2005) e é possível observar nos espaços de Bowmann e na luz dos túbulos uriníferos, precipitados protéicos sob forma de esferas e detritos nucleares (TOKARNIA et al., 1999).

Tratamento e profilaxia

Considerando que no conteúdo ruminal de animais intoxicados há grande quantidade de toxinas, que continuam sendo absorvidas durante, pelo menos uma semana, recomenda-se realizar a ruminotomia, com a substituição do conteúdo ruminal do animal doente por de um

sadio (RIET-CORREA et al., 2001); além disso, deve-se proceder à retirada dos animais das áreas infestadas com esta planta e a administração de carvão ativado (KELLERMAN et al., 2005), na concentração de 2,5 kg diluídos em 20 litros de solução eletrolítica para bovinos e de 0,5 g em 4 litros para ovinos (PASS & STEWART, 1984; MCSWEENEY, 1988); a administração de carvão ativado com uma grande quantidade de solução eletrolítica é importante para estimular a motilidade ruminal e re-hidratação (PASS, 1986). Injeções de dextrose, vitaminas do complexo B e extrato hepático (belamyl) podem facilitar a recuperação dos animais (ALI et al., 1996). Ressalta-se que, a tentativa de eliminação dos lantadenos através de purgativos e estimulantes do intestino, como era antigamente recomendada, tem-se demonstrado insuficiente (TOKARNIA et al., 2000).

Outras terapias, como por exemplo, o uso de microrganismos capazes de degradar a toxina no rúmex (JONES & MEGARRITY, 1986; GREGG, 1995) e vacinações com princípios tóxicos da planta (STEWART et al., 1988; PASS & STEWART, 1992) têm produzido algum efeito protetor em bovinos e ovinos. Métodos de controle biológicos, mecânicos e químicos têm sido recomendados para eliminar a presença das lantanas nas pastagens, porém devem ser empregados de forma integrada e de acordo com a situação local (KELLERMAN et al., 2005). De qualquer forma, é importante evitar a inserção de animais famintos em pastos que contenham a planta (RIET-CORREA et al., 2001).

B. *Enterolobium gummiferum*

Árvore da família Leguminosae Mimosoideae, *E. gummiferum* (= *Pithecolobium gummiferum* Mart., *Enterolobium ellipticum* Benth.), conhecida popularmente por “angico-de-minas”, “orelha-de-negro”, “favela-branca”, “sene” (LORENZI, 2002), “orelha-de-onça” ou “vinhático-do-campo” (Figuras 20), é observada em “pastos de campo” (cerrado) nos Estados de Minas Gerais, São Paulo, Goiás (TOKARNIA et al., 2000), Pernambuco, Tocantins e Rio Grande do Sul (RIET-CORREA et al., 2001). No entanto, foi responsabilizada por apenas um surto de fotossensibilização em bovinos ocorrido no Estado de Minas Gerais, Brasil (DEUTSCH et al., 1965).



Figura 20. *E. gummiferum*

(a) Fonte: Tokarnia et al., 2000

Princípio tóxico e patogenia

Do extrato metanólico das favas de *E.gummiferum* foi isolada uma saponina, que após hidrólise ácida fornece uma sapogenina, identificada como ácido 21-cinamoilmacaerínico (CARVALHO, 1981).

Condições em que ocorre a intoxicação

Entre os meses de julho a setembro, época que coincide com o período de escassez de pasto, as favas amadurecem e caem ao solo, favorecendo sua ingestão pelos bovinos (TOKARNIA et al., 2000). A ingestão de partes mais baixas da planta e de galhos derrubados pelo vento ou podas também podem resultar em intoxicação (RIET-CORREA et al., 2001).

Espécies sensíveis

Sob condições naturais e experimentais, a intoxicação foi observada em bovinos (DEUTSCH et al., 1965).

Quadro clínico-patológico

Na intoxicação experimental, os sintomas relacionados foram de diminuição de apetite, diarreia passageira e fotossensibilização, observada entre o 3^o e o 21^o dia após a ingestão de favas de *E. gummiferum*. Icterícia generalizada e ligeiro aumento de volume do fígado foram descritos na necropsia do único animal intoxicado experimentalmente (o qual não apresentou sinais de fotossensibilização); as alterações histopatológicas foram leve tumefação difusa do parênquima hepático e necrose de pequenos grupos de hepatócitos (DEUTSCH et al., 1965).

Profilaxia

Recomenda-se arrancar a árvore, caso não sejam em grande número; convém lembrar que a brotação também é tóxica e, portanto, a poda não é medida profilática eficaz (DEUTSCH et al., 1965).

C. Myoporum laetum

Arbusto ou pequena árvore pertencente à família Myoporaceae, conhecida pelos nomes populares de “transparente” ou “cerca - viva” (Figuras 21a, b, c), no território brasileiro esta planta é encontrada no Sul do Rio Grande do Sul (TOKARNIA et al., 2000).

Existem cerca de 30 espécies de *Myoporum*, mas na América do Sul, a intoxicação não parece ser muito comum; tem sido reportada na Argentina (ODRIOZOLA et al., 1987), no Uruguai e no Brasil (MÉNDEZ, 1993). As espécies que causam lesão hepática em ruminantes incluem *M. laetum*, *M. deserti*, *M. tetrandum* e *M. tetrandum affinis* (RADOSTITS et al., 2000).



(a)



(b)



(c)

Figuras 21a, b, c. *M. laetum*

Fontes: (a) disponível em <http://www.teara.govt.nz/>; (b) imagem cedida pelo Prof. Carlos Hubinger Tokarnia; (c) disponível em <http://msnucleus.org/>

Princípio tóxico e patogenia

Os compostos tóxicos desta planta são óleos essenciais furanosesquiterpenóides (FST), dos quais o mais conhecido é o ngaione. Os FST concentram-se principalmente nas folhas e nos frutos (SEAWRIGHT et al., 1978) e em concentrações variadas, dependendo da espécie e variedade de *Myoporum* sp (ALLEN & SEAWRIGHT, 1973).

Raposo et al. (2003) acreditam que as imagens negativas de cristais, observadas nos casos de intoxicação experimental, possam ser atribuídas, à presença de sapogeninas no *Myoporum* sp e estejam relacionadas com a patogenia da fotossensibilização devido às semelhanças com os casos envolvendo plantas que contêm saponinas. No entanto, não há comprovação da presença de saponinas em *M. laetum*.

Condições em que ocorre a intoxicação

A ingestão pode ocorrer pelo consumo das folhas que estão ao alcance dos animais, após a queda ou poda de galhos e árvores e em situações de fome (JERRET & CHINNOCK, 1983; ODRIOZOLA et al., 1987; MÉNDEZ et al., 1993).

Espécies sensíveis

No Brasil, a intoxicação foi relatada apenas em ovinos, no entanto em outros países há relatos de intoxicação em bovinos, ovinos, equinos e suínos (SEAWRIGHT et al., 1978; MÉNDEZ, 1993).

Bovinos têm demonstrado menor sensibilidade aos efeitos de *M. laetum* do que os ovinos. Esse fato provavelmente está associado a uma menor atividade das enzimas microssomais hepáticas nesta espécie (ALLEN et al., 1978; RAPOSO et al., 1998b, 2003).

Quadro clínico-patológico

Os sinais clínicos caracterizaram-se por depressão, diminuição dos movimentos ruminais, fezes ressequidas, tenesmo, ranger de dentes, dispneia e lesões típicas de fotossensibilização (RAPOSO et al., 2003). Outros sinais possíveis, observados em casos de intoxicação experimental, foram de anorexia, icterícia, salivação, corrimento ocular, ataxia, inquietação, taquicardia e dor abdominal (RAPOSO et al., 1998a,b).

Entre as alterações macroscópicas foram constatadas petéquias e edema de tecido subcutâneo, ascite, edema de mesentério, icterícia, fígado com lobulação evidente e aspecto de noz-moscada e vesícula biliar com parede edematosa e hemorrágica (RAPOSO et al., 1998a,b).

A severidade e o padrão das lesões hepáticas dependem da interação de vários fatores como dieta, estado nutricional, administração concomitante de drogas, quantidade de planta ingerida e atividade das enzimas microssomais hepáticas (ALLEN et al., 1978; SEAWRIGHT et al., 1978; KELLY, 1993), além da espécie e o sexo dos animais envolvidos (FORD & RIVERA, 1978). Algumas situações, como no jejum, pode haver diminuição na concentração das enzimas na região centrolobular, devido ao catabolismo protéico, e, conseqüentemente, há desintoxicação incompleta e maior acúmulo de metabólitos tóxicos (KELLY, 1993).

As lesões microscópicas podem ser caracterizadas por vacuolização dos hepatócitos que evoluem para necrose hepática, às vezes, hemorrágica (ALLEN et al. 1978; JERRETT & CHINNOCK 1983; RAPOSO et al., 1998a) e proliferação de ductos biliares (JERRETT & CHINNOCK 1983, ODRIOZOLA et al. 1987). Estudos ultra-estruturais revelaram a existência de hiperplasia do retículo endoplasmático liso, tumefação de hepatócitos, degranulação e vesiculação do retículo endoplasmático rugoso, presença de cristais aciculares, retenção biliar, tumefação de mitocôndrias e várias outras alterações degenerativas (RAPOSO et al., 2003).

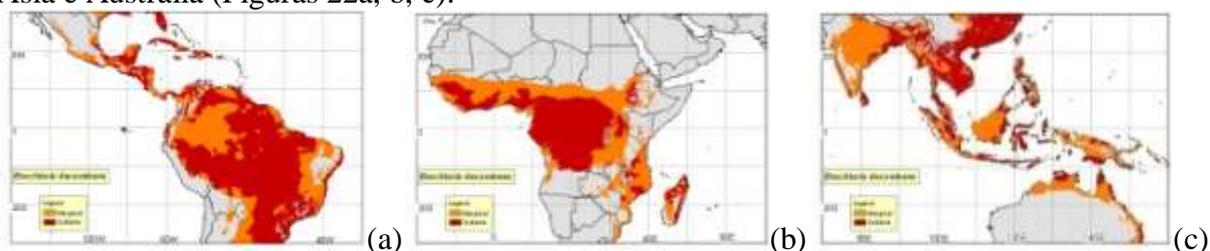
Tratamento e profilaxia

Os animais devem receber o tratamento recomendado a qualquer doença fotossensibilizante. O consumo da planta deve ser evitado, seja através do isolamento das áreas em que existe a planta ou pelo corte dos galhos mais baixos das árvores (TOKARNIA et al., 2000).

2.3.3. Intoxicação por *Brachiaria* spp

Generalidades

Os capins do gênero *Brachiaria* (Família Gramineae, Tribo Paniceae), conhecidos pelo nome popular de braquiárias, provavelmente são originários da África Equatorial (GHISI, 1991). Há cerca de 100 espécies de *Brachiaria* (ASSIS et al., 2003), as quais têm distribuição marcadamente tropical, sendo importantes forrageiras na América do Sul, África, Ásia e Austrália (Figuras 22a, b, c).



Figuras 22a, b, c. Distribuição mundial de *B. decumbens*.
(a) América Central e do Sul; (b) África; (c) Ásia e Oceania.

Fonte: <http://www.tropicalforages.info>

No Brasil, levantamentos efetuados indicaram a ocorrência de 16 espécies (SENDULSKY, 1977), a seguir relacionadas (Quadro 2). As gramíneas do gênero *Brachiaria* são largamente utilizadas em pastagens na América Tropical; são os capins mais plantados no país, utilizados nas fases de cria, recria e engorda dos animais. Adaptam-se às mais variadas condições de solo e clima, ocupando espaço cada vez maior em todo o território brasileiro, por proporcionar produções satisfatórias de forragem em solos com baixa e média fertilidade (SOARES FILHO, 1994). Desde que sejam bem manejadas, as braquiárias apresentam alta produção de matéria seca e eficiência na cobertura do solo (GHISI, 1991).

Quadro 2. Espécies de *Brachiaria* existentes no Brasil.

Espécies nativas	Espécies introduzidas no Brasil, provavelmente há dezenas de anos, sendo consideradas como nativas	Espécies introduzidas mais recentemente no Brasil
<i>B. adspersa</i> (Trin) Parodi	<i>B. extensa</i> Chase	<i>B. decumbens</i> - IPEAN
<i>B. fasciculata</i> (Se) Parodi	<i>B. purpurascens</i> (Henr. Blumea)	<i>B. decumbens</i> - australiana
<i>B. mollis</i> (Sw) Parodi	<i>B. plantaginea</i> (Link) Hitch	<i>B. brizantha</i> (Hochst) Stapf
<i>B. reptans</i> (L) Gardner & Hubbard		<i>B. humidicola</i> (Rendel) Schuwickerdt
<i>B. venezuelae</i> (Hack) Heur		<i>B. ruziziensis</i> Germain & Evrard
		<i>B. dictyoneura</i> (Fig & De Mot) Stapf
		<i>B. radicans</i> Napper
		<i>B. vittata</i> Stapf

Os principais caracteres que identificam o gênero *Brachiaria* são as espiguetas ovaladas a oblongas, inseridas em racemos unilaterais, com a primeira gluma voltada em direção à ráquis (RENVOIZE et al., 1998) (Figuras 23-26). Serão descritas a seguir, as principais características sobre as espécies mais importantes de *Brachiaria* (Quadro 3).

Quadro 3. Características das espécies mais importantes de *Brachiaria*.

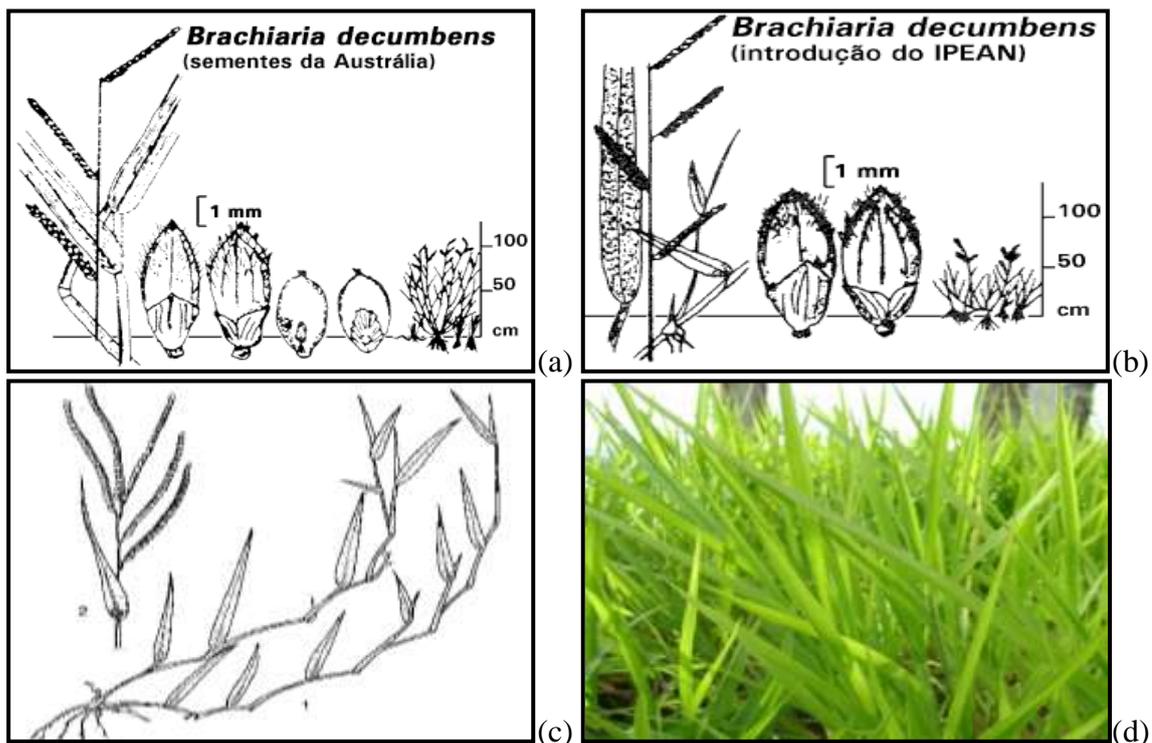
Descrições	<i>B. decumbens</i> cv. Basilisk	<i>B. brizantha</i> cv. Marandu	<i>B. humidicola</i>
Nome comum	Brachiarinha, decumbens	Brachiarão, brizanthão	Quicuiu da Amazônia
Origem	África	África Tropical e do Sul	Leste e sudeste da África Tropical, em especial de zonas com altas precipitações
Características	Altamente aclimatada, sobretudo nos cerrados. É uma planta agressiva e colabora para conter a erosão. Boa digestibilidade e palatabilidade	Apresenta porte grande e adapta-se bem em solos de média fertilidade. Boa digestibilidade e palatabilidade	Adaptou-se muito bem no Brasil, desde o nível do mar até 1.800 m de altitude, com precipitações de 700 a 4.000 mm por ano, principalmente em solos encharcados. Boa digestibilidade e palatabilidade
Plantio	Estação das chuvas, após tombação e gradagem. Planta-se em linhas de 30 a 50 cm ou então a lanço, numa profundidade máxima de 2 cm, sendo necessárias de 10 a 12 Kg de sementes por ha	Estação das chuvas. De ciclo curto e perene, pode ser plantada em linhas de 50 cm de distância ou na técnica de lanço, a uma profundidade máxima de 2 cm	Estação das chuvas, após tombação e gradagem, em linhas de 30 a 50 cm ou então a lanço, numa profundidade de 2 cm, sendo preciso de 10 a 12 Kg de sementes por ha. É necessária compactação após o plantio
Fertilidade do solo exigida	Média a baixa	Média a alta	Baixa a média
Hábito de crescimento	Cresce na forma decumbente	Cresce na forma de touceira	Crescimento estolonífero, com grande número de gemas rente ao solo, o que explica sua tolerância a manejo baixo e intensivo, suportando altas cargas animais, apresenta cobertura densa e é agressiva
Ciclo vegetativo	Perene	Perene	Perene
Porte	Baixo (aproximadamente 1,0 m)	Até 1,5m	Até 1 m
Consociação	Arachis, guandu, calopogônio, kudzu	Arachis, soja perene, calopogônio	Puerária, calopogônio, arachis, desmodium
Utilização	Boa de pastoreio, com alta resistência ao pisoteio e produção de feno; permite os primeiros pastejos aos 90 dias, é excelente para cria, recria e engorda	Pastoreio de bovinos e produção de feno. É excelente para desmama, cria, recria e engorda. Suporta de 2 a 3 cabeças por ha; permite os primeiros pastejos já aos 90 dias após o plantio e para retornar o pastejo, preservar o mínimo de 50 cm de porte	Própria de pastoreio; primeiros pastejos em 120 a 150 dias após o plantio
Resistência a áreas úmidas	Baixa	Baixa	Alta
Resistência a cigarrinha	Baixa	Alta	Sim
Produção de forragem	10 a 15 ton. MS/ha/ano ou 35-45 ton. massa verde/ha/ano	18 ton. MS/ha/ano ou 50 ton. massa verde/ha/ano	10 ton. MS/ha/ano ou 35 ton. massa verde/ha/ano
Proteína bruta na MS	7 a 9 %.	10 %	3 a 6%

Fonte: Crispim & Branco (2002)



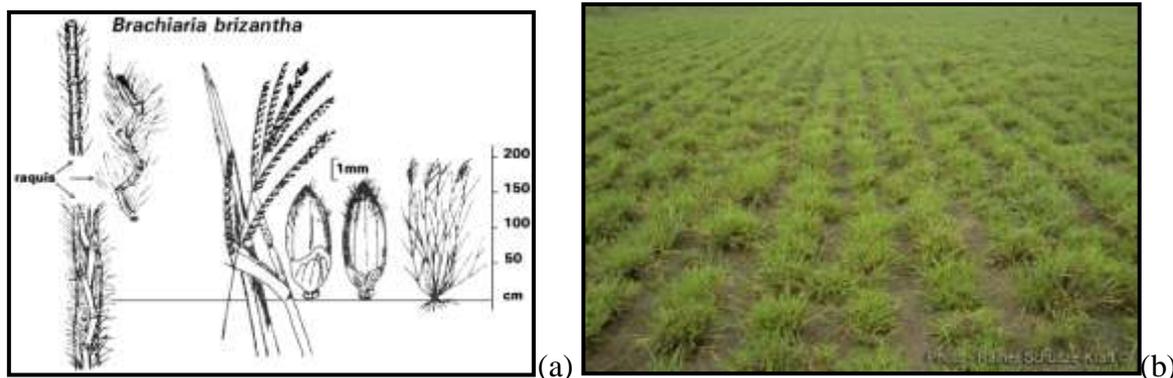
Figuras 23a, b, c. Principais espécies de *Brachiaria*.

(a) *B. brizantha*, (b) *B. decumbens*, (c) *B. humidicola*, (d) *B. ruziziensis*. Fonte: <http://ss.jircas.affrc.go.jp>



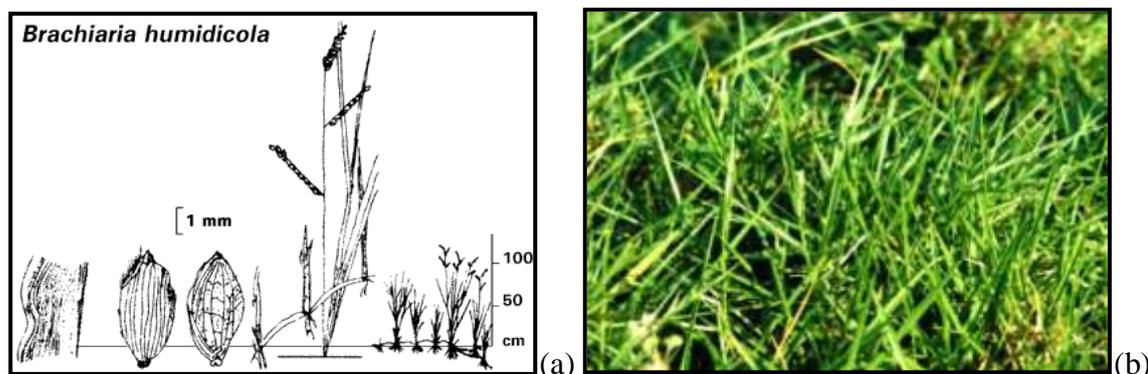
Figuras 24a, b, c. *B. decumbens*.

(a) Características morfológicas de *B. decumbens*, sementes australiana. Fonte: www.cnpqc.embrapa.br; (b) Características morfológicas de *B. decumbens*, IPEAN. Fonte: www.cnpqc.embrapa.br; (c) Esquema de *B. decumbens* cv. Basilisk. Fonte: <http://www.tropicalforages.info>; (d) *B. decumbens*, Seropédica, RJ. 2006. Fonte: arquivo pessoal



Figuras 25a, b. *B. brizantha*.

(a) Características morfológicas de *B. brizantha*. Fonte: www.cnpqc.embrapa.br; (b) *B. brizantha* cv. Marandu. Fonte: http://www.tropicalforages.info/key/Forages/Media/Html/Brachiaria_brizantha.htm



Figuras 26a, b. *B. humidicola*.

Fonte: (a) Características morfológicas de *B. humidicola*. Fonte: www.cnpqc.embrapa.br; (b) *B. humidicola*, Seropédica, RJ. 2006. Fonte: arquivo pessoal

Introdução das braquiárias e sua importância no Brasil

Somente cinco acessos pertencentes a três espécies de *Brachiaria* (*B. brizantha*, *B. decumbens* e *B. humidicola*) deram origem aos 20 cultivares liberados em diversos países da América tropical, entre eles: Brasil, Cuba, México, Venezuela, Costa Rica, Colômbia, Panamá e Equador (KELLER-GREIN et al., 1998 apud ASSIS et al., 2003). Como consequência desse fato, a base genética dos materiais cultivados de braquiária é extremamente estreita e os conhecimentos adquiridos sobre o gênero estão baseados em poucos genótipos (ASSIS et al., 2003).

No Brasil, como forrageira as braquiárias são conhecidas desde a década de 1950 (ALCANTARA, 1986). Alguns consideram que elas teriam entrado no Brasil juntamente com os escravos, pois serviam de colchão nos navios negreiros (GHISI, 1991). A reportagem do Globo Rural, de setembro de 1997, intitulada “Braquiária em lua-de-mel”, em um dos trechos relata:

“*Decumbens* foi a nossa primeira braquiária ‘moderna’. Chegou nos anos 50, mas se difundiu mesmo entre 65 e 75, quando aportavam navios carregados unicamente com sementes dessa espécie vindos da Austrália. Porque sua flor parece com um sinal de estrada de ferro, a *decumbens* que veio para o Brasil (cultivar basilisk) é chamada em inglês de *signal grass* (capim sinal). Entre nós ganhou o nome de ‘gramínea milagreira’ ao permitir

que, no chapadão onde só dava calango e carrapicho, se pudesse formar pastagens homogêneas⁴, uniformes e densas como ninguém antes poderia imaginar para o cerrado”.

Até meados da década de 60, a pecuária no Brasil era baseada em pastagens nativas ou formadas com gramíneas africanas que se naturalizaram no país, como o caso dos capins colômbio (*Panicum maximum*), jaraguá (*Hyparrhenia rufa*) e gordura (*Melinis minutiflora*). No início dos anos 70, programas estratégicos para pecuária de corte e de leite, estabelecidos pelo governo brasileiro para as regiões do Cerrado e da Amazônia, criaram uma grande demanda por forrageiras adaptadas às ofertas ambientais dessas regiões (ANDRADE et al., 2004). Serrão & Simão Neto (1971) relataram que no início, a propagação de *Brachiaria decumbens* (*B. decumbens* Stapf), introduzida pelo IPEAN (Instituto de Pesquisas e Experimentação Agropecuárias do Norte, Belém, pertencente ao Ministério da Agricultura), em 1952, se fazia através de mudas (estolhos). A partir de 1972, a *B. decumbens* tornou-se a forragem mais comum nas pastagens, em especial nas regiões de cerrado brasileiro, pois deu-se início a utilização de cultivares comerciais australianos, cujo plantio se fazia através de sementes de alto poder germinativo (NOBRE & ANDRADE, 1976). Além disso, esta nova variedade mostrou excelente adaptação às condições climáticas e edáficas brasileiras. Com o sucesso dessas tentativas, rapidamente o Brasil se tornou auto-suficiente, principalmente na produção de sementes de *B. decumbens*. Atualmente, nosso país é o maior produtor de sementes de forrageiras tropicais do mundo e a quantidade de sementes comercializada está ao redor de 100.000 toneladas/ano, com um valor bruto estimado em US\$ 100 milhões. Da mesma forma, é também o maior exportador de sementes de forrageiras tropicais, com um volume aproximado de 5 mil toneladas/ano, em especial, para suprir os mercados da América do Sul e Central. Assim, em aproximadamente três décadas, o Brasil passou da condição de maior importador à de maior exportador de sementes de forrageiras no mundo. Possivelmente, nas cadeias produtivas de carne e leite, o segmento de sementes de forrageiras tropicais foi um dos que alcançaram maior eficiência técnica e, conseqüentemente, maior sucesso (ANDRADE et al., 2004).

O cultivo dessas gramíneas também permitiu que a taxa de lotação animal nas pastagens passasse de cerca de 0,3 para 1,0 cabeças/ha em um curto período, o que obviamente, resultou no aumento de áreas plantadas até atingir os níveis atuais. Estima-se que, no Brasil, dos 180 milhões de ha ocupados por pastagens, aquelas cultivadas respondam por 105 milhões de ha³ (MARTHA JÚNIOR & CORSI, 2001). A maior parte é constituída com espécies do gênero *Brachiaria*, principalmente *B. brizantha*, *B. decumbens* e *B. humidicola* (ANDRADE et al., 2004). Em 2003, Ferraz estimou que são cultivados cerca de 60 milhões de ha de *B. brizantha*, 25 milhões de ha de *B. decumbens* e 10 milhões de ha de *B. humidicola* e outras, totalizando 95 milhões de ha em pastos ocupados com braquiárias. Somente no cerrado há cerca de 51 milhões de ha de *Brachiaria*, sendo 30 milhões de *B. brizantha*, 15 milhões de *B. decumbens* e 6 milhões de *B. humidicola* (MACEDO, 2005).

Apesar de apresentarem características importantíssimas que favoreceram a implantação e difusão das gramíneas do gênero *Brachiaria* em muitos países tropicais, o risco de ataque de cigarrinhas e de ocorrência da fotossensibilização hepatógena, dois sérios

⁴ “Do ponto de vista agrônomo, a apoximia é outra vantagem da *decumbens*: os pastos são sempre homogêneos, densos, igualados, como se estivessem sempre cuidados. A planta apomítica mantém o chamado “vigor híbrido”. Do lado genético, é uma desvantagem: na medida em que não pode ter filhos, a *decumbens* não dá origem a cruzamentos e, assim, não há diversidade genética, para a emergência de se defender de uma praga, doença ou o que for”.

inconvenientes dessa forrageira⁵, são fatores que tem ocasionado perdas importantes (VIEIRA, 1997).

Em geral, a *B. decumbens* tem sido a forragem mais incriminada nos casos de fotossensibilização (NUNES, 1976; SALAM-ABDULLAH et al., 1989; LEMOS et al., 1996; DRIEMEIER et al., 1997; LEMOS et al., 1997a, DRIEMEIER et al., 1998; CRUZ et al., 2000; LEMOS & BRUM, 2001; RIET-CORREA et al., 2002; SEITZ et al., 2001; DRIEMEIER et al., 2002; LAUFER-AMORIM et al., 2003; GOMAR et al., 2005; BRUM et al., 2007), também há casos de intoxicação secundários a ingestão de *B. humidicola* (TOKARNIA & LANGENEGGER, 1983; LÁU & SINGH, 1985; LÁU, 1990; NUNES et al., 1990; SCHENK et al., 1991, LEMOS et al., 1996; BARBOSA et al., 2006), *B. brizantha* (SCHENK & SCHENK, 1983; LEMOS et al., 1997a; DRIEMEIER et al., 1998; FIORAVANTI et al., 2003; TORRES & COELHO, 2003; GOMAR et al., 2005) e *B. ruziziensis* (DÖBEREINER, 1985).

Princípio tóxico e patogenia

Foram confirmados efeitos hepatotóxicos decorrentes da ingestão de *B. decumbens* (CHIN et al., 1979 apud LAJIS et al., 1993; SALAM-ABDULLAH et al., 1987; NOORDIN et al., 1989). Algumas das possibilidades levantadas sobre o mecanismo do desenvolvimento das lesões referem-se à formação de cristais (MILES, 1993; SMITH & MILES, 1993), a lesão em células parenquimatosas por acúmulo de metabólitos tóxicos (BRIDGES et al., 1987; SMITH & MILES, 1993) ou por peroxidação lipídica (ZHANG et al., 2001).

Diversos estudos químicos sobre *Brachiaria* spp foram realizados e vários compostos (saponinas e sapogeninas) foram isolados de gramíneas (SALAM-ABDULLAH, 1992; SMITH & MILES, 1993; LAJIS et al., 1993; MEAGHEAR et al., 1996; CRUZ et al., 2000; PIRES et al., 2002; SIQUEIRA-SOUZA et al., 2002; BRUM et al., 2007, 2009), dos conteúdos ruminal (SALAM-ABDULLAH, 1992; SMITH & MILES, 1993; LAJIS et al., 1993; MEAGHEAR et al., 1996; CRUZ et al., 2000, 2001) e biliar e de cristais biliares (CAMP et al., 1988; HOLLAND et al., 1991; MILES et al., 1993, 1994a,b; CRUZ et al., 2000) de animais mantidos em pastagens de *B. decumbens*.

No Brasil, através da realização de métodos químicos e espectroscópicos, como RMN (Ressonância Magnética Nuclear), HMBC (“Heteronuclear MultipleBond Coherence”) e HMQC (“Heteronuclear MultipleQuantum Coherence”), foram demonstradas saponinas obtidas de partes aéreas de *B. decumbens*, algumas das quais, já haviam sido implicadas em casos de fotossensibilização por outras plantas (CRUZ et al., 2001; PIRES et al., 2002). Porém, em uma análise semiquantitativa de amostras de *B. decumbens* provenientes do Estado de Mato Grosso do Sul, através de espectroscopia utilizando o reagente de Ehrlich foi detectada a presença de protodioscina, uma saponina esteroidal furostânica, até então não descrita ou apontada como agente de importância nos casos de intoxicação por *Brachiaria*, mas que segundo os autores, poderiam ser as principais responsáveis pela fotossensibilização (BRUM et al., 2007).

⁵ “Termos no Brasil, como temos, milhões de hectares monocultivados de *decumbens*, é um ‘suspense genético’ e ecológico, diz a agrônoma Cacilda Borges do Valle, a primeira ‘doutora em braquiária’. Além desse suspense genético, a *decumbens* foi aos poucos deixando aparecer seus inconvenientes, basicamente três: a) é sensível à cigarrinha; b) guarda em si um componente tóxico que pode provocar, especialmente em bezerros desmamados, fotossensibilização; c) ela sementeia várias vezes por ano, desreguladamente, o que atrapalha a colheita da semente e torna trabalhosa sua substituição por outra cultura” (Reportagem do Globo Rural, Setembro de 1997).

Condições em que ocorre a intoxicação

A intoxicação por *Brachiaria* sp ocorre esporadicamente, porém ainda não se chegou à conclusão de quais são as razões responsáveis pelo aparecimento da doença (LEMOS et al. 1996, 1998) e qual é a quantidade de forragem que precisa ser ingerida para provocá-la.

No Brasil, surtos de fotossensibilização em pastos de *Brachiaria* spp foram observados nos meses de maio e junho (LEMOS et al., 1998), de julho e agosto (NUNES, 1976; SCHENK et al., 1991; LEMOS et al., 1996) e em outubro (LEMOS et al., 1997b). Na Nigéria, Opatina (1985) observou casos de intoxicação em caprinos e ovinos, entre os meses de dezembro de 1981 e abril de 1982, associados à ingestão de *B. decumbens* cv. Basilisk, importada da Austrália e estabelecida em junho de 1981. Graydon et al. (1991) descrevem dois surtos de fotossensibilização e icterícia em ovinos, que pastejavam *B. decumbens*, durante a estação seca no oeste de Java (West Java, Indonésia) nos anos de 1983 e 1990.

À comparação dos teores de saponinas entre pastagens incriminadas de causarem fotossensibilização e de pastos conhecidos como inócuos verificaram-se porcentagens de 0,03% a 1,09% em *Brachiaria* e de 0,02% a 0,17% em *Andropogon* (MOREIRA et al., 2007a). Já em relação aos teores de protodioscina existentes em pastagens constituídas por braquiárias acusadas ou não como responsáveis pela ocorrência de fotossensibilização, observaram variações entre 2,36% a 1,63%, respectivamente (BRUM et al., 2007). Amostras de *B. decumbens* de regiões brasileiras onde observaram-se surtos de fotossensibilização em bovinos apresentaram 57 mg/kg de diosgenina e 47 mg/kg de yamogenina (MEAGHER et al., 1996).

Wilkins et al. (1994) ao compararem amostras de *B. decumbens*, jovens e maduras, observaram uma diferença significativa no teor de diosgenina e yamogenina, com variações entre 140 e 210 mg/kg e de 28 e 38 mg/kg, respectivamente (MEAGHER et al., 1996). Diferente situação foi observada no Brasil, onde foram detectados maiores teores de protodioscina nas partes aéreas de *B. brizantha* e *B. decumbens* durante a fase de amadurecimento das sementes, ou seja, nas plantas maduras (BRUM et al., 2009).

Recentemente, associam-se os surtos de fotossensibilização ao aumento da pluviosidade e o consumo de pastos em início de brotação (LEMOS et al., 1996, 1997b; FIORAVANTI et al., 2003), fatores estes que resultam em teores mais elevados de saponinas nas pastagens (WILKINS et al., 1994; MEAGHER et al., 1996; SOUZA et al., 2006; BRUM et al., 2007; MOREIRA et al., 2007a). No trabalho de Moreira e colaboradores (2007a), os maiores níveis de saponinas corresponderam aos períodos de maiores precipitação pluviométrica, umidade relativa do ar e temperaturas. Também podem favorecer o desenvolvimento da fotossensibilização, fatores como o primeiro contato com a planta, a ocorrência recente de queimadas ou secas prolongadas e a introdução de bovinos em pastos vedados por longos períodos (RIET-CORREA et al., 2001).

As constatações quanto às variações dos teores de saponinas em relação a pluviosidade, vem de encontro com algumas observações a campo. Em épocas de ocorrência de intoxicação por *Brachiaria* sp no Brasil, tem-se observado pastagens em início de brotação, por ocasião das primeiras chuvas (LEMOS et al., 1996, 1997b; FIORAVANTI et al., 2003).

Também tem sido sugerido que a esporidesmina, quando presente, poderia exacerbar ou ser um fator predisponente para a fotossensibilização causada por *B. decumbens*, argumento também utilizado para as outras causas de fotossensibilização em que há o aparecimento de cristais birrefringentes no fígado (SMITH & MILES, 1993; MILES et al. 1994a; KELLERMAN et al., 2005). No Brasil, em pastagens de *Brachiaria* e *Andropogon* contendo protodioscina, a contagem de esporos chegou até a 50.000 esporos/g de capim, com

maior média no número de esporos em *Brachiaria* na época da seca; neste experimento nenhum animal apresentou fotossensibilização (MOREIRA et al., 2007a).

Outros pesquisadores ainda levantaram a hipótese de que possa haver o envolvimento de outros fungos, desempenhando um papel tão importante quanto aos fatores ligados a planta e ao ambiente, responsáveis pela natureza esporádica da toxicidade da *Brachiaria* spp (GRAYDON et al., 1991).

Espécies sensíveis

Sob condições naturais

No Brasil, sob condições naturais, as seguintes espécies animais são susceptíveis à intoxicação por *Brachiaria* spp: **bovina** (NUNES, 1976; LEMOS et al., 1997a, b; DRIEMEIER et al, 1998; LEMOS & BRUM, 2001; RIET-CORREA et al., 2001, 2002; COSTA et al., 2003; LAUFER-AMORIM et al., 2003; GOMAR et al., 2005), **ovina** (LEMOS et al., 1996, 1997a; SEITZ et al., 2001; BRUM et al., 2007), **caprina** (LEMOS et al., 1997a, 1998), **bubalina** (TOKARNIA & PEIXOTO, 1983; LÁU, 1990; FAGLIARI et al., 2000a; BARBOSA et al., 2005) e **equina** (NUNES et al., 1990; SCHENK et al., 1991; BARBOSA et al., 2006). Em outros países, as espécies envolvidas são: **ovina** (OPASINA, 1985; ZAMRI - SAAD et al., 1987; SALAM-ABDULLAH et al., 1988, 1989; GRAYDON et al., 1991), **bovina** (HUTTON, 1975; NOORDIN et al., 1989) e **caprina** (OPASINA, 1985; MANZI et al., 1985).

Quanto à susceptibilidade entre as espécies, os ovinos têm se mostrado mais sensíveis do que os bovinos (OPASINA, 1985; GRAYDON et al., 1991; BRUM et al., 2007). Lemos e colaboradores (1998) verificaram maior sensibilidade dos caprinos em relação aos ovinos, pelo menos em uma pastagem de *B. decumbens*, na qual os animais co-existiam. Barbosa (2008) considera os búfalos menos sensíveis aos efeitos das saponinas esteroidais contidas em *Brachiaria* spp que os bovinos; em dez anos de atividade na Região Amazônica, esse colega verificou apenas um surto de fotossensibilização em búfalos, que pastejavam em braquiária (*B. humidicola*).

Sob condições experimentais

Os animais intoxicados experimentalmente receberam soluções e extratos através de infusões ou em muitos casos, permaneceram em pastos exclusivos de *B. decumbens*. Estes estudos foram realizados em ovinos (SALAM-ABDULLAH et al., 1987; DRIEMEIER et al., 1997; CRUZ et al., 1999, 2000, 2001; DRIEMEIER et al., 2002), bovinos (NOORDIN et al., 1989; TORRES & COELHO, 2001) e camundongos (SALAM-ABDULLAH et al., 1992; NOBRE & SANTOS, 1986).

Faixa etária

A intoxicação por *Brachiaria* têm sido observada principalmente nos animais mais jovens. Bovinos de até três anos representam a faixa etária mais atingida (NUNES, 1976; LEMOS et al., 1997b; LEMOS & BRUM, 2001; RIET-CORREA et al., 2001; TORRES & COELHO, 2001). Animais adultos também são susceptíveis (DRIEMEIER et al., 1998) e a idade máxima relatada foi quatro anos (GOMAR et al., 2005). O maior número de caprinos e ovinos em que se observam a fotossensibilização apresentam uma variação de idade entre 3 a 15 meses (OPASINA, 1985; LEMOS et al., 1998); no entanto animais mais velhos, entre 2 e 4 anos, também adoeceram (SALAM-ABDULLAH et al., 1989;. SEITZ et al., 2001).

Quadro clínico-patológico

No Brasil, alterações clínico-patológicas que ocorrem em pastagens de *Brachiaria* spp são semelhantes as observadas em outros países (OPASINA, 1985; SALAM-ABDULLAH et al., 1989; GRAYDON et al., 1991).

Em geral, há elevações nos níveis séricos de algumas enzimas e constituintes sanguíneos (Quadros 4 e 5) indicativas de alterações hepáticas. Em animais com sinais clínicos podem ser observadas alterações mais significativas; em experimentos realizados com diversos ovinos por exemplo, verificou-se o aumento da GGT somente no animal com fotossensibilização, embora todos tenham desenvolvido lesões hepáticas (CRUZ et al., 2001).

Em animais com lesões clínico e/ou patológicas de fotossensibilização observaram-se elevação da atividade da AST (LEMOS et al., 1996, 1998; BRUM et al., 2007; MOREIRA et al., 2007c), ALP (SEITZ et al., 2001), GGT (LEMOS et al., 1996, 1998; SEITZ et al., 2001; BRUM et al., 2007; MOREIRA et al., 2007c) e dos níveis de bilirrubina (SEITZ et al., 2001; BRUM et al., 2007; MOREIRA et al., 2007c) e de colesterol (SEITZ et al., 2001).

É importante lembrar que animais sadios mantidos em pastos de *Brachiaria* sp também podem apresentar alterações em exames laboratoriais (CRUZ et al., 2001; MOREIRA et al., 2007a).

Taxas de morbidade e mortalidade

Na revisão realizada por Baber (1989) são apresentados numerosos relatos de casos de fotossensibilização na África, na América do Sul e na Ásia. As taxas de morbidade chegaram a 100% e mortalidade a 41% em ovelhas em pastos de *Brachiaria*.

No Brasil, nos relatos em que foi possível estabelecer as taxas de incidência e mortalidade, verificou-se baixos índices e variações. Em bovinos, a taxa de morbidade observada em alguns surtos variou desde 0,4% (4/1000) (RIET-CORREA et al., 2002), 4,3 % (70/1600) (LEMOS et al., 1997) até 10% (NUNES, 1976); e a taxa de mortalidade, foi de 1,8% (30/1600) (LEMOS et al., 1997).

Em ovinos, a incidência variou entre 2,5% (1/40) a 41,6% (50/120) (LEMOS et al., 1996), em outros casos foi de 5% (3/60) (SEITZ et al., 2001) a 28,6% (8/28) (BRUM et al., 2007); e a taxa de mortalidade ficou entre 25% (30/120) (LEMOS et al., 1996) e 75% (BRUM et al., 2007).

Em equinos, nos diversos casos apresentados por Barbosa et al. (2006) observou-se que em média são afetados 45% dos animais, variando de 20 a 100%.

Quadro 4. Variações enzimáticas e sanguíneas detectadas em exames laboratoriais de animais mantidos em pastos de *Brachiaria* sp, sem sinais clínicos de fotossensibilização.

Espécie	GGT (UI/L)	AST (UI/L)	Bb total (mg/dl)	Bb direta (mg/dl)	Colesterol (mg/dl)	Ureia (mg/dl)	Creatinina (mg/dl)	Referência
Ovinos	48-218	42-240	0,4-2,2	0,1-1,0	49-103	-	-	BRUM et al., 2007
Bovinos	16,85 ± 3,49	68,77 ± 14,84	S/A	S/A	119,68	26,70	1,58	MOREIRA et al., 2007c
Equinos	26,69 ± 22,14	-	1,26 ± 0,39	0,86 ± 0,33	-	-	-	BARBOSA et al., 2006

Quadro 5. Variações enzimáticas e sanguíneas detectadas em exames laboratoriais de animais mantidos em pastos de *Brachiaria* sp e com sinais clínicos de fotossensibilização.

Espécie	GGT (UI/L)	ALT/TGP (UI/L)	AST (UI/L)	Bb total (mg/dl)	Bb direta (mg/dl)	Referência
Ovinos	119 23,3- 127,2 224-271	40 -	- 26,6- 54,4 148-300	14,5 - 3,19-6,33	7,8 - 1,75-2,26	SEITZ et al., 2001 LEMOS et al., 1996 BRUM et al., 2007
Caprinos	109-241; 206-212	-	162-220; 159-197,3	-	-	LEMOS et al., 1998
Equinos	199,81 ± 129,30	-	-	1,77 ± 0,66	1,29 ± 0,54	BARBOSA et al., 2006

Valores de referência:

a) para ovinos: Bb total (0,1 – 0,4); Bb direta (0 – 0,27); ALT/TGP (5 - 17); GGT(35 - 55); AST (60-210); Colesterol (52-76)

b) para caprinos: GGT (20-56); ALT (24-83); AST (43-132); Bb total (0-0,1)c)para bovinos: GGT (6,1-17,4); ALT (14-38); AST (20-34); Bb total (0,01-0,47); Bb direta (0,04-0,44); Bb indireta (0,03)

d) para equinos: ALT (152-294); GGT (4,3 – 13,4); Bb total (1-2); Bb direta (0 – 0,4); Bb indireta (0,2 – 2)

Sinais clínicos

Os sinais clínicos são similares a outros quadros clínicos que cursam com fotossensibilização, e após a exposição solar aparecem as lesões cutâneas. Manifestações típicas ocorrem em animais que, em geral, apresentam um estado nutricional regular (LEMOS et al., 1997b)., . Além das lesões cutâneas observam-se anorexia (NUNES, 1976; SEITZ et al., 2001; BRUM et al., 2007), emagrecimento progressivo (RIET-CORREA et al., 2001, 2002), desidratação, apatia (SEITZ et al., 2001), depressão (BRUM et al., 2007), icterícia (NUNES, 1976; LEMOS & BRUM, 2001), edemas (LEMOS & BRUM, 2001), micção frequente, urina diminuída de volume, turva e espumosa (NUNES, 1976) ou escura (LEMOS & PURISCO, 2002), tremor da cabeça, procura por sombra (CRUZ et al., 2001), conjuntivite, cegueira e alterações neurológicas (LEMOS& BRUM, 2001; SEITZ et al., 2001).

Bovinos e ovinos - Para que se iniciem os sinais, o período pode variar entre 10 (LEMOS et al., 1997), 40 (TORRES & COELHO, 2001), 50 (BRUM et al., 2007), 77, 89 e 150 dias (DRIEMEIER et al., 1997; CRUZ et al., 1999, 2001; DRIEMEIER et al., 2002) ou mesmo até 5 meses (SCHENK et al., 1991) após o início de pastejo. Cruz et al. (2001) reproduziram, após 3 a 18 dias, lesões hepáticas em ovinos através da administração oral de extratos de *B. decumbens*.

A sintomatologia observada em bovinos e ovinos com fotossensibilização é, em parte, semelhante e as manifestações podem ser cíclicas, apresentando diminuição progressiva da intensidade durante a noite (CRUZ et al., 2001).

Os sinais clínicos típicos da fotossensibilização incluem, inicialmente, prurido (base da cauda, axilas, face medial dos membros posteriores, região costal e ventral) e transudação plasmática (NUNES, 1976). Em casos mais brandos, só há leve avermelhamento e descamação da pele. As alterações concentram-se nas partes brancas e nas partes mais finas da pele, como na porção posterior das coxas, na face e no úbere; animais com pelagem escura são bem mais resistentes (RADOSTITS et al., 2000). Mais tarde, há edema da cabeça e/ou dos membros (NUNES, 1976; LEMOS et al., 1996, 1998; CRUZ et al., 1999, 2000; CRUZ, 2001), alopecia e dermatite nas orelhas, face e/ou das partes mais sensíveis/expostas (OPASINA, 1985; SALAM-ABDULLAH et al., 1989; CRUZ et al., 1999, 2000, 2001; CRUZ, 2001; BRUM et al., 2007), secreção ocular e nasal amarelada (LEMOS et al., 1998; BRUM et al., 2007). Há espessamento e desprendimento da pele (face, flanco e períneo) (GRAYDON et al., 1991; LEMOS et al., 1997b; CRUZ et al., 2000), em alguns casos chegando até a exposição muscular (NUNES, 1976) e formação de crostas na região dos olhos, focinho e orelhas (LEMOS et al., 1996). Ocasionalmente, a língua pode estar ulcerada na sua face ventral e as fêmeas prenhes podem abortar (RIET-CORREA et al., 2001). Em bovinos, o edema subcutâneo, quando presente, se faz mais marcado na barbeta e região esternal, enquanto em ovinos geralmente restringe-se à cabeça. Há variáveis graus de icterícia e bilirrubinúria (GRAYDON et al., 1991; LEMOS & BRUM, 2001; LEMOS & PURISCO, 2002) .

Alguns animais podem apresentar diminuição ou parada dos movimentos ruminais e fezes ressequidas, ficam deitados por longos períodos, emitem gemidos e outros sinais de dor; quando em pé, mostram-se inquietos (RIET-CORREA et al., 2001). Riet-Correa e colaboradores (2002) acreditam que a má absorção decorrente de inflamação granulomatosa intestinal seja a causa do emagrecimento progressivo observado em alguns animais. As alterações digestivas também têm sido associadas às modificações na motilidade e pH do retículo-rúmex (SALAM-ABDULLAH et al., 1988) e no crescimento e atividade dos microrganismos ruminais (SALAM-ABDULLAH et al., 1992).

Sinais neurológicos descritos em animais mantidos em pastos de *B. decumbens* foram de incoordenação, pressão da cabeça contra a parede, movimentos em círculos, olhar para as

estrelas, depressão e coma (SALAM-ABDULLAH et al., 1989). Em outros relatos, os animais apresentaram dificuldade locomotora (LEMOS & BRUM, 2001) e “tiques nervosos” (SEITZ et al., 2001).

Caprinos – Os caprinos desenvolvem quadro semelhante ao dos ovinos. A evolução clínica pode ser de três a cinco dias (PEIXOTO & BRITO, 2006).

Equinos - Em equinos que ingeriram *B. humidicola*, as lesões foram observadas nas partes com pelagem branca, geralmente no chanfro, narinas, pálpebras e nas extremidades dos membros (SCHENK et al., 1991; BARBOSA et al., 2006). A pele desses locais, de início, torna-se avermelhada, depois há exsudação de um líquido citrino que coagula e forma crostas. Nos casos mais graves, as lesões afetam também áreas mais pigmentadas na região da garupa, do pescoço e das narinas. Há necrose e desprendimento das partes superficiais da pele. Parte dos animais evidencia ulceração na borda da pálpebra e na conjuntiva, por vezes com opacidade de córnea. Próximo aos cascos, junto a muralha, observa-se uma coloração intensamente vermelha e uma separação (fenda) entre a pele e a camada córnea do casco. Nos casos menos acentuados, com curso clínico de muitos meses, há um progressivo espessamento da pele nas partes afetadas das extremidades (presumivelmente por fibrose da derme e dificuldade de drenagem linfática), que se mostram rugosas e com perda de pelos. Pelo aparecimento de pequenos ferimentos, a pele pode ter aspecto úmido e superfície ulcerada, e irregular pela proliferação de tecido de granulação (BARBOSA et al., 2006). Em equinos, a fotossensibilização cursa, em geral, com emagrecimento acentuado e evolue para a morte (SCHENK et al., 1991; BARBOSA et al., 2006).

Búfalos - Dermatite exsudativa e necrótica, principalmente nos membros posteriores, na região glútea e na cabeça foi observada em 10 búfalos em pastos de *B. decumbens* (FAGLIARI et al., 2000a). Em um surto, evidenciou-se necrose em toda a pele do dorso dos animais com exposição da derme (BARBOSA, 2005); em outro, verificou-se apenas descamação, embora a icterícia fosse evidente e tenha ocorrido o óbito (TOKARNIA & LANGENEGGER, 1983).

Achados macroscópicos

À necropsia de bovinos e ovinos mantidos em pastagens de *Brachiaria* spp no Brasil, as alterações observadas foram de lesões cutâneas de fotodermatite, icterícia (LEMOS et al., 1998; CRUZ et al., 2000; RIET-CORREA et al., 2001), edema subcutâneo (RIET-CORREA et al., 2001; SALA et al., 2005), fígado aumentado de volume ou um pouco mais firme (LEMOS et al., 1998; RIET-CORREA et al., 2001; GOMAR et al., 2005), com coloração amarelada a amarelo-cobre intensa (DRIEMEIER et al., 1998; LEMOS et al., 1998; RIET-CORREA et al., 2002; GOMAR et al., 2005) ou escurecida (SEITZ et al., 2001). Acentuação do padrão lobular e presença de áreas hemorrágicas puntiformes (LEMOS et al., 1996; RIET-CORREA et al., 2001; SEITZ et al., 2001) e pontos esbranquiçados sob a cápsula e na superfície de corte (LEMOS et al., 1996; CRUZ, 2001, CRUZ et al., 2001; DRIEMEIER et al., 2002; GOMAR et al., 2005) podem ser evidenciados. Vesícula biliar distendida (LEMOS et al., 1998; RIET-CORREA et al., 2001; GOMAR et al., 2005) e edemaciada (LEMOS et al., 1998; RIET-CORREA et al., 2001) com bile espessa e viscosa (LEMOS & PURISCO, 2002).

Em búfalos verificou-se icterícia generalizada e fígado de coloração amarelo-ocre (TOKARNIA & LANGENEGGER, 1983). Em equinos, os achados de necropsia mais significativos foram icterícia acentuada (SCHENK et al., 1991; BARBOSA et al., 2006) e a

coloração da superfície de corte do fígado, a qual apresentava-se esverdeada, sobretudo após fixação (BARBOSA et al., 2006).

Os linfonodos hepáticos e mesentéricos podem não apresentar alterações de tamanho ou alterações externas, mas na superfície de corte podem ser observadas inúmeras estriações paralelas de cor branca semelhantes a giz, dispostas em forma radiada paralela à cortical em direção à medular. Alguns linfonodos podem apresentar, na região medular, pequenos nódulos brancos semelhantes aos da região cortical, e que se projetam levemente na superfície de corte (DRIEMEIER et al., 1998). Nódulos esbranquiçados multifocais, distribuídos aleatoriamente, por vezes, circundados por halos avermelhados foram observados nos linfonodos mesentéricos e hepáticos (DRIEMEIER et al., 1998; CRUZ et al., 2000, 2001; DRIEMEIER et al., 2002; RIET-CORREA et al., 2002; GOMAR et al., 2005), alguns medindo 2-5 mm (RIET-CORREA et al., 2002) e no fígado (DRIEMEIER et al., 1998; CRUZ et al., 2000, 2001; DRIEMEIER et al., 2002).

Os rins apresentam-se escurecidos (LEMOS & PURISCO, 2002) e com edema na pélvis; a urina, de cor amarela escura. Há hemorragias no pericárdio, no endocárdio e na mucosa dos intestinos delgado e grosso. As fezes podem estar duras e recobertas por sangue coagulado no reto (RIET-CORREA et al., 2001).

Achados histopatológicos

As lesões histopatológicas podem apresentar-se mais acentuadas em animais com manifestação clínica de fotossensibilização (DRIEMEIER et al., 2002).

Na pele de animais fotossensibilizados, as lesões observadas constituíam em derme espessada (ZAMRI- SAAD et al., 1987), difusa e severa necrose da epiderme (LEMOS et al., 1996; FAGLIARI et al., 2000b), crostas, hiperqueratose, infiltrado inflamatório predominantemente neutrofílico (LEMOS et al., 1996, 1997b) com severo acúmulo de neutrófilos e alguns eosinófilos e ulcerações em algumas áreas (ZAMRI- SAAD et al., 1987). Em um equino que desenvolveu a doença subaguda verificou-se marcada acantose com formação de “rete ridges”, acentuada multiplicação de fibroblastos com deposição de colágeno na derme, acompanhada de proliferação de pequenos vasos, incontinência pigmentária nas áreas de necrose e ulceração da epiderme. Em casos crônicos pode-se observar edema e fibrose da derme, dilatação de glândulas sudoríparas e exuberante proliferação vascular (BARBOSA et al., 2006).

À microscopia do fígado dos casos de intoxicação por *Brachiaria* spp no Brasil, observou-se tumefação moderada (LEMOS et al., 1997; GOMAR et al., 2005), degeneração hidrópica (LEMOS et al., 1998; DRIEMEIER et al., 2002; MOREIRA et al., 2007b), necrose individual de hepatócitos (LEMOS et al., 1998; DRIEMEIER et al., 2002; BARBOSA et al., 2006) e fibrose periportal (LEMOS et al., 1996; CRUZ et al., 2000, 2001; BARBOSA et al., 2006). Observam-se colangite (GOMAR et al., 2005), colangiohepatite (MOREIRA et al., 2007b) ou pericolangite mononuclear (LEMOS et al., 1996; CRUZ et al., 2000, 2001; DRIEMEIER et al., 2002), especialmente na tríade portal (DRIEMEIER et al., 2002; BARBOSA et al., 2006). Adicionalmente há necrose (LEMOS et al., 1996) e proliferação de células epiteliais dos ductos biliares (LEMOS et al., 1996; CRUZ et al., 2000, 2001; DRIEMEIER et al., 2002; GOMAR et al., 2005; BARBOSA et al., 2006).

Há duas alterações importantes observadas nos animais que pastejam em *Brachiaria* spp, com ou sem lesões de fotossensibilização a presença de células com citoplasma espumoso (“foam cells”) e de cristais birrefringentes (GRAYDON et al., 1991; DRIEMEIER et al., 1996; LEMOS et al., 1996, 1997; DRIEMEIER et al., 1998; LEMOS et al., 1998; CRUZ et al., 1999; DRIEMEIER et al., 1999; CRUZ et al., 2000, 2001; LEMOS & BRUM,

2001; SEITZ et al., 2001; DRIEMEIER et al., 2002; RIET-CORREA et al., 2002; TORRES & COELHO, 2003; COSTA et al., 2003; GOMAR et al., 2005).

Grande número de macrófagos espumosos, em geral aglomerados em pequenos grupos de 3 a 10 unidades – excepcionalmente até 50-60 unidades - é uma das mais importantes alterações histopatológicas. A infiltração focal desses macrófagos tem sido descrita no fígado de 63% (FIORAVANTI et al., 2003), 67,57% (FIORAVANTI, 1999) e em 100% (GOMAR, 2005; MOREIRA et al., 2007b) dos bovinos alimentados com capim *Brachiaria*, especialmente nas regiões periportais (LE MOS et al., 1996; DRIEMEIER et al., 2002, MOREIRA et al., 2007b), centrolobulares (LE MOS et al., 1996) e em meio aos cordões de hepatócitos (DRIEMEIER et al., 1998, 1999; RIET-CORREA et al., 2002). Por vezes, formam-se células gigantes multinucleadas, que distribuíem-se aleatoriamente no parênquima hepático (LE MOS et al., 1997; DRIEMEIER et al., 2002; GOMAR et al., 2005), linfonodos mesentéricos e hepáticos (PEIXOTO & TOKARNIA, 1983; LEME et al., 1988; GRAYDON et al., 1991; DRIEMEIER et al., 1998; LE MOS et al., 1996; RIET-CORREA et al., 2002; GOMAR et al., 2005), baço (DRIEMEIER et al., 1998, 1999; RIET-CORREA et al., 2002) e intestino (RIET-CORREA et al., 2002; GOMAR et al., 2005).

Nos linfonodos, estes macrófagos são observados adjacentes às áreas necróticas e hemorrágicas; no fígado têm distribuição irregular ou formam nódulos ao redor da veia central e no duodeno apresentam-se em menor número e distribuídas heterogeneamente na submucosa (GOMAR et al., 2005). Na submucosa do intestino delgado associado a estas células espumosas observou-se moderado infiltrado inflamatório mononuclear, edema na mucosa e lâmina própria e moderado infiltrado eosinofílico (RIET-CORREA et al., 2002).

Contrariamente às evidências histopatológicas, quanto à presença de macrófagos espumosos em fígados de animais alimentados com *Brachiaria* sp, Moreira e colaboradores (2007b) afirmaram que a presença de alterações hepáticas degenerativas e inflamatórias independe do tipo de capim ingerido, pois observaram que não houve diferença entre dois grupos de 20 animais mantidos, do desmame até o abate, em pastagem de *Brachiaria* e *Andropogon*. Driemeier e colaboradores (1999) sugeriram que o aparecimento dos macrófagos espumosos esteja associado a um longo período de ingestão de *Brachiaria* spp e por este motivo não são relatados em alguns casos.

Estruturas cristalóides foram observadas nos ductos biliares (GRAYDON et al., 1991; LE MOS et al., 1996, 1997; DRIEMEIER et al., 2002) e no citoplasma de hepatócitos periportais (LE MOS et al., 1996, 1997) como a principal alteração histológica em surtos de fotossensibilização em que os animais eram mantidos em pastos de *B. decumbens* (GRAYDON et al., 1991; LE MOS et al., 1996; DRIEMEIER et al., 1997, 2002) e *B. brizantha* (LE MOS et al., 1997). Em alguns casos, a deposição de cristais refringentes é verificada em raros ductos biliares e acompanhada de colangite granulomatosa com células gigantes (LE MOS et al., 1997; DRIEMEIER et al., 2002).

A hiperplasia de ductos biliares é outra alteração microscópica importante e está relacionada a lesões inespecíficas no parênquima que resultam em atividade proliferativa (KELLY, 1993 apud DRIEMEIER et al., 2002).

No cérebro de ovinos intoxicados por *B. decumbens*, foram observadas numerosas vacuolizações resultando em um aspecto esponjoso; as alterações foram mais marcadas na substância branca (SALAM-ABDULLAH et al., 1989).

Em equinos, além das alterações comumente observadas nas outras espécies foram evidenciadas algumas lesões que podem vir a ser características para a espécie. Um achado constante, variando apenas o grau da intensidade, foi a tumefação celular dos hepatócitos, que adquiriram aspecto de células vegetais, com limites celulares bastante nítidos e núcleos vesiculares. Adicionalmente, em parte dos fígados observaram-se modificações na morfologia nuclear: megalocitose, numerosos hepatócitos bi ou trinucleados ou com evidente

anisocariose (núcleos bizarros ou, por vezes, encarquilhados, com carioteca indentada, irregular, hipercromática e nucléolos evidentes). A marcada reentrância da carioteca observada em alguns hepatócitos sugere divisão celular por amitose (BARBOSA et al., 2006).

Microscopia eletrônica

Ultraestruturalmente, estruturas cristalóides foram observadas dentro de macrófagos e hepatócitos, onde também estava presente hiperplasia do retículo endoplasmático liso; lisossomos contendo material granular com alta densidade eletrônica também foram observados nos hepatócitos (DRIEMEIER et al., 2002).

Silva (1989) descreveu a presença de macrófagos espumosos com citoplasma periférico no fígado de bovinos e procurou relacionar estes achados com a "cara inchada" dos bovinos, visto que 52,2% dos animais com "cara inchada" apresentavam tais lesões. À microscopia eletrônica destes casos, observou-se no citoplasma dos macrófagos, estruturas com imagem negativa de contorno semelhante a cristalóides revestidos por membranas e assemelhando-se a fagolisossomos.

Histoquímica com lectinas

A ocorrência de células com citoplasma vacuolizado é um achado microscópico bastante característico, contudo a visualização destas através da coloração pela hematoxilina e eosina pode ser difícil, especialmente quando estas se encontram isoladas (DRIEMEIER et al., 1998). Portanto, a análise histoquímica com lectinas é uma ferramenta importante para identificação de oligossacarídeos específicos armazenados no interior da célula, visto que são proteínas de origem não imune que se ligam de maneira reversível e com alta especificidade a sacarídeos (LIS & SHARON, 1998 apud GOMAR et al., 2005). Elas têm sido utilizadas na definição do tipo e distribuição de glicoconjugados em células embrionárias e adultas normais (DAMJANOV, 1987), no estudo de alterações no crescimento e diferenciação em condições metaplásicas e neoplásicas (HSU & REE, 1983) e como auxílio no diagnóstico de doenças do armazenamento (JOLLY & WALKLEY, 1997).

Em um estudo com 100 bovinos mantidos em pastos de *B. decumbens* e *B. brizantha* observou-se alta afinidade das lectinas às células espumosas, em especial com *Arachis hypogaea*-PNA, mas também com *Triticum vulgare*- WGA e *Glycine max*- SBA, os quais foram considerados como excelentes marcadores para a diferenciação e quantificação destas células em tecidos de animais que pastejam *Brachiaria* spp. Sugeriu-se que uma inibição na lipase ácida lisossomal possa estar envolvida na patogênese deste processo e que as células espumosas contêm grande quantidade de D-galactose, N-acetil-D-galatosamina e N-acetil-D-glucosamina (GOMAR et al., 2005).

As moléculas que possuem resíduos de açúcares reativos ao PNA, WGA e SBA não são conhecidas. Acredita-se que possam ser substratos não degradados, tais como oligossacarídeos que se acumulam por atividade deficiente de enzimas lisossomais ou resultam da formação de complexos lipídicos resistentes ao metabolismo (como ocorre nos casos de lipidose induzidos por drogas) (DRENCKHAHN & LULLMANN-RAUCH, 1979; HALLIWELL, 1997).

Tratamento e profilaxia

O mais importante no tratamento é retirar os animais do pasto, deixa-los à sombra (TOKARNIA et al., 2000; RADOSTITS et al., 2000), fornecer água e alimentos palatáveis e impedir o estresse (RIET-CORREA et al., 2001).

A medida mais eficaz é a não utilização dessa pastagem para ovinos e bovinos jovens (RIET-CORREA et al., 2001). Deve-se evitar a desmama de bezerros em pastos de *B. decumbens*, pois o estresse da desmama, associado à idade do animal e a possível existência de animais geneticamente mais suscetíveis, são fatores predisponentes ao aparecimento da fotossensibilização (SCHENK & SCHENK, 1983).

Um método de controle da intoxicação por *B. decumbens* poderia ser realizado mediante programas de seleção para obter variedades com baixo conteúdo das saponinas litogênicas que causam a enfermidade, ou pela substituição da forragem por espécies não tóxicas ou menos tóxicas de *Brachiaria* com similar produtividade (RIET-CORREA & MEDEIROS, 2001).

Alguns estudos têm avaliado o efeito do pastejo em *B. decumbens* sobre enzimas que metabolizam drogas na tentativa de identificar fatores que possam ser responsáveis pela tolerância clínica dos bovinos à intoxicação (HAISAH et al., 2000; KHAIRI et al., 2000; HAISAH et al., 2003). Geralmente há diminuição da atividade de enzimas que metabolizam drogas no fígado e rins em animais que pastejam sobre *Brachiaria*. Estudou-se o efeito da administração oral de griseofulvina (5 mg/kg por 5 dias consecutivos durante 10 semanas) em animais alimentados com *Brachiaria*, o qual resulta em aumento da atividade de enzimas hepáticas (citocromo P-450 e da enzima metabolizadora de droga da fase II - UDP-glucuroniltransferase e glutatona-S-transferase) e diminuição de enzimas renais (aminopirina-N-demetilase e anilina-4-hidroxilase). No entanto, não observou-se efeito protetor da griseofulvina contra a intoxicação por *B. decumbens*, visto que 5/7 ovinos tratados com a griseofulvina e pastejando sobre *B. decumbens* mostraram sinais de intoxicação (HAISAH et al., 2003).

2.3.4. Agentes fotossensibilizantes que causam obstrução no sistema biliar

2.3.4.1. Principais plantas que causam fotossensibilização por excesso de saponinas esteroidais

A. *Panicum* spp

O gênero *Panicum* L. é um dos maiores e mais importantes da família Poaceae e possui cerca de 400 espécies (CLAYTON & RENVOIZE, 1986; WATSON & DALLWITZ, 1992; ALISCIONI et al., 2003). Pastagens de *Panicum* são anuais ou perenes e estão amplamente distribuídas nas regiões tropicais de clima quente (FLÅØYEN & FRØSLIE, 1997). No Brasil, as espécies de *Panicum* encontraram excelentes condições de solo e clima e mostraram elevada capacidade de crescimento, resistência às secas e produção de forragem de boa qualidade, que favoreceram sua ampla distribuição (PARSONS, 1972).

No entanto, diversas espécies de *Panicum* são relacionadas a surtos de fotossensibilização em ovinos, bovinos e caprinos que ocorrem em diversos países. *P. dichotomiflorum* (Figura 27), *P. miliaceum* (Nova Zelândia) (Figura 28), *P. schinzii* (Austrália) e *P. coloratum* (EUA e África do Sul) (Figuras 29 e 31) são espécies comumente envolvidas em casos de fotossensibilização hepatógena associada a cristais biliares (FLÅØYEN & FRØSLIE, 1997; KELLERMAN et al., 2005). Kellerman & Coetzer (1985) também apontam surtos de fotossensibilização com icterícia, relatados por diversos autores, em ovinos pastejando em *P. maximum* (Figuras 30 e 32) e *P. laevifolium* (STEYN, 1928; MARASAS & KELLERMAN, 1978; KELLERMAN et al., 1980). Além destas, Lee et al (2001) listam outras espécies que têm sido incriminadas como possíveis responsáveis por quadros de fotossensibilização como o *P. capillare*, *P. decompositum*, *P. effusum* e *P.*

virgatum. Na África do Sul, a doença provocada pela intoxicação por *Panicum* é conhecida por “dikoor” e afeta somente ovinos (KELLERMAN et al., 2005).



Figura 27. *P. dichotomiflorum*

Fonte: disponível em <http://spuds.agron.ksu.edu/ksgrasskey/images/Panicumdichotomiflorum.jpg>



Figura 28. *P. miliaceum*

Fonte: disponível em ecocrop.fao.org



Figura 29. *P. coloratum*

Fonte: disponível em www.bamertseed.com/images/seed/klein-line.gif



Figura 30. *P. maximum*

Fonte: disponível em www.tropicalgrasslands.asn.au/.../grpanic.gif



Figura 31. *P. coloratum*

Fonte: www.tropicalforages.info



Figura 32. *Panicum maximum*.

Fonte: www.tropicalforages.info

Princípio tóxico e patogenia

A presença de saponinas esteroidais tem sido identificada em algumas espécies de *Panicum* e sugere-se que estes compostos sejam um dos agentes primários responsáveis pela fotossensibilização hepatógena (PATAMALAI et al., 1990; HOLLAND et al., 1991; MILES et al., 1991).

Saponinas derivadas da diosgenina e yamogenina foram isoladas de *P. coloratum* (PATAMALAI et al., 1990) e *P. dichotomiflorum* (MILES et al., 1991; MUNDAY et al., 1993). O exame da bile de ovinos fotossensibilizados que ingeriam *P. dichotomiflorum* (HOLLAND et al., 1991; MILES et al., 1991, 1992a) e *P. schinzii* (LANCASTER et al., 1991; MILES et al., 1992a, b) revelaram a presença de epismilagenina e episarsasapogenina β -D-glucoronídeos. No Brasil, Burokovas et al. (2-) descreveram a presença das saponinas, protodioscina e seu metilado, em amostras de *P. dichotomiflorum* semelhantes às encontradas na *B. decumbens*.

Miles et al. (1991) descreveram a formação de cristais intra-biliares a partir do metabolismo ruminal e hepático da dicotomina, uma saponina derivada da diosgenina proveniente de *P. dichotomiflorum*. Sugeriram que os cristais surgem da hidrólise de um açúcar, redução da dupla ligação 5-6 e epimerização de 3 β -OH a 3 α -OH no rumem, seguido pela conjugação com o ácido glicurônico no fígado. Na presença de cálcio, os precipitados glucoronídeos formam depósitos cristalóides característicos. O mesmo processo poderia converter saponinas derivadas da yamogenina em episarsasapogenina β -D-glucoronídeos.

Condições em que ocorre a intoxicação

Como ocorre nos casos de intoxicação por *T. terrestris*, *Panicum* spp também se torna tóxicos sob certas condições, como quando murcho, nos períodos quentes após chuvas de verão (STEYN, 1928; KELLERMAN et al., 2005). Em alguns relatos os surtos ocorreram no verão (BUTTON et al., 1987) e em outros, após períodos anormalmente secos e quentes (BUROKOVAS et al., 2-; PUOLI et al., 1992). No Brasil, a doença também tem corrido em períodos chuvosos (OLIVEIRA JÚNIOR & RIET-CORREA, 2006).

A natureza esporádica e o pequeno número de animais afetados podem ser resultados da susceptibilidade individual, período de ingestão, quantidade ingerida e época do ano (CORNICK et al., 1988).

Espécies sensíveis

A intoxicação pelas diversas espécies de *Panicum* tem sido descrita em ovinos (BUROKOVAS et al., 2-; KELLERMAN et al., 2005; MEAGHER et al., 1996; PUOLI et al., 1992; LANCASTER et al., 1991; BRIDGES et al., 1987; BUTTON et al., 1987; MUCHIRI et al., 1980), bovinos (MEAGHER et al., 1996) e equinos (LEE et al., 2001; CORNICK et al., 1988). Animais mais jovens parecem ser mais susceptíveis (PUOLI et al., 1992). A seguir, encontram-se descritas as principais referências sobre esta intoxicação (Quadro 6).

Quadro clínico-patológico

Os sinais clínicos e as lesões de “dikoor” são indistinguíveis do ocorrem na “geeldikkop” (KELLERMAN et al., 2005). Clare (1952) acredita que a gravidade dos sinais observados esteja correlacionada a quantidade de cristais birrefringentes nos ductos biliares (KELLERMAN & COETZER, 1985).

A evolução pode ser de semanas a meses (LEE et al., 2001). A taxa de morbidade pode variar entre 7 a 47 % e a de mortalidade entre 28 a 75% (BUTTON et al., 1987; LANCASTER et al., 1991; PUOLI et al., 1992).

Inicialmente, observa-se edema e inchaço da face e orelhas (BUROKOVAS et al., 2-; PUOLI et al., 1992; BUTTON et al., 1987), prurido, hipertermia, apatia e relutância em se locomover. Em alguns casos há icterícia (PUOLI et al., 1992; BUTTON et al., 1987), descarga ocular (BUROKOVAS et al., 2-; PUOLI et al., 1992) e nasal, crostas nas orelhas e ao redor dos olhos, dispnéia (PUOLI et al., 1992), opacidade da córnea e cegueira (BUROKOVAS et al., 2-). As alterações no perfil hematológico e bioquímico relatadas foram de marcado aumento nos níveis de bilirrubina total, ureia nitrogenada sanguínea, GGT, AST e ALT nos animais afetados (PUOLI et al., 1992; BUTTON et al., 1987).

Nos casos naturais observados em cavalos, havia histórico de perda de peso, anorexia, depressão e icterícia; alguns também tiveram cólica ou febre intermitente e um deles desenvolveu sinais de encefalopatia hepática (CORNICK et al., 1988).

Achados macroscópicos

Macroscopicamente observa-se fígado ocre e com padrão lobular acentuado, icterícia (BUTTON et al., 1987; MUCHIRI et al., 1980), rins aumentados de volume e mosqueados, desidratação, caquexia, pequena quantidade de ingesta no trato gastrointestinal (BUTTON et al., 1987) e edema subcutâneo (MUCHIRI et al., 1980).

Nos equinos que manifestaram cólica verificaram-se à necropsia estômago acentuadamente dilatado e repleto de conteúdo líquido esverdeado, com mucosa glandular difusamente vermelha e úlceras (0,5 a 2 cm de diâmetro); intestino delgado dilatado e repleto de conteúdo líquido esverdeado, com a mucosa avermelhada; cólon menor e reto com conteúdo ressequido, às vezes com estrias de sangue e áreas vermelhas na mucosa. O fígado desses animais apresentavam acentuação do padrão lobular, associado a extensas áreas enegrecidas entremeadas com focos de coloração verde ou amarelada, tanto na superfície capsular quanto na de corte (OLIVEIRA JÚNIOR & RIET-CORREA, 2006).

Achados histopatológicos

Em geral, observa-se no fígado, hepatite não-supurativa multifocal e difusa (PUOLI et al., 1992; CORNICK et al., 1988), focos de necrose de hepatócitos (BRIDGES et al., 1987; BUTTON et al., 1987), graus variáveis de fibrose (CORNICK et al., 1988; (OLIVEIRA JÚNIOR & RIET-CORREA, 2006)), bilestase (BRIDGES et al., 1987; OLIVEIRA JÚNIOR & RIET-CORREA, 2006) e bile com pequenos agregados de cristais birrefringentes, presentes também em fagócitos dentro dos sinusóides (BRIDGES et al., 1987; BUTTON et al., 1987). Adicionalmente, já foram descritos hepatócitos periportais desorganizados e eosinofílicos ou necróticos; e hepatócitos com citoplasma granular, tumefeitos, alguns com vacúolos grandes contendo material eosinofílico, em especial na área centrolobular e leucocitostase nos vasos do espaço porta (OLIVEIRA JÚNIOR & RIET-CORREA, 2006). Nas vias biliares também podem ser encontradas alterações como degeneração (OLIVEIRA JÚNIOR & RIET-CORREA, 2006), inflamação (MUCHIRI et al., 1980), necrose e hiperplasia do epitélio dos ductos biliares, edema peribiliar, fibroplasia e infiltrado mononuclear (BUTTON et al., 1987).

Nos rins, os túbulos apresentam-se dilatados, hiperplásicos, com degeneração hidrópica e agregados multifocais de cristais no lúmen de túbulos da córtex e no sedimento biliar (BUTTON et al., 1987).

No intestino delgado e grosso observaram-se infiltração da lâmina própria e submucosa com células mononucleares, grande número de eosinófilos e, em alguns casos, necrose do topo das vilosidades. Na porção não-glandular do estômago foram vistas áreas de ulceração associadas à marcada infiltração de células inflamatórias (OLIVEIRA JÚNIOR & RIET-CORREA, 2006).

Na pele verificou-se necrose superficial supurativa das camadas cornificadas e mineralização e alterações degenerativas das hastes dos pelos e folículos (PUOLI et al., 1992).

Quadro 6 - Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por plantas que contêm saponinas. I. *Panicum* spp (Continua).

Referência	Características do estudo	Quadro clínico	Achados macro e/ou microscópicos	Conclusões / observações
BUROKOVAS et al., 2-	(N) Casa Nova, BA. - No período de setembro a novembro de 2005 (seca) foram observados 3 surtos de FTS em ovinos mantidos em pastos de <i>P. dichotomiflorum</i> e <i>Cynodon dactylon</i> após 15 a 20 dias - De 365 animais, 81 foram afetados, principalmente os jovens, com um total de 39 mortes. - Amostras de <i>P. dichotomiflorum</i> foram coletadas (novembro e fevereiro) para investigar a presença de saponinas.	- Edema da cabeça, dermatite, principalmente na face superior da orelha, corrimento ocular, opacidade da córnea e cegueira.	- A <u>histopatologia</u> de um cordeiro doente eutanasiado mostrou necrose de hepatócitos, em especial na região periportal.	- O resultado da CCD mostrou que o <i>P. dichotomiflorum</i> contém saponinas semelhantes às encontradas na <i>B. decumbens</i> (protodioscina e seu metilado).
BUROKOVAS et al., 2007	(E) O trabalho tem como objetivo identificar as saponinas do gênero <i>Panicum</i> das pastagens coletadas de diversas regiões do Brasil: <i>P. dichotomiflorum</i> , que causou FTS e morte em ovinos (Casa Nova-BA); <i>P. maximum</i> cv.Mombaça e <i>P.maximum</i> cv.Massai envolvido em casos de cólicas em equinos (Xinguara-PA e Cumarú do Norte-PA); <i>P.maximum</i> cv.Tanzânia com histórico de FTS em bovinos (Jataí- GO); e <i>P.maximum</i> cv. Áries e <i>P.maximum</i> cv.Aruana (Nova Odessa-SP).	-	-	- Afirmam que é a primeira ocorrência de isômeros de protodioscina e metilprotodioscina em <i>P.dichotomiflorum</i> , podendo ser um dos fatores que causou quadro de FTS. - <i>P.maximum</i> cv.Tanzânia, cv.Mombaça, cv.Massai, cv.Áries e cv.Aruana apresentaram teores baixos destas saponinas.

*FTS= fotossensibilização; CCD= cromatografia de camada delgada; DB= ducto(s) biliar(es)

Quadro 6 - Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por plantas que contêm saponinas. I. *Panicum* spp (Continuação)

<p>OLIVEIRA JÚNIOR &RIET-CORREA, 2006.</p>	<p>(N) São Domingo do Capim, Xinguara, Cumarú do Norte (PA). - Foram estudados 4 surtos da enfermidade, ocorridos entre os anos de 2004 e 2005. - Foi realizado um levantamento epidemiológico em 5 propriedades onde a doença ocorreu em anos anteriores. - As pastagens utilizadas eram <i>P. maximum</i> cv. Mombaça, <i>P. maximum</i> cv. Tanzânia, ou <i>P. maximum</i> cv. Massai, implantadas há cerca de 1 a 3 anos (a maioria dos casos começou a aparecer após um ano). - Adoeceram muare e equinos. Em todas as propriedades a doença ocorreu no período chuvoso, entre os meses de novembro e março.</p>	<p>- Cólica moderada a intensa, caracterizada por olhar para os flancos, deitar e levantar frequentemente e rolar no chão. Há timpanismo com dilatação bilateral do abdômen e parada do peristaltismo intestinal. - Os animais apresentam-se apáticos e com as mucosas congestas ou cianóticas e, em alguns casos, havia refluxo nasal do conteúdo gástrico.</p>	<p>- Necropsia: estômago muito dilatado e repleto de líquido esverdeado, mucosa glandular avermelhada e com úlceras (0,5 a 2 cm Ø); intestino delgado dilatado e repleto de líquido esverdeado, com mucosa avermelhada; cólon menor e reto com conteúdo ressequido, às vezes com estrias de sangue e áreas vermelhas na mucosa; fígado com acentuação do padrão lobular, associada a extensas áreas enegrecidas entremeadas com focos de coloração verde ou amarelada, tanto na superfície capsular quanto na de corte. - Histopatologia: fígado com degeneração e necrose das células epiteliais dos DB, pericolangite; fibrose periportal, coletase biliar, leucocitostase nos vasos do espaço porta, hepatócitos periportais desorganizados e eosinofílicos ou necróticos ou com citoplasma granular, e tumefeitos. Intestino delgado e grosso com infiltração da lâmina própria e submucosa com células mononucleares, grande número de eosinófilos e, em alguns casos, necrose do topo das vilosidades. Na porção não glandular do estômago áreas de ulceração associadas à marcada infiltração de células inflamatórias.</p>	<p>- Os autores apenas relatam os surtos e não discutem a causa do problema.</p>
<p>LEE et al., 2001</p>	<p>(E) Amostras de “Switchgrass” (<i>Panicum virgatum</i> L.) e de “Kleingrass 75” (<i>P. coloratum</i> L.) de áreas implicadas em casos de FTS em cordeiros e cavalos foram analisadas objetivando determinar se as saponinas e as sapogeninas estariam envolvidas.</p>	<p>- No verão de 2000, cinco cavalos em pastos de <i>P. virgatum</i> L. cv. Cave-in-Rock adoeceram e morreram após semanas ou até 2 anos o início do pastejo; outros quatro cavalos tiveram alterações nas enzimas hepáticas.</p>	<p>- As alterações de uma biópsia realizada foram similares às encontradas em um cavalo que morreu (porém, os autores não a descreveram).</p>	<p>- Neste estudo demonstrou-se a presença de saponinas esteroidais em duas amostras do capim coletadas em locais onde ocorreram surtos. Após hidrólise, a diosgenina foi a principal sapogenina encontrada.</p>
<p>MEAGHER et al., 1996.</p>	<p>(E) Amostras de <i>B. decumbens</i> e <i>P. dichotomiflorum</i> envolvidas em casos de FTS em ovinos e bovinos foram analisadas e o teor de saponinas foi determinado por CGMS.</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>- Apenas baixos níveis de esporos de <i>P. chartarum</i> estavam presentes sobre a <i>B. decumbens</i> e em todos os isolados houve falha na produção da esporidesmina.</p>

+FTS= fotossensibilização; CGMS= cromatografia gasosa com espectrometria de massa

Quadro 6 - Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por plantas que contêm saponinas. I. *Panicum* spp (Continuação)

MUNDAY et al., 1993.	(E) Foram realizados o isolamento e a determinação estrutural de compostos presentes em <i>P. dichotomiflorum</i> e discutido o papel das saponinas esteroidais nas doenças fotossensibilizantes que acometem os ovinos.	-	-	- Afirmam que a FTS associada a cristais biliares está claramente ligada a ingestão de plantas que contêm saponinas esteroidais. - Os autores não chegam a conclusão se apenas as saponinas são as responsáveis pelas lesões hepáticas ou se há outros fatores envolvidos na etiologia destas doenças.
MILES et al., 1992a.	(E) Identificou-se através de hidrólise ácida e enzimática, CGMS, LSIMS, TLC, espectroscopia RMN H-1 e C-13 e raio-X compostos presentes nos cristais biliares de ovinos intoxicados por <i>P. dichotomiflorum</i> e <i>P. schinzii</i> . - Foi proposta uma rota metabólica para a conversão de saponinas de <i>P. dichotomiflorum</i> e <i>P. schinzii</i> presentes como componente principal do cristal biliar.	-	-	- O principal componente dos cristais foi identificado como sais de cálcio de epismilagenina-beta-D-gluicuronídeo. O espectro C-13 RMN foi estabelecido e a estrutura confirmada, 17-oxoetiocholan-3-alpha-ol glucuronide e epismilagenina. - Saponinas derivadas da diosgenina foram detectadas nas folhagens de <i>P. dichotomiflorum</i> e <i>P. schinzii</i> .
PUOLI et al., 1992.	(E) No verão de 1991 foram conduzidos experimentos para avaliar o uso de “switchgrass” (<i>Panicum virgatum</i> L. cv. Cave-in-Rock) em sistemas de pastejo para aumentar a produção de cordeiros. - Entre maio e julho as condições climáticas (Morgantown, WV), foram anormalmente quentes e secas. - No total de 104 cordeiros, 17 apresentaram FTS e 8 morreram; os adultos não apresentaram sinais.	- Inicialmente observou-se edema e inchaço da face e orelhas, prurido, hipertermia, apatia e relutância em se locomover. Em alguns casos havia descarga ocular e nasal, dispnéia e crostas nas orelhas e ao redor dos olhos e mucosas ictéricas. - Alguns animais se recuperaram, morreram ou foram eutanasiados. - Observou-se marcado aumento nos níveis de Bb total, ureia nitrogenada sanguínea, GGT, AST e ALT nos cordeiros afetados.	- <u>Necropsia</u> : icterícia generalizada. - <u>Histopatologia</u> : fígado com hepatite não-supurativa multifocal e difusa; pele com necrose superficial supurativa das camadas cornificadas e mineralização e alterações degenerativas das hastes dos pelos e folicúlos.	- Os sintomas foram similares aos observados nos casos de “geeldikkop” e a hepatotoxicidade pôde ser confirmada por alterações nos metabólitos sanguíneos. A FTS foi notada principalmente nos mais jovens, sob pastejo em condições anormais de temperatura e pluviosidade. Apesar de não serem observados casos de intoxicação em bovinos em pastagem de “switchgrass”, deve-se monitorar os animais mais jovens em pastos com espécies de <i>Panicum</i> .
HOLLAND et al., 1991	(E) A partir de cristais obtidos de ductos biliares de ovinos que apresentavam sinais clínicos de intoxicação por <i>P. dichotomiflorum</i> realizaram-se o isolamento de saponinas.	-	-	- As análises químicas (EM e IV) indicaram a presença de saponinas espirostanóis na bile. A hidrólise ácida dos cristais revelou a presença de epismilagenina. Há evidência de que as saponinas (neste caso, 3β-espirostanol) das plantas envolvidas nos casos de FTS resultem na formação de cristais biliares, após o metabolismo ruminal; isto inclui a epimerização de 3β-ols a 3α-ol e redução da dupla ligação 5-6.

*FTS= fotossensibilização; CGMS= cromatografia gasosa com espectrometria de massa; LSIMS=; TLC= cromatografia líquida de camada fina; RMN= ressonância magnética nuclear; IV= infra-vermelho

Quadro 6 - Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por plantas que contêm saponinas. I. *Panicum* spp (Continuação).

LANCASTER et al., 1991.	(N) Em um grupo de 70 animais mantidos em pastos de <i>P. schinzii</i> , 20 adoeceram e 15 morreram. A bile destes foi coletada e examinada por EM.	-	- Dois foram necropsiados e observou-se a presença de cristais associados à colangiohepatopatia.	- Há evidências da presença de uma sapogenina esteroidal, muito similar a esmilagenina, nos cristais biliares dos cordeiros intoxicados por <i>Panicum schinzii</i> .
MILES et al., 1991.	(E) Cristais formados na bile de ovinos afetados por FTS hepatógena após o pastejo em <i>P. dichotomiflorum</i> foram examinados.	-	-	- Pesquisa direta de EM e FT-IR indicaram a presença de sapogeninas espirostanol. A hidrólise ácida dos cristais libera uma sapogenina que foi identificada por TLC, EM e RMN como epiesmilagenina [(25R)-5-beta-spirostan-3-alpha-ol]. Os cristais continham apenas traços de epiesmilagenina livre. Eles eram principalmente compostos por um derivado ácido e um neutro de epiesmilagenina.
PATAMALAI et al., 1990.	(E) Amostras de <i>P. coloratum</i> L. kleingrass, foram submetidas a análises químicas (TLC e EM) objetivando o isolamento e identificação de saponinas esteroidais.	-	-	- Foram isoladas saponinas esteroidais (furostanol e espirostanol) e suas sapogeninas produzidas por hidrólise ácida foram identificadas como diosgenina e yamogenina.
CORNICK et al., 1988.	(N/E) São relatados casos naturais e experimentais de intoxicação afetando cavalos em pastos de ou alimentados com feno de “kleingrass” (<i>P. coloratum</i>).	- <u>Casos naturais:</u> 6 animais, com 1 a 10 anos de idade apresentaram histórico de perda de peso, anorexia, depressão e icterícia; alguns, cólica ou febre intermitente; os valores de GGT, Bb total e direta, amônia sanguínea e bromasulfaleína apresentaram-se elevados em todos os animais. Quatro recuperaram-se, um foi eutanasiado (debilitado) e outro desenvolveu sinais compatíveis com encefalopatia hepática (pressão da cabeça, agressividade). - <u>Casos experimentais:</u> 3 animais, com 2, 4 e 7 anos de idade foram alimentados por 150 dias com feno de “kleingrass” e “bermuda grass”.	- <u>Casos naturais:</u> histologicamente, observou-se lesões de hepatite crônica com graus variáveis de fibrose - <u>Casos experimentais:</u> histologicamente, observou-se moderado acúmulo de neutrófilos na região portal, hepatócitos necróticos e vacuolizados, bilestase e leve fibrose.	- A natureza esporádica e o pequeno número de equinos afetados pode ser resultado da susceptibilidade individual, período de ingestão, quantidade ingerida e época do ano. - O diagnóstico desta intoxicação deve ser considerado nas regiões com pastos formados por “kleingrass” e com ocorrência de hepatopatia associada a marcado aumento na atividade da GGT e desenvolvimento de fibrose hepática crônica.

*FTS= fotossensibilização; EM= espectrometria de massa; TLC= cromatografia líquida de camada fina; FT-IR=; RMN= ressonância magnetic nuclear; IV= infra-vermelho

Quadro 6 - Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por plantas que contêm saponinas. I. *Panicum* spp (Continuação).

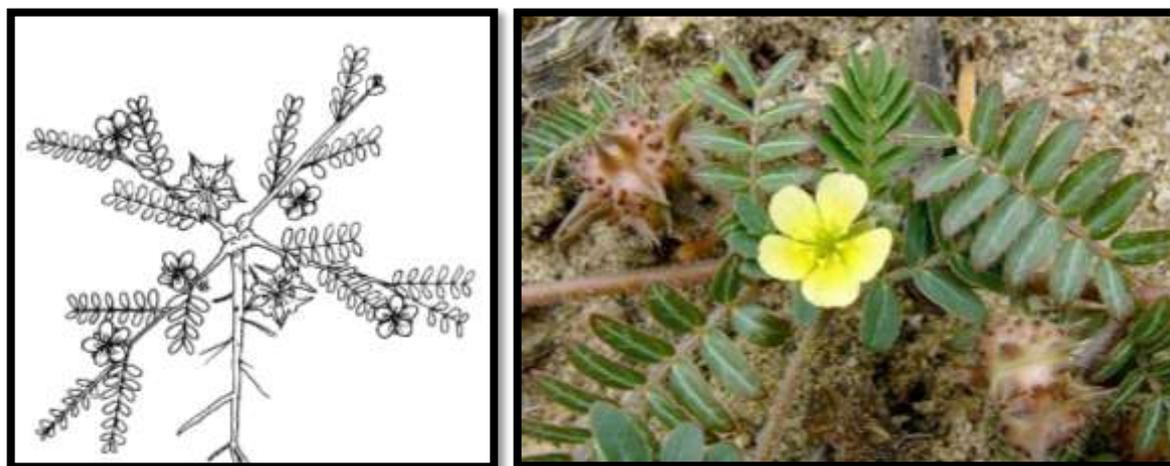
Referência	Características do estudo	Quadro clínico	Achados macro e/ou microscópicos	Conclusões / observações
BRIDGES et al., 1987.	(N) Estudaram as características clínico-patológicas apresentadas por 24 cordeiros que desenvolveram FTS hepatógena após intoxicação por <i>P. coloratum</i> .	-	- <u>Histopatologia</u> : focos de necrose de hepatócitos, obstrução de pequenos canalículos biliares e bile com pequenos agregados de cristais birrefringentes, presentes também em fagócitos dentro dos sinusóides.	- As lesões observadas apresentaram características similares àquelas induzidas por <i>Agave lecheguilla</i> , <i>N. texana</i> e <i>T. terrestris</i> .
BUTTON et al., 1987.	(E/N) Victoria, Austrália. - São descritos 4 surtos de FTS em cordeiros desmamados, durante o verão de 1985 e 1986. - São apresentados os aspectos epidemiológicos e clínico-patológicos e realizado um experimento em fevereiro de 1986 (8 dias depois do último caso natural) que consistiu na introdução de 6 cordeiros sadios em uma das fazendas em que ocorreram casos.	- <u>Casos naturais</u> : a taxa de morbidade variou entre 7 a 43 % e a de mortalidade entre 60 a 71%. Os principais sinais consistiam em hiperemia e inchaço das orelhas, lábios, pálpebras e face, icterícia e edema submandibular; pele com rachaduras e exsudato seroso e perda de peso progressiva. Aumento nas concentrações de GGT, AST, Bb conjugada e não conjugada, ureia e proteína nos animais clinicamente afetados foram as principais alterações bioquímicas. - <u>Casos experimentais</u> : 2 de 6 animais tornaram-se fotossensibilizados entre 9 e 10 dias após a introdução em uma das pastagens onde ocorreram casos naturais.	- <u>Casos naturais</u> : observou-se icterícia, desidratação, caquexia, pequena quantidade de ingesta no TGI, fígado ocre e com padrão lobular acentuado, rins aumentados de volume e mosqueados. Na <u>microscopia</u> havia cristais nos hepatócitos, macrófagos, no interior e em torno dos DB; epitélio dos DB necróticos ou hiperplásicos, edema peribiliar, fibroplasia e infiltrado mononuclear; degeneração e necrose de hepatócitos e estase biliar. Nos rins, túbulos dilatados, degeneração hidrópica, agregados multifocais de cristais no lúmen de túbulos da córtex e hiperplasia. Cristais no sedimento biliar. - <u>Casos experimentais</u> : os achados foram similares aos dos casos naturais	- Em 2 surtos identificaram <i>P. schinzii</i> como a possível causa do surto. - A doença apresentou-se indistinguível da “gelldikkop”, porém não havia <i>T. terrestris</i> nas propriedades. - <i>P. chartarum</i> ou sua toxina não foram evidenciados.
MUCHIRI et al., 1980.	(RN) As características clínicas e a atividade da GGT foram estudadas em 5 grupos de ovinos (cada um com 12 animais) em pastos de “kleingrass” (<i>P. coloratum</i>) e em um grupo de ovinos (com 10 animais) em pastos nativos de “buffalograss” (<i>Buchloe dactyloides</i>).	- Onze ovinos (sendo pelo menos, um de cada grupo em “kleingrass”) tiveram aumento na atividade da GGT; sete destes onze desenvolveram sinais de FTS. Nenhum dos ovinos em pastos nativos apresentou tais alterações.	- <u>Macroscopicamente</u> observou-se icterícia, edema subcutâneo e fígado ligeiramente edemaciado, com coloração de amarelado a ocre, nos casos mais severos (foi encontrada a presença <i>Thysanosoma actinioides</i> nos DB). - <u>Microscopicamente</u> , havia colangite.	-
VAN DER MERWE et al., 1979.	(E) Uma pesquisa quantitativa e qualitativa de esporos foi realizada sobre pastos (<i>Eragrostis curvula</i> ‘Schrad.’) adjacentes a pastos formados por <i>P. coloratum</i> L., onde ocorreram surtos de FTS em ovinos durante 10 meses.	-	-	Esporos de 9 gêneros de fungos foram reconhecidos: <i>Cladosporium</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Epicoccum</i> , <i>Drechslera</i> , <i>P. chartarum</i> , <i>Nigrospora</i> , <i>Sporormia</i> , <i>Curvularia</i> , <i>Spegazzinia</i>). Conídeos de <i>Cladosporium</i> compreenderam 83,37% do total de aerospores e de <i>P. chartarum</i> apenas 0,29%.

*FTS= fotossensibilização; TGI= trato gastrointestinal; DB= ducto biliar

B. *Tribulus terrestris*

Planta tropical (família Zigofilácea) originária da Índia e cultivada há milênios na África e na China. Atualmente tem sido utilizada em várias partes do mundo na medicina humana como estimulante sobre o sistema imunológico, sexual e reprodutivo, para o aumento do desenvolvimento da massa muscular, vigor e resistência. Os frutos e as raízes do “tribulus” contêm princípios ativos importantes tais como esteróides, flavonóides, alcalóides e glicósidos (<http://www.ibd-natural.com/pt/artigo.php?p=8>).

A fotossensibilização causada pela ingestão de *T. terrestris* (Figuras 33a, b), conhecida como “geeldikkop”, “*Tribulosis ovis*” ou “*yellow big head*” (grande cabeça amarela) é considerada a intoxicação por planta mais importante em pequenos ruminantes na África do Sul (KELLERMAN et al., 1991; ASLANI et al., 2004; KELLERMAN et al., 2005) e até a década de 50, já havia afetado mais de meio milhão de ovinos (STEYN, 1949). A doença também ocorre na Austrália, onde tem pouca importância (BOURKE, 1983; GLASTONBURY et al., 1984; GLASTONBURY & BOAL, 1985; JACOB & PEET, 1987), nos Estados Unidos (MCDOUGH et al., 1994), Argentina (TAPALA et al., 1994) e Iran (AMJADI et al., 1979) (Quadro 7).



Figuras 33a, b. *T. terrestris*

Fontes: (a) disponível em www.nps.gov/plants/color/northwest/41.htm; (b) disponível em www.joondalup.wa.gov.au

Princípio tóxico e patogenia

A importância das saponinas⁶ na toxicidade do *T. terrestris* foi reconhecida pela primeira vez por Henrici (1952), porém, ao haver falha na indução da doença com a utilização de saponinas brutas, perdeu-se o interesse nestes glicosídeos e as saponinas foram colocadas em posição de menor importância nas pesquisas sobre a “geeldikkop”. As dificuldades de reproduzir a doença com a planta, extratos e com as saponinas isoladas dela, fez surgir a hipótese de que durante os surtos, houvesse contaminação por esporos de fungos hepatotóxicos e o *P. chartarum* foi o único fungo isolado e capaz de causar fotossensibilização hepatógena. Atualmente, admiti-se que certamente o fungo não era a causa primária da “geeldikkop”, mas ainda colocam em dúvida se, talvez, o *P. chartarum* pudesse

⁶ As saponinas esteroidais do tipo furostanol com uma quantidade predominante de protodioscina (não menos de 45%), parece ser a que produz os efeitos terapêuticos relacionados ao âmbito sexual, sendo convertida pelas glândulas suprenais em DHEA (dehidroepiandrosterona) (<http://www.ibd-natural.com/pt/artigo.php?p=8>).

ser um fator predisponente (KELLERMAN et al., 2005). Mais tarde, observaram que em áreas de *T. terrestris* com níveis elevados de saponinas havia uma maior incidência da doença, em especial, quando comparada a áreas com baixos teores, onde a enfermidade não era observada (LANCASTER et al., 1991). Em seguida, isolaram e caracterizam saponinas a partir da planta seca (ENSLIN & WELLS, 1956; KOCK & ENSLIN, 1958). Amostras da África do Sul revelaram altos níveis de diosgenina (WILKINS et al., 1996; MILES et al., 1993, 1994b; KELLERMAN et al., 1991), ruscogenina (WILKINS et al., 1996; MILES et al., 1994b, KELLERMAN et al., 1991) e yamogenina (MILES et al., 1994b); e em menores quantidades foram detectadas saponinas não litogênicas derivadas predominantemente da tigogenina, neotigogenina, gitogenina e neogitogenina (WILKINS et al., 1996; MILES et al., 1994a,b). A análise por CGMS revelou também rotas metabólicas, nas quais a diosgenina e a yamogenina foram convertidas em glicoronídeos de epismilagenina e episarsasapogenina, que são os principais constituintes dos cristais biliares que usualmente se formam durante a “geeldikkop” (MILES et al., 1994a).

Em relação à patogenia, alguns acreditam que a filoteritina é retida como resultado da oclusão dos ductos biliares pelo material cristalóide birrefringente (oriundo do metabolismo das saponinas).

Condições em que ocorre a intoxicação

Em virtude de *T. terrestris* ser tóxica somente sob certas condições climáticas, surgiu a hipótese de que a planta murcha, em consequência de períodos quentes após chuvas de verão, poderia, às vezes, produzir uma toxina hepática; logo em seguida, saponinas esteroidais foram isoladas (KELLERMAN et al., 2005).

O teor de saponina é influenciado por fatores ambientais e segue um ciclo sazonal; sendo maior em pleno verão (CHEEKE & SHULL, 1985 apud MCDONOUGH et al., 1994). Em um dos surtos relatados observaram-se chuvas e aumento da umidade relativa do ar, cinco dias antes da manifestação dos primeiros sinais, seguidas de quatro dias consecutivos de temperaturas excepcionalmente altas (41,8°C) (MCDONOUGH et al., 1994).

Espécies sensíveis

São susceptíveis **ovinos** (KELLERMAN et al., 1980; COETZER et al., 1983; GLASTONBURY et al., 1984; KELLERMAN et al., 1991; MCDONOUGH et al., 1994; MILES et al., 1994a,b; TALAPA et al., 1994; ASLANI et al., 2003) e **caprinos** (GLASTONBURY & BOAL, 1985; ASLANI et al., 2004).

Cordeiros são mais sensíveis que ovelhas adultas (ASLANI et al., 2003). McDonough et al (1994) relataram um surto de fotossensibilização em ovinos (California Red) na Califórnia associado ao consumo de *T. terrestris*, em que o rebanho era constituído por seis ovelhas de 2 a 6 anos, um carneiro de 2 anos e muitos cordeiros de 2 a 3 meses; todos os animais foram afetados, exceto os cordeiros lactantes e duas das ovelhas mais velhas.

Quadro clínico

Como no caso do eczema facial, há um período de latência (KELLERMAN et al., 2005). Em alguns casos os sinais são observados a partir do 11º dia (ASLANI et al., 2003) até o 47º dia, em condições experimentais (ASLANI et al., 2004).

Entre os sinais clínicos são relatados os de fotossensibilização hepatógena típica (MCDONOUGH et al., 1994; ASLANI et al., 2003, 2004; KELLERMAN et al., 2005), avermelhamento de formação de crostas no focinho, nariz, orelhas e olhos (MCDONOUGH

et al., 1994; ASLANI et al, 2003). Em alguns casos, observa-se ainda inapetência, estase ruminal, icterícia, taquicardia, taquipnéia, hipertermia (ASLANI et al, 2004), perda de peso, depressão, urina amarelada (ASLANI et al, 2003, 2004) e hemoglobinúria (MCDONOUGH et al., 1994). A prevalência pode variar entre 21 e 37% e a taxa de mortalidade pode chegar até a 70% (GLASTONBURY et al., 1984).

Achados laboratoriais indicam diferenças significativas na contagem de glóbulos brancos (ASLANI et al, 2003), proteína plasmática total, fibrinogênio, concentrações de bilirrubina total e direta, ureia sanguínea nitrogenada, creatinina e na atividade da AST e fosfatase alcalina (MCDONOUGH et al., 1994; TALAPA et al., 1994; ASLANI et al, 2003, 2004). No relato de McDonough et al (1994) os exames laboratoriais detectaram aumento da AST (767 U/l) e SDH (168 U/l), que indicam a presença de uma doença hepatocelular, além de aumento da bilirrubina total (1,2 mg/dl), FA (380 U/l) e GGT (451 U/l), que indicam colestase; observaram também uma moderada elevação da ureia nitrogenada no soro (48 mg/dl) e das proteínas totais (8,6 g/dl) que podem ser resultado da desidratação e moderada neutrofilia (13,312/ μ l). De acordo com as observações de Aslani et al. (2003), não houve diferença significativa no VCM, na contagem de neutrófilos, linfócitos ou eosinófilos ou nas concentrações de cálcio, fósforo, sódio ou cloro no soro. Porém, nos experimentos de Aslani et al. (2004) observaram-se diminuição do VCM e proteína plasmática total e elevação da bilirrubina total e direta, ureia sanguínea nitrogenada, concentrações de creatinina e potássio e na atividade da AST (ASLANI et al, 2003).

Bourke (1984) relatara um distúrbio locomotor, envolvendo centenas de ovinos; reconhecido pela primeira vez em 1937, o surto ocorreu mais recentemente entre 1981-83. Esta condição ocorria apenas em certos períodos e áreas, sempre associados com períodos prolongados de pastejo em grandes áreas de *T. terrestris*. O curso da doença era caracterizado por desenvolvimento lento, fraqueza dos membros posteriores irreversível e os sinais clínicos sugeriam lesão tóraco-lombar na medula, que não pode ser confirmada através dos diversos exames realizados.

Achados macroscópicos

À necropsia, o fígado dos animais afetados pela “gelldikkop” apresenta-se difusamente mosqueado (KELLERMAN et al., 1991; MCDONOUGH et al., 1994) com colorações desde caqui a castanho-amarelado (KELLERMAN et al., 2005) ou mesmo castanho-avermelhado claro ou amarelo claro (ASLANI et al., 2004; MCDONOUGH et al., 1994), de tamanho normal ou com leve aumento de volume (KELLERMAN et al., 1991; ASLANI, 2003). Em geral, os ductos biliares são normais ou levemente espessados e um sedimento branco com aparência de giz está presente em numerosos locais nesses ductos. Duas ou três semanas após os sinais agudos, podem estar visíveis na superfície do fígado pequenas depressões ou fendas. Os rins podem estar inchados, com coloração amarelo-esverdeada e pontos verde-escuros de tamanho de uma cabeça de alfinete (KELLERMAN et al., 2005).

Caprinos intoxicados experimentalmente apresentaram edema, desidratação, intensa icterícia generalizada; fígado com aumento de volume moderado, de coloração amarelo-esverdeada na superfície de corte; vesícula biliar distendida, com a bile concentrada e espessa e rins aumentados e amarelados (ASLANI et al, 2004).

Achados histopatológicos

Mesmo animais sem sinais de fotossensibilização ou lesões macroscópicas podem apresentar alterações histopatológicas, em especial, no fígado e rins (ASLANI et al, 2004).

A lesão que mais chama atenção no fígado é o acúmulo de material cristalóide nos ductos biliares dos espaços-porta, bem como nos ductos biliares maiores intra e extra-hepáticos (MCDONOUGH et al., 1994; TALAPA et al., 1994; ASLANI et al., 2004; KELLERMAN et al., 2005). O material cristalóide também pode ser encontrado no epitélio ou ao redor dos ductos biliares, dentro e entre hepatócitos e células de Kupffer, na mucosa da vesícula biliar e no epitélio dos túbulos renais (ASLANI et al., 2004; KELLERMAN et al., 2005). Nesses locais, o epitélio de revestimento revela alterações degenerativas e necrose (MCDONOUGH et al., 1994; ASLANI et al., 2004; KELLERMAN et al., 2005); há também fibrose lamelar peri-ductal (TAPIA et al., 1994; MCDONOUGH et al., 1994; ASLANI et al., 2004; KELLERMAN et al., 2005), hiperplasia de ductos biliares (GLASTONBURY et al., 1984; TAPIA et al., 1994; ASLANI et al., 2003) e estase biliar (ASLANI et al., 2004; KELLERMAN et al., 2005). Além das lesões do sistema biliar, frequentemente há tumefação difusa e necrose de hepatócitos, individuais ou de pequenos grupos e, proliferação de células de Kupffer, as quais, muitas apresentam citoplasma abundante e de aparência espumosa (ASLANI et al., 2004; KELLERMAN et al., 2005).

Na pele observaram-se uma marcada acantose irregular, espessa crosta serocelular sobre a epiderme e derme superficial substituída por tecido de granulação. Os vasos sanguíneos das áreas afetadas podem apresentar degeneração fibrinóide (MCDONOUGH et al., 1994).

Nos rins, além da presença ocasional de material cristalóide, pode haver degeneração hidrópica (KELLERMAN et al., 1991), dilatação tubular e presença de pigmento biliar no epitélio (ASLANI et al., 2004; KELLERMAN et al., 2005).

Entre os miócitos dos músculos papilares do ventrículo esquerdo observaram-se pequenos agregados de células plasmáticas e poucos macrófagos (MCDONOUGH et al., 1994). Degeneração e necrose focal do miocárdio com infiltrado mononuclear foram observadas em alguns casos (ASLANI et al., 2003, 2004), o que tem sugerido toxidez das saponinas ao miocárdio (DOLLAHITE et al., 1977; BRIDGES et al., 1987).

Quadro 7- Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por plantas que contêm saponinas. II. *Tribulus terrestris* (Continua).

Referência	Características do estudo	Quadro clínico	Achados macroscópicos	Achados microscópicos	Conclusões /observações
ASLANI et al., 2004.	(E) Sabzevar, Khorasan - Sete caprinos de 1 a 2 anos de idade ingeriram <i>T. terrestris</i> por 8 semanas. - Achados clínico-laboratoriais foram avaliados.	- Inapetência, perda de peso, depressão, estase ruminal, icterícia, taquicardia, taquipnéia e hipertermia; urina amarelada. - Não foram observados sinais de FTS. - Observou-se diminuição do VCM e proteína plasmática total e elevação da Bb total e direta, ureia sanguínea nitrogenada, concentrações de creatinina e potássio e na atividade da AST.	- Apenas 2 animais apresentaram lesões. <u>Caprino 3:</u> edema, desidratação, intensa icterícia generalizada. Fígado moderadamente aumentado, de coloração amarela-esverdeada; vesícula biliar distendida, com a bile concentrada e espessa; rins aumentados e amarelados. - <u>Caprino 2:</u> icterícia moderada.	- Todos os animais apresentaram lesões no fígado e rins, em graus variáveis. - Degeneração e necrose hepatocelular, fibrose e proliferação biliar, infiltrado inflamatório, necrose tubular renal, material cristalóide nos DB e túbulos renais; em um caprino observou-se degeneração e necrose focal do miocárdio no ventrículo com infiltrado mononuclear.	- A ingestão de <i>T. terrestris</i> por caprinos leva ao desenvolvimento de uma doença hepato-renal. - A precipitação de material cristalóide nos túbulos renais e os pigmentos de hemossiderina nas células tubulares aliadas a elevação de creatinina e BUN está relacionado ao efeito hemolítico das saponinas do <i>T. terrestris</i> .
ASLANI et al., 2003.	(E) África do Sul - Ovinos foram submetidos à alimentação com e sem <i>T. terrestris</i> e descritos os aspectos clínicos, patológicos e laboratoriais. - Onze ovinos nativos, de 1 a 2 anos e ambos os sexos foram divididos em dois grupos; 6 animais ingeriram 80% de <i>T. terrestris</i> e 20% de feno de alfafa e de palha de milho e os outros 5, 40% de feno de alfafa e 60% de palha de milho.	- Os sinais clínicos foram observados no 11º dia: avermelhamento e formação de crostas no focinho, nariz, orelhas e olhos, depressão, perda de peso e urina de coloração amarelada. - Os achados laboratoriais dos exames semanais indicaram diferenças significativas na contagem de glóbulos brancos, proteína plasmática total e fibrinogênio, concentrações de Bb total e direta, ureia sanguínea nitrogenada e creatinina e na atividade da AST e fosfatase alcalina.	- Observaram graus variados de icterícia generalizada e fígado aumentado e colorido pelo pigmento biliar.	- Presença de material cristalóide nos DB e túbulos renais, degeneração hepatocelular, proliferação e fibrose biliar, necrose tubular renal e de músculo cardíaco.	- Não houve diferença significativa no VCM, na contagem de neutrófilos, linfócitos ou eosinófilos ou nas concentrações de cálcio, fósforo, sódio ou cloro no soro.
WILKINS et al. 1996.	(E) Saponinas foram isoladas a partir de amostras de <i>T. terrestris</i> coletadas em 4 localidades da África do Sul e analisadas através de CGMS e RMN.	-	-	-	Extratos de <i>T. terrestris</i> de 2 locais (etanol-água 4:1) revelaram altos níveis de ruscogenina (1-O-alpha-L-rhamnopyranosyl-(1 --> 2)-beta-D-6-O-acetylglucopyranoside) e saponinas diosgenina altamente litogênicas; de outros 2 locais, as amostras continham saponinas não litogênicas derivadas predominantemente da tigenina, neotigenina, gitogenina e neogitogenina.

CGMS= cromatografia gasosa com espectrometria de massa; RMN= ressonância magnetic nuclear

Quadro 7- Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por plantas que contêm saponinas. II. *Tribulus terrestris* (Continuação).

Referência	Características do estudo	Quadro clínico	Achados macroscópicos	Achados microscópicos	Conclusões /observações
MCDONOUGH et al., 1994.	<p>(R) Califórnia</p> <ul style="list-style-type: none"> - Relatam um surto de FTS em ovinos (Califórnia Red), associado ao consumo de <i>T. terrestris</i>. - O rebanho era constituído por 6 ovelhas de 2 a 6 anos, um carneiro de 2 anos e muitos cordeiros de 2 a 3 meses; todos os animais foram afetados, exceto os cordeiros lactantes e duas das ovelhas mais velhas. - Os animais eram mantidos em um pomar de 3 hectares (e recebiam suplementação com concentrados) que foi invadido por uma erva-daninha identificada como <i>T. terrestris</i>. - Cinco dias antes da manifestação dos primeiros sinais, houve chuvas na região e aumento da URA; nos quatro dias seguintes, a temperatura esteve excepcionalmente alta (41,8°C). 	<ul style="list-style-type: none"> - Entre os sinais observados no rebanho havia icterícia, FTS e hemoglobinúria. - Uma ovelha de 2 anos foi examinada antes e após morte. Apresentava icterícia de mucosas, inchaço, eritema e exsudação da pele na face, focinho e orelhas; como tinha sido tosada recentemente podia ser observada a pele ao longo do dorso difusamente avermelhada. - Os exames laboratoriais detectaram aumento da AST (767 U/l), SDH (168 U/l), Bb total (1,2 mg/dl), FA (380 U/l) e GGT (451 U/l). Uma moderada elevação da ureia nitrogenada no soro (48 mg/dl) e das proteínas totais (8,6 g/dl) podem ser devido a desidratação; notou-se também moderada neutrofilia (13,312/μl). 	<ul style="list-style-type: none"> - Fígado difusamente mosqueado marrom-avermelhado claro e amarelo claro tanto na cápsula como na superfície de corte. 	<ul style="list-style-type: none"> - Fígado: fibrose lamelar concêntrica periductal com edema moderado e infiltração difusa de células plasmáticas e raros macrófagos; DB com CRB (verde-amarelados claros, nos cortes congelados). Nos grandes DB os CRB estavam limitados por glóbulos eosinofílicos com focos de hiperplasia epitelial e necrose de células, que ocasionalmente eram observadas no lúmem. Hepatócitos apoptóticos raros e células de Kupffer proeminentes, com citoplasma abundante contendo pigmento verde-amarelado claro, positivo para ferro pela coloração de Azul da Prússia. - Pele: marcada acantose irregular, espessa crosta serocelular sobre a epiderme e derme superficial substituída por tecido de granulação. Vasos sanguíneos das áreas afetadas com degeneração fibrinóide. - Coração: agregados de células plasmáticas e macrófagos presentes entre os miócitos dos músculos papilares do ventrículo esquerdo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Este foi o primeiro surto de FTS relatado em ovinos na Califórnia (“Central Valley of California”) associado ao consumo de <i>T. terrestris</i>.

*URA= umidade relativa do ar; FTS= fotossensibilização; DB= ductos biliares

Quadro 7- Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por plantas que contêm saponinas. II. *Tribulus terrestris* (Continuação).

Referência	Características do estudo	Quadro clínico	Achados macroscópicos	Achados microscópicos	Conclusões /observações
MILES et al., 1994a.	(E) “Geeldikkop” foi induzida em um ovino pela administração oral de extrato bruto de saponinas esteroidais de <i>T. terrestris</i> . Realizaram a análise por CGMS, para saponinas livres e conjugadas, a partir do conteúdo ruminal, bile, fezes e urina. - As implicações destes achados foram discutidas.	-	-	-	- A análise por CGMS revelou rotas metabólicas nas quais os glicosídeos, diosgenina e yamogenina, foram convertidos em glucoronídeos de epismilagenina e episarsasapogenina, que são os principais constituintes dos cristais biliares que usualmente se formam durante a “geeldikkop”. Outras saponinas esteroidais encontradas no extrato são derivadas da tigenina, neotigenina, gitigenina e neogitigenina.
MILES et al., 1994b.	(E) “Geeldikkop” foi induzida em ovinos através da administração de saponinas brutas de <i>T. terrestris</i> .	-	-	-	- As saponinas administradas eram: diosgenina, yamogenina, epismilagenina, tigenina, neotigenina, gitigenina e neogitigenina, na proporção de 10:7:1:11:7:35:25. - A análise do material cristalóide obtido a partir da bile revelou a presença de uma mistura de 6:1 de sais de cálcio de β -D- glucoronídeos de epismilagenina e episarsasapogenina.
TALAPA et al., 1994.	(N) Buenos Aires, Argentina - Um surto de FTS hepatógena ocorreu em 40% dos ovinos que pastejavam em <i>T. terrestris</i> no sudeste do país.	- Houve aumento na atividade das enzimas AST e GGT em todos os animais testados, enquanto que os níveis de Bb aumentaram apenas no ovino mais intensamente afetado.	- Icterícia difusa e fígado com coloração ocre.	- Fibroplasia, fibrose lamelar periductal, hiperplasia de pequenos DB e tumefação difusa de hepatócitos; material cristalóide foi observado em apenas um DB.	- Concluíram que os achados são consistentes com os reportados em casos de “geeldikkop”, que ocorrem na África do Sul e Austrália.

*FTS= fotossensibilização; CGMS= cromatografia gasosa com espectrometria de massa; DB= ducto (s) biliar(es)

Quadro 7- Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por plantas que contêm saponinas. II. *Tribulus terrestris* (Continuação).

Referência	Características do estudo	Quadro clínico	Achados macroscópicos	Achados microscópicos	Conclusões /observações
KELLERMAN et al., 1991.	<p>(E) Com o objetivo de reavaliar o papel das saponinas na etiologia da “geeldikkop” administraram-se por um tubo estomacal em ovinos, saponina esteroidal bruta extraída de <i>T. terrestris</i>.</p> <p>- <u>Ovino 1</u> (22 kg/PV): recebeu ½ dose da saponina bruta extraída de 27 kg de <i>T. terrestris</i> fresco (dia 0); por 2 dias; a administração foi interrompida, pois o animal apresentou diarreia. A outra metade da dose foi dividida em 2 partes, administradas nos dias 3 e 4. No dia 5 o animal tornou-se fotossensibilizado; a gravidade dos sinais foi diminuindo já no dia 6 e no dia 7 foi necropsiado.</p> <p>- <u>Ovino 2</u> (38 kg/PV): recebeu saponina extraída de 38 kg de <i>T. terrestris</i> refrigerado. O extrato foi dividido em 20 partes iguais; a administração foi realizada da seguinte forma: 1 parte nos dias 0 e 1, 3 partes no dia 3, 4 partes no dia 4 e 9 partes no dia 5. O cordeiro desenvolveu diarreia (foi tratado) e no dia 7 apresentou FTS; os sinais tornaram-se menos intensos com o passar dos dias e no dia 13 foi necropsiado.</p> <p>- <u>Ovino 3</u> (24 kg/PV): recebeu nos dias 0 e 1 doses iguais de saponinas extraídas de 45 kg de <i>T. terrestris</i> refrigerado; também desenvolveu diarreia e foi tratado. Os sinais de FTS apareceram no dia 3 e a necropsia foi realizada no dia 7 (já não apresentava FTS).</p>	<p>- Em dois ovinos observou-se elevação da AST e GGT e em um deles, bilirrubinemia. O terceiro ovino desenvolveu FTS sem lesões típicas de “geeldikkop” no fígado ou alterações na atividade das enzimas hepáticas.</p>	<p>- Entre as alterações observadas nos ovinos, as mais frequentes foram: fígado aumentado de volume, áreas deprimidas marrom-esverdeadas de tamanhos variados com lobulação mais evidente; VB: edema da parede e bile verde-enegegida contendo finos sedimentos branco (giz); rins: aumentado de volume discretamente e com coloração marrom-amarelada. O ovino 3 não apresentou lesões macroscópicas.</p>	<p>- Dois ovinos desenvolveram lesões típicas de “geeldikkop”, incluindo presença de material cristalóide nos DB e fibrose concêntrica periductal moderada a severa; além disso havia proliferação moderada de DB, infiltrado de linfócitos e eosinófilos e presença de cristais dentro e ao redor dos DB, algumas vezes os ocluindo e os distorcendo. As lesões do ovino 3 foram de tumefação de hepatócitos e focos de necrose de distribuição irregular, proliferação moderada de DB e infiltrado de linfócitos e eosinófilos em algumas tríades portais.</p> <p>- Rins: degeneração hidrópica das células epiteliais.</p> <p>- Na ME, o material cristalóide era formado por agregados tipo-placas.</p>	<p>- A quantidade de saponinas brutas foi entre 0,3 a 0,55 % e de sapogeninas de 0,06 a 0,08%.</p> <p>- Na planta a principal sapogenina detectada foi a diosgenina (e também a ruscogenina e a gitogenina); da bile nenhuma sapogenina foi identificada.</p> <p>- Os achados destes experimentos são consistentes com os relatos de FTS hepatógena em ovinos causada por <i>A. lecheguilla</i> e <i>N. ossifragum</i>, que podem ser induzidos por saponinas brutas das respectivas plantas.</p>

*FTS= fotossensibilização; DB= ducto(s) biliar(es); ME= microscopia eletrônica

Quadro 7- Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por plantas que contêm saponinas. II. *Tribulus terrestris* (Continuação).

Referência	Características do estudo	Quadro clínico	Achados macroscópicos	Achados microscópicos	Conclusões /observações
BOURKE, 1984.	- New South Wales. - Um distúrbio locomotor diferente que afetava ovinos foi reconhecido pela primeira vez em 1937 e um surto ocorreu mais recentemente, em 1981-83. - Esta condição ocorria apenas em certos períodos e algumas áreas e sempre estiveram associada com períodos prolongados de pastejo em grandes áreas de <i>T. terrestris</i> .	- Centenas de ovinos foram afetados, com prevalência variável entre os rebanhos. - O curso da doença foi caracterizado por desenvolvimento lento, fraqueza dos membros posteriores irreversível. Os sinais clínicos sugeriam que havia lesão tóraco-lombar na medula.	- Os exames macro e microscópicos de nervos e músculos não apresentaram anormalidades que pudessem ser associados aos sinais clínicos.	-	- Resultados de exames hematológicos, bioquímicos e toxicológicos indicam presença de uma doença neuromuscular, porém não foi possível estabelecer a etiologia.
GLASTONBURY et al., 1984.	(N) New South Wales - Dois surtos de FTS ocorreram em ovinos desmamados no sudoeste de durante o início do outono de 1982; com histórico de acesso a <i>T. terrestris</i> .	- A taxa de prevalência foi de 21 e 37%, e a de mortalidade de aproximadamente 70%. - Os sinais clínicos que predominaram foram icterícia e FTS.	- Observaram coloração ocre no fígado e caqui nos rins.	- A lesão mais característica foi a presença de estruturas semelhantes a fendas de colesterol no lúmen de DB, no citoplasma de hepatócitos e células de Kupffer; observadas também no lúmen de néfrons associadas a hiperplasia do epitélio tubular.	- Os autores também discutem sobre a possível patogênese da “geeldikkop”.
KELLERMAN et al., 1980	(E) Karoo, África do Sul - Fotossensibilização foi induzida pela administração de culturas de <i>P. chartarum</i> obtidos de <i>T. terrestris</i> coletadas durante um surto de “geeldikkop”. - Diversas culturas puras isoladas foram administradas a ovinos, porém apenas aquelas de <i>P. chartarum</i> e de <i>Myrothecium verrucaria</i> mostraram-se tóxicas.	- Cultura pura do fungo <i>P. chartarum</i> com quantidade de esporidesmina de 0,75 a 4,0 mg/kg resultou na produção do “eczema facial”, em animais com dieta especial. - Já a administração de culturas similares equivalentes a 1,0 mg/kg de esporidesmina coletadas em Karoo resultou em lesões características tanto de “eczema facial” como de “geeldikkop”. - Em um experimento posterior, foi possível induzir a “geeldikkop” em ovinos mantidos em pastos de <i>T. terrestris</i> e “eczema facial”, em animais que receberam doses idênticas as interiores com uma pequena quantidade de <i>T. terrestris</i> .	-	- Os achados histopatológicos são descritos com detalhe.	- A ingestão de <i>T. terrestris</i> resulta em “geeldikkop” e quando junto com cultura tóxicas de <i>P. chartarum</i> , em “eczema facial”. A planta então não atua apenas como veículo para a ingestão de esporos, mas também interage com a esporidesmina na indução de lesões típicas de “geeldikkop”. Enquanto que a esporidesmina sozinha resulta em “eczema facial”. Assim, há indicações de que o agente responsável por uma FTS (eczema facial e “geeldikkop”) possa exacerbar o efeito do outro.

*FTS= fotossensibilização

C. *Narthecium ossifragum*

A fotossensibilização em ovinos causada pela ingestão de *N. ossifragum* (Figuras 34a, b) é conhecida por “alved” e ocorre na Escandinávia (Ilhas Faeroes e costa oeste da Noruega) (ENDER, 1955; LAKSEVELA & DISHIINGTON, 1983) e em ilhas britânicas (FORD, 1964). Estima-se que entre 30-50% do rebanho norueguês são acometidos pela intoxicação provocada pelo consumo desta planta (FLÅØYEN, 1996).

Esta foi a primeira doença em que se incriminou as saponinas como possível agente causal (ABDELKADER et al., 1984). Porém, também pelas dificuldades em se reproduzir a doença, Aas & Ulvund (1989) postularam que micotoxinas juntamente com as saponinas poderiam ser responsáveis por surtos de fotossensibilização.



Figuras 34a, b. *N. ossifragum*

Fontes: (a) disponível em <http://www.ipcc.ie/bicbogaspodel.jpeg>; (b) disponível em picasaweb.google.com

Princípio tóxico e patogenicia

Flåøyen & Wilkins (1997) citam a presença de toxinas (aparentemente, diferentes substâncias) em *N. ossifragum* capazes de causar efeitos hepatotóxicos e nefrotóxicos (MALONE et al., 1992; FLÅØYEN, 1996).

Alguns autores têm sugerido que as saponinas poderiam causar a fotossensibilização (maiores detalhes podem ser obtidos nos trabalhos de Ender, 1955; Abdelkader et al., 1984; Lancaster et al., 1991), já outros, discutem sobre a possibilidade de que as saponinas ou sapogeninas seriam responsáveis apenas pelo desenvolvimento das lesões (maiores detalhes nos trabalhos de Flåøyen et al., 1991b, 1993; Flåøyen & Wilkins, 1997). Ceh & Hauge (1981) e Miles et al. (1993) apontam a sarsasapogenina como o principal constituinte obtido a partir de *N. ossifragum* (FLÅØYEN & WILKINS, 1997); a episarsasapogenina e também em menor quantidade, a epismilagenina, foram detectadas em cristais biliares de cordeiros fotossensibilizados (MILES et al., 1993).

Na tentativa de se reproduzir a doença, foram fornecidas grandes doses de sarsasapogeninas livres a cordeiros, porém em nenhum dos animais houve desenvolvimento de lesões hepáticas (FLÅØYEN et al., 1993). Por isso, levantaram a possibilidade de que ocorra formação de sais de cálcio insolúveis de epi-sapogeninas β -D-glucoronídeos e conseqüentemente, o desenvolvimento das lesões características, apenas quando grandes

quantidades de saponinas são ingeridas e sob determinadas circunstâncias (FLÅØYEN & WILKINS, 1997).

Condições em que ocorre a intoxicação

Todas as doenças fotossensibilizantes de animais mantidos em pastos com plantas que contêm saponinas esteroidais ocorrem esporadicamente e esta variação ocorre entre regiões e também de um ano para o outro em um mesmo local (LAKSEVELA & DISHIINGTON, 1983).

Espécies sensíveis

A intoxicação por *N. ossifragum* (Quadro 8) tem sido descrita em ovinos (FLÅØYEN & WILKINS, 1997), bovinos e ratos (FLÅØYEN et al., 1999); em diversas espécies de ruminantes causa severa nefrose (MALONE et al., 1992; FLÅØYEN et al., 1995a,b,c, 1997,1999).

Esta doença tem sido reproduzida experimentalmente em bovinos, ovinos, caprinos, ratos, veado e rena (FLÅØYEN et al., 1999).

Quadro clínico-patológico

Após a ingestão de *N. ossifragum* têm sido descritas alterações hepáticas e renais.

Cordeiros afetados apresentam lesões hepáticas que consistem em necrose individual de hepatócitos, fibroplasia portal, proliferação de ductos biliares, fendas cristalóides em ductos biliares, hepatócitos e células de Kupffer (WISLØFF et al., 2002, FLÅØYEN et al., 1991a). Acúmulo de glicogênio foi visto em hepatócitos das regiões centrolobulares (FLÅØYEN et al., 1991a). Pode-se observar também aumento na concentração plasmática de bilirrubina, na atividade da AST e da GGT (WISLØFF et al., 2002).

Wisløff et al (2003) estudaram rins de 25 caprinos, com 5 semanas a 4 meses de idade que receberam oralmente um extrato aquoso de *N. ossifragum*. As lesões funcionais incluíam elevação da ureia, creatinina e magnésio, discreta diminuição na concentração do cálcio, aumento de proteínas na urina e da proporção proteína-creatinina e aumento da atividade da FA e GGT.

As alterações microscópicas foram observadas após 6 horas; os achados mais evidentes foram de vacuolização, edema intersticial e necrose focal das células epiteliais tubulares renais, que indicam uma ação rápida do princípio tóxico induzindo lesão tanto por efeito tóxico direto como por efeitos isquêmicos secundários (WISLØFF et al., 2003). O principal achado microscópico encontrado nos rins foi a dilatação dos túbulos com material eosinofílico no lúmen; alterações degenerativas também foram visualizadas em grandes proporções (WISLØFF et al., 2002). Ultraestruturalmente, os túbulos tinham perdido as microvilosidades, havia vacuolização citoplasmática irregular, mitocôndria aumentada com perda de cristas e necrose de membranas e no glomérulo havia ocasional dano endotelial e encurtamento e inchaço do processo podocítico, os capilares peritubulares tinham rompimento na parede dos vasos, edema endotelial, além de marcado edema no interstício (WISLØFF et al., 2003).

Quadro 8- Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por plantas que contêm saponinas. III. *Narthecium ossifragum* (Continua).

Referência	Características do estudo	Quadro clínico	Achados macro e/ou microscópicos	Conclusões / observações
FLÅØYEN et al., 2004.	(E) More og Romsdal County, Norway - Trinta e nove amostras de <i>N. ossifragum</i> foram coletadas de 8 locais durante junho a setembro de 1997 e 41 amostras foram coletadas no mesmo local durante junho a agosto de 1998 para análise de saponinas esteroidais usando CGMS. - A amostra de 1998 também foi examinada para detecção de elementos fúngicos após incubação por 10-14 dias.	-	-	- Os resultados não revelam diferenças sistemáticas nas concentrações de saponinas entre as duas estações ou entre amostras coletadas no início ou final da mesma estação ou entre amostras coletadas de diferentes locais. - <i>Cladosporium magnusianum</i> foi o fungo predominante encontrado. O grau de infecção fúngica nas amostras foi geralmente baixo, mas o número de colônias e elementos fúngicos nas folhas lavadas ou sobre as folhas tendeu a aumentar com o tempo. - Sugerem que a esporulação possa ter ocorrido em resposta ao aumento nas concentrações de saponinas. As maiores concentrações de saponinas em 1997 e 1998 (4881 e 7115 mg/kg de matéria seca, respectivamente) foram de 13-14 vezes maior do que as menores concentrações de saponinas encontradas (344 e 531 mg/kg de matéria seca, respectivamente).
SCHEIE et al., 2003.	- Por dois verões consecutivos, cordeiros pastaram em <i>N. ossifragum</i> ; 17 animais apresentaram sinais clínicos de FTS e foram incluídos neste estudo no 1º ano e mais 5 no ano seguinte; 16 cordeiros saudáveis serviram como controle. - Emissão fluorescente e espectro de excitação de filoeirtrina foram mensurados no plasma ou soro de 21 animais fotossensibilizados e 16 controles. No 1º ano do estudo amostras de pele foram coletadas na necropsia de todos os animais fotossensibilizados e de 7 animais saudáveis; sendo examinado por espectrofluorometria fluorescente.	- Todas as amostras de plasma e soro de cordeiros fotossensibilizados exibiram forte fluorescência tipo-filoeirtrina de espectro idêntico; a fluorescência máxima foi de 650 e 711 nm e a excitação máxima de 425 nm. - A concentração de filoeirtrina no plasma ou soro excedeu 0.3 µ/ml antes dos sinais clínicos ocorrerem, enquanto que nos cordeiros saudáveis a concentração foi <0.05 µ/ml. - A fluorescência das amostras cutâneas mostrou picos de 650, 670 e 711 nm; nos controles foi 650 e 711 nm.	-	- Esta pesquisa foi realizada para que pudesse ser estabelecido um método de mensuração da filoeirtrina no plasma ou no soro e na pele de cordeiros fotossensibilizados após a ingestão de <i>N. ossifragum</i> . - Nos animais saudáveis, quando presente, a fluorescência foi mínima e a concentração plasmática de filoeirtrina foi <0.05 microg/ml. - Sinais clínicos não foram observados antes que a concentração plasmática de filoeirtrina excedesse 0.3 microg/ml. - Este é o 1º relato de uso de método espectroscópico para análise de filoeirtrina.

*FTS= fotossensibilização; DB= ducto(s) biliar (es); CGMS= cromatografia gasosa com espectrometria de massa

Quadro 8- Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por plantas que contêm saponinas. III. *Narthecium ossifragum* (Continuação).

Referência	Características do estudo	Quadro clínico	Achados macro e/ou microscópicos	Conclusões / observações
WISLØFF et al., 2003.	(E) Estudaram o efeito do <i>N. ossifragum</i> nos rins de caprinos. Vinte e cinco caprinos, com 5 semanas a 4 meses de idade, receberam oralmente um extrato aquoso de <i>N. ossifragum</i> . - No experimento 1 estudaram-se as alterações microscópicas e funcionais em 12 animais, que foram eutanaziados após 2, 3, 4, 5 e 6 dias. - No experimento 2 foram incluídos estudos ultraestruturais em biópsias renais seriadas e análise de urina de 5 animais que receberam os extratos e 2 animais controles. Também, amostras de urina foram coletadas de 4 animais dosados e 2 controles.	- As lesões funcionais incluíam elevação da ureia, creatinina e magnésio e discreta diminuição na concentração do cálcio, aumento de proteínas na urina e da proporção proteína-creatinina; aumento da atividade da FA e GGT. - Ultra-sonograficamente observou-se fluidos perirenal e retroperitoneal.	- As alterações microscópicas foram observadas após 6 h. - Ultraestruturalmente, os túbulos tinham perdido as microvilosidades, havia vacuolização citoplasmática irregular, mitocôndria aumentada com perda de cristas e necrose de membranas. Os capilares peritubulares tinham rompimento na parede dos vasos e edema endotelial irregular e marcado edema no interstício.	- Os achados mais evidentes foram de vacuolização, edema intersticial e necrose focal das células epiteliais tubulares; indicam uma ação rápida do princípio tóxico induzindo lesão tanto por efeito tóxico direto como por efeitos isquêmicos secundários.
WISLØFF et al., 2002.	(N/E) Dezesesseis cordeiros apresentaram FTS hepatógena (alveld) após pastejo em <i>N. ossifragum</i> ; outros 7 cordeiros mantidos na mesma pastagem, sem sinais de FTS, também foram estudados.	- Apresentaram sinais de FTS hepatógena.	- Todos os cordeiros afetados revelaram lesões hepáticas que consistiam em necrose individual de hepatócitos, fibroplasia portal e proliferação de DB. Fendas cristalóides foram demonstradas nos DB em 2 e nos hepatócitos e células de Kupffer de 9 cordeiros fotossensibilizados. - Observou-se também aumento acentuado na concentração plasmática de Bb (10 casos), aumento moderado a acentuado na atividade da AST (7 casos) e na atividade da glutamato desidrogenase (1 caso). O principal achado microscópico encontrado nos rins foi dilatação dos túbulos com material eosinofílico no lúmen. Alterações degenerativas foram visualizadas em grandes proporções.	- A elevação plasmática de ureia e creatinina e as alterações histopatológicas nos rins sugerem que ovinos fotossensibilizados tenham uma fase de injúrias renais. - Por CGMS fez-se a análise de sapogeninas livres e conjugadas no fígado e bile; concentrações significativamente maiores de episapogeninas conjugadas foram detectadas tanto nos animais fotossensibilizados como nos não-fotossensibilizados.
FLÅØYEN et al., 2001.	(E) Administrou-se a uma ovelha 70 g de <i>N. ossifragum</i> , 3 vezes/dia/6 dias sucessivos e uma vez no sétimo dia. Adicionalmente, foi administrada durante os 7 dias, 20 mg de [20,23,23-H-2(3)] sarsasapogenina. Depois de 7 dias a ovelha foi eutanasiada - Amostras de fezes coletadas nos dias 4-7, planta, bile, urina, rume, duodeno, jejuno, cólon e de reto foram analisados por GCMS para a avaliação de sapogeninas livre e conjugada	-	-	- As saponinas ingeridas são rapidamente hidrolizadas no rumem em sapogeninas livres e, em parte, epimerizada a C-3 dis episapogeninas. A absorção de sapogeninas livre parece acontecer no jejuno. - O <i>N. ossifragum</i> continha principalmente sarsasapogenina e esmilagenina e apenas níveis desprezíveis de sarsasapogeninas, nas amostras do animal. A concentração de sapogeninas nas fezes alcançou um pico máximo após 108 h.

*FTS= fotossensibilização; DB= ducto(s) biliar (es); CGMS= cromatografia gasosa com espectrometria de massa

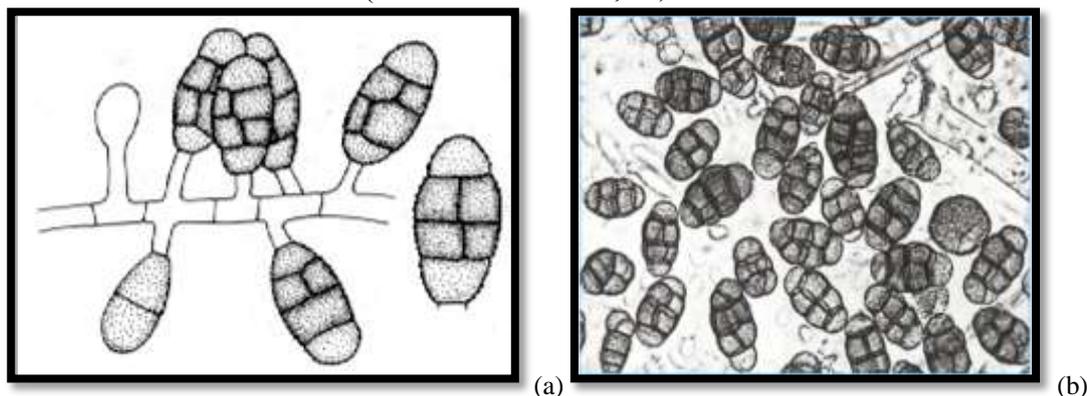
Quadro 8- Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por plantas que contêm saponinas. III. *Narthecium ossifragum* (Continuação).

Referência	Características do estudo	Quadro clínico	Achados macro e/ou microscópicos	Conclusões / observações
FLÅØYEN & WILKINS, 1997.	(E) Um ovino (fêmea, 7,5 meses de idade, com 50 kg de peso corporal) recebeu por 4 dias consecutivos 2,1 kg de folhas e de flores de <i>N. ossifragum</i> , através de intubação intraruminal.	-	-	- Sarsasapogenina e esmilagenina, na proporção de 9:1 foram dominantes. - A análise por CGMS de saponinas das amostras dos ovinos permitiu a identificação de 3 regiões distintas de atividade metabólica (rumem e omaso; duodeno, jejuno e fígado; ceco e cólon). - A ausência de saponinas na urina, coletada 24 h após a administração indica que saponinas e seus metabólitos não estão envolvidos com a doença renal em ruminantes.
FLÅØYEN et al., 1991a.	(E) Alterações histológicas no fígado de cordeiros com “alveld” e de cordeiros intoxicados experimentalmente pela esporidesmina foram comparados.	-	- Nas duas doenças, a lesão foi caracterizada por uma necrose centrolobular, por discreta a moderada fibroplasia periportal e proliferação de DB. - Acúmulo de glicogênio foi visto em hepatócitos das regiões centrolobulares.	- Danos ao parênquima são causados pela obstrução de DB e acúmulo de filioeritina tanto nos casos de “alveld” como nos de intoxicação experimental pela esporidesmina. - O acúmulo de glicogênio foi correlacionado a mensuração da atividade enzimática (glicose-6-fosfatase e glicogênio fosforilase), porém não pôde ser explicado
FLÅØYEN et al., 1991b.	- Realizaram-se investigações químicas da planta fresca e seca-congelada sobre o conteúdo de saponinas.	- Cordeiros que ingeriram grandes quantidades de <i>N. ossifragum</i> não desenvolveram “alveld”.	-	- Não houve diferenças no conteúdo de saponinas. Estes resultados indicam que a doença não seja somente causada pelas saponinas produzidas pelo <i>N. ossifragum</i> .

*FTS= fotossensibilização; DB= ducto(s) biliar (es); CGMS= cromatografia gasosa com espectrometria de massa

2.3.4.2. Intoxicação por *Pithomyces chartarum*

Pithomyces chartarum (Figuras 35a, b) é um fungo mitospórico enquadrado entre os hifomicetos, da família Dematiaceae (Deuteromycota), forma anamórfica de *Leptosphaerulina chartarum* Roux⁷. Possui micélio pigmentado com conidióforos simples, pouco diferenciados. Cada conidióforo origina um conídio terminal. Os conídios são equinulados ou verrugosos, de pigmentação escura e com 3-4 (maioria 3) septos transversais (ELLIS, 1971 apud RUSSOMANNO et al., 2003). *P. chartarum* tem as seguintes sinonímias: *Sporidesmium bakeri* Sydow, *Sporidesmium chartarum* Berk. & Curt.; *Piricauda chartarum* (Berk. & Curt.) R.T.Moore; *Sporidesmium echinulatum* Spegazzini; *Scheleobracea echinulata* (Speg.) Hughes (ELLIS, 1960). A doença provocada pelo fungo é conhecida como “esporidesmia”, “intoxicação por *P. chartarum*”, “Intoxicación por el hongo de la pradera”, “dermatite facial” e “eczema facial” (GALLEGOS et al., 1-).



Figuras 35a, b. *P. chartarum*

; O fungo é cosmopolita e considerado saprófito em vegetais (RUSSOMANNO et al., 2003). A sua ocorrência já foi constatada em todos os continentes, em cerca de 40 espécies de vegetais, pertencentes a diversos gêneros (CINTRA et al., 1977). No Brasil, comprovou-se a presença deste fungo em sementes de: linho, arroz, capim coloniã, *Setaria kazungula*, *B. brizantha*, *B. decumbens*, *B. decumbens* australiana e IPEAN e *Paspalum plicatulum*; nos capins: fino, napier, coloniã, angola, pangola, natural nativo, Jaraguá, três folhas, batatais, gordura, flexinha, Embu Guiné, estrela e mato grosso, e em feno de: soja, alfafa, *B. decumbens*, *Desmondium intortum* e de capim estrela. Em amostras provenientes de outros países, o fungo também pode ser constatado em sementes de *B. decumbens*, capim Urochloa e Buffel Gaydah vindos da Austrália e em sementes de milho, provenientes dos Estados Unidos (CINTRA et al., 1977).

Histórico da intoxicação por *Pithomyces chartarum*

A correlação entre altas temperaturas em certos períodos da primavera e verão com a ocorrência do “eczema facial” em bovinos e ovinos foi reconhecida anteriormente a descoberta do envolvimento do fungo *P. chartarum* como agente etiológico (COOPER & WALKER,

⁷ Descrição do fungo (Russomanno et al., 2003)

ASCOMA: uniloculado, ostiolado, peritecióide, pseudotécio imerso nos tecidos do hospedeiro ou irrompente com o ápice rostrado, composto de células pseudoparenquimatosas; células externas marrons e espessas e internas hialinas e com paredes finas; dimensões: (150) 123,0 (-72,0) x (122,0-) 103,0 (-50,0) µm.

ASCOS: bitunicados em forma de saco, pouco numerosos, contendo 8 ascosporos, (90,0-) 79,0 (-72,0) x (50,0-) 39,0 (-32,0) µm.

ASCOSPOROS: hialinos, oblongos e elipsóides, dictiosporos (uniformes), septo longitudinal poucas vezes ausente, com uma fina bainha gelatinosa, por vezes tornando-se marrons com a idade, medindo (35,0-) 28,0 (-25,0) x (12,5-) 10,0 (-7,5) µm. *Leptosphaerulina chartarum* (forma teleomórfica) foi descrito por Roux (1986) em Pretória, África do Sul, onde foi encontrado sobre sete tipos diferentes de plantas daquela região.

1940). Somente após longas pesquisas sobre a doença na Nova Zelândia (CUNNINGHAM et al., 1942; CLARE, 1952, 1955; FILMER & JOHNS, 1960; FORGACS & CARLL, 1962; WEISS, 1962; CONNOR, 1977; MORTIMER et al., 1978a,b; KELLY, 1993) é que apontou-se a participação do fungo com desencadeador da doença, que causara graves prejuízos aos criadores que matinham seus animais em pastagens onde predomina *Lolium perrene* (“perrenial rye-grass”). Assim, somente em 1958, Percival & Thornton provaram, através do isolamento e cultura de cepas de *P. chartarum* a toxicidade do mesmo. Em sequência, outros pesquisadores concluíram que se tratava de intoxicação pela esporidesmina, metabólito produzido por *P. chartarum* (PERCIVAL, 1959; THORNTON, 1959; THORNTON & PERCIVAL, 1959; THORNTON & ROSS, 1959; THORNTON & SINCLAIR, 1959, 1960; SYNGE & WHITE, 1959, 1960; CRAWLEY et al., 1961).

Mais tarde, a ocorrência do “eczema facial” em ovinos e bovinos foi diagnosticada em pastagens na Austrália, com ou sem participação de *L. perrene* (HORE, 1960; EDWARDS et al., 1981). Um surto de fotossensibilização em ovinos, na Austrália, deveu-se, provavelmente, à ingestão de feno de cereal contaminado com o fungo e abandonado no pasto (GARDINER & NAIRN, 1962).

Na África do Sul, a ocorrência do “eczema facial” foi relatada em ovinos mantidos em pastagens com *L. perrene* (MARASAS et al., 1972). Nos Estados Unidos foram levantadas suspeitas por ocasião da ocorrência de uma doença fotossensibilizante em Oklahoma, em bovinos alimentados com feno de alfafa (MONLUX et al., 1963; GLENN et al., 1964, 1965) e, no Texas, em bovinos que pastavam gramíneas não-especificadas (TABER et al., 1968).

Na Europa, surtos de uma doença descrita como semelhante ao “eczema facial” foram observados em ovinos nos Países Baixos (França); foi verificado que o capim (não-especificado) estava maciçamente infestado por *P. chartarum* (BENZILLE et al., 1984).

Na Argentina, fotossensibilização hepatógena em bovinos, produzida por contaminação dos pastos com *P. chartarum*, foi observada por Carrillo et al. (1980). Tratava-se de pastos dos mais diversos tipos, sobretudo de restevas de linho, trigo e girassol, com abundante material vegetal morto; as contagens revelaram elevado número de esporos de *P. chartarum*. Também na Argentina, houve um surto de fotossensibilização em vacas leiteiras, o qual foi atribuído ao uso de feno misto contendo um elevado número de esporos de *P. chartarum* (GOBATO et al., 1990).

No Uruguai, Riet-Alvariza & Dias (1974) verificaram a ocorrência de fotossensibilização hepatógena em bovinos mantidos em pastos mistos em que predominava *L. perrene*, com a presença de *P. chartarum*. Em 1977, houve aparecimento de outros casos, com contagens acima de 100.000 esporos por grama de pasto seco, na maioria das amostras examinadas (RIET-ALVARIZA et al., 1977). Nesse país a pitomicotoxicose ocorre em pastagens de leguminosas (trevo-branco, trevo-vermelho e trevo-subterrâneo) ou dessas leguminosas consorciadas com gramíneas (festuca, falaris, azevém, trigo ou aveia) (RIET-ALVARIZA, 1993).

No Brasil, desde a detecção da presença do fungo nas pastagens, a *Brachiaria* sp tem sido apontada como a principal gramínea brasileira na qual, os esporos do fungo poderiam atingir densidade capaz de causar intoxicação (DÖBEREINER et al., 1976; NOBRE & ANDRADE, 1976; CAMARGO et al., 1976; FAGLIARI et al., 1993 a, b, c).

Princípio tóxico e patogenia

Em geral, os esporos de *P. chartarum* contêm em média 0,8 mg de esporidesmina por g de esporos. Doses de 0,8 mg de esporidesmina por kg de peso vivo resultam no desenvolvimento de sinais de intoxicação. Uma dose de 1mg/kg causa sintomas severos e morte. Assim, em condições de campo, quando as pastagens contêm, no mínimo, 100.000 esporos do fungo por g de pastagem, geralmente há mortes de animais (RIET-ALVARIZA, 1993). Na Nova Zelândia, através da experimentação, verificou-se que, para ovinos, doses orais de 0,4 a 0,7 mg/kg de esporidesmina reproduzem surtos moderados ou severos, idênticos aos surtos naturais. Dose de 1,0 mg/kg produz uma doença mais severa com fotossensibilização atingindo mais de 80% dos animais e letalidade em torno de 70%. De forma diversa da doença natural, doses orais de 3,0 mg/kg causaram morte em 4 dias, em geral sem fotossensibilização (MORTIMER et al., 1978b) e doses menores repetidas são quase tão eficientes como uma única grande dose (CLARE, 1965).

Riet-Alvariza (1993) relata que são necessários níveis de 40.000 esporos/grama de matéria vegetal morta, para que bovinos apresentem fotossensibilização e quantidades iguais ou maiores que 100.000 esporos para que ocorra insuficiência hepática e morte. No entanto, a pitomicototoxicose, em geral, ocorre em condições onde a quantidade de esporos presentes é maior do que 200.000 esporos/g (TOKARNIA et al., 2000). Altas contagens de esporos foram associadas a severas lesões hepáticas e fotossensibilização; amostras de pastagens revelaram quantidades que variaram entre 5.000 a mais de 3.000.000 de esporos por grama de capim fresco, as quais podem apresentar-se potencialmente tóxicas por períodos de semanas a meses (SMITH, 2000). Comumente, a ingestão de gramíneas que contêm 50.000 esporos/grama de capim fresco durante algumas semanas ou com 200.000 a 300.000 esporos/grama durante alguns dias, tem sido descrita como capaz de promover a doença (KELLERMAN et al., 2005).

Condições em que ocorre a intoxicação

A incidência da doença varia muito e é sobretudo, dependente das condições climáticas. *P. chartarum* vive em material vegetal morto e, no decorrer das estações, a sua sobrevivência está condicionada, principalmente, a três fatores: umidade, temperatura e substrato, sendo que os dois primeiros influenciam todos os estágios de desenvolvimento desse microrganismo. Quando as condições climáticas tornam-se favoráveis, ou seja, quando ocorrem temperaturas na faixa de 18° a 27°C e intensa umidade relativa (ao redor de 96%), durante 12 horas ou mais há com intensa esporulação das colônias nas pastagens (MARASAS et al., 1972; DE WET & ERAMUS, 1984; HANSEN et al., 1994; FLÅØYEN & FRØSLIE, 1997; PINTO et al., 2005). Assim como tem sido observado em outros países (SMITH & O'HARA, 1978; BENZILLE et al., 1984; PINTO et al., 2005), na Nova Zelândia, isto ocorre no fim de verão e no outono, quando a “morte” do capim e o amadurecimento das sementes proporcionam bastante material para o fungo se desenvolver (KELLERMAN et al., 2005). Em outros locais, uma estação de verão atípica caracterizada por secas poderá resultar em esporulação no outono quando ocorrerem chuvas e aumento de temperatura (GONZÁLEZ et al., 1991; FUERTES et al., 2-).

O período considerado de maior risco à intoxicação é curto, em geral, com duração de poucos dias (MITCHELL et al., 1959; CRAWLEY & WOOLFORD, 1965; SMITH et al., 1965; MENNA, 1973; MENNA & BAILEY, 1973; MORTIMER et al., 1978a). A água e a luz solar destroem a esporidesmina com rapidez (CLARE & GUMBLEY, 1962; CLARE, 1965) e desta maneira, a toxina pode ser removida e destruída antes que os esporos

desapareçam da pastagem (MENNA, 1973); por outro lado, em certas condições, a toxidez pode ser mantida durante um ano ou mais (CLARE, 1959, 1965; RICHARD, 1973).

A pastagem é mais favorável do que outros alimentos para o crescimento de *P. chartarum*, porque nela há, ao nível da superfície do solo, uma camada de material morto capaz de deter umidade por períodos máximos. Forrageiras do gênero *Brassica* e milho têm a maior parte das folhas bem acima da superfície de solo, em um microclima de menor umidade. Alimentos, como feno e grãos, são guardados com baixo teor de umidade e, se molhados, a temperatura provavelmente sobe acima do necessário para crescimento ótimo ou produção da toxina de *P. chartarum* (MORTIMER et al., 1978a). Por isso, é possível que a aparente ausência dessa intoxicação no hemisfério norte, com clima temperado (não muito frio), seja devida à diferença na criação dos animais e nem tanto à ausência de “pastagens perigosas”.

Observam-se como condições que favorecem o desenvolvimento da pitomicotoxicose o pastoreio intenso (CONNOR, 1977; MORTIMER et al., 1978a; SMITH & TOWERS, 2002; PINTO et al., 2005), o que provavelmente, obriga os animais a ingerir o capim rente ao solo, com quantidades de esporos suficientes para causar intoxicação. Além disso, pisoteio intenso (CONNOR, 1977; MORTIMER et al., 1978a), pastagens secas ou ingestão de legumes mofados (COYNE & OEHME, 1993) também têm sido relatados como fatores predisponentes.

Há diversas referências sobre a existência de cepas de *P. chartarum* mais tóxicas ou menos tóxicas, e também não-tóxicas (CLARE & GUMBLEY, 1962; MARASAS & KELLERMAN, 1978; KELLERMAN et al., 1980; EDWARDS et al., 1981; SMITH & MILES, 1993). No entanto, na maioria dos países predominam estirpes não-toxigênicas, ao contrário do que ocorre na Nova Zelândia, onde os esporos são sempre tóxicos (SMITH & MILES, 1993). Ainda, em alguns casos, quando estirpes toxigênicas e não-toxigênicas de *P. chartarum* são isoladas do mesmo material, há predominância de estirpes não-toxigênicas (KELLERMAN et al., 1980). A avaliação da toxidez das pastagens está relacionada com produção de esporidesmina, que por sua vez está relacionada com a esporulação do fungo. Assim, é necessário saber sobre a capacidade da cepa em produzir a esporidesmina e realizar a contagem dos conídios nas pastagens (CRUZ, 1986). Na maioria dos casos as cepas não produtoras da toxina predominam sobre as cepas produtoras, além de reduzirem a quantidade de esporidesmina produzida (COLLIN & TOWERS, 1995). Além disso, há estudos que indicam que as cepas produtoras da toxina da Nova Zelândia são geneticamente diferentes das cepas não produtoras da esporidesmina da África do Sul e da América (BEEVER & PARKES, 1993). A habilidade do fungo em produzir a esporidesmina apresenta diferenças de acordo com a região geográfica e pode explicar as variações do impacto que a pitomicotoxicose tem nos diversos países (MARASAS & KELLERMAN, 1978; COLLIN et al., 1996).

Na Nova Zelândia apenas dois isolados de *P. chartarum*, de um total de 676, não produziram esporidesmina (COLLIN & TOWERS, 1995) e em Portugal, todas as amostras (381 isolados) mostraram-se toxigênicas (PINTO et al., 2005). Já exames realizados em 12 amostras provenientes do Texas (HALDER et al., 1981) e de 57 de países da América do Norte e do Sul, inclusive do Brasil (BREWER et al., 1989), em muitos casos de locais com casos de fotossensibilização, revelaram a ausência de produção de esporidesmina em todas as amostras. Um estudo realizado na África do Sul mostrou que menos de 25% (de 167 amostras) produziram quantidades moderadas de esporidesmina (KELLERMAN et al., 1980) e na França esta porcentagem foi de 30% (de 10 amostras, 7 exibiram picos de esporulação com baixa produção da toxina) (LE BARS et al., 1990).

No Brasil, Andrade et al. (1978) realizaram um estudo sobre a atividade toxigênica de *P. chartarum* e, em condições laboratoriais, as amostras isoladas apresentaram-se negativas

para a produção de esporidesmina. Em 1996, Collin e colaboradores analisaram amostras de diversos países e verificaram a produção de esporidesmina em 138 de 207 (66,6%) isolados da Austrália, em 336 de 391 (85,93%) da Nova Zelândia, em 51 de 182 (28,02%) do Uruguai e apenas 1 de 51 (1,96%) do Brasil.

Em 1995, pesquisadores do Instituto Biológico constataram o aparecimento da forma teleomórfica (*Leptosphaerulina chartarum*) de *P. chartarum* em folhas de azevém forrageiro recebido para exame micológico. A manifestação da forma teleomórfica ou sexuada de *P. chartarum*, em nossas condições, sugere uma maior variabilidade desse fungo e conseqüentemente, uma possibilidade do aparecimento de linhagens altamente esporulantes ou produtoras de esporidesmina (RUSSOMANNO et al., 1995). Porém, no Brasil poucos isolamentos do fungo foram realizados e muitas das vezes, assim como ocorre na maioria dos países há falha na produção da esporidesmina. Em um estudo feito com 51 isolados de amostras de pastagens brasileiras (21 do Estado de Goiás e 30 do Mato Grosso) formadas de *Brachiaria* sp que produziram casos de fotossensibilização, observou-se produção de esporidesmina em somente uma das amostras (COLLIN et al., 1997). Meagher et al. (1996) observaram que amostras de *B. decumbens* que causaram surto de fotossensibilização hepatógena continham menos que 5.500 esporos de *P. chartarum* por grama de pasto seco e nenhum dos 21 isolados do fungo produziram esporidesmina.

Espécies sensíveis

A susceptibilidade a intoxicação pela esporidesmina apresenta influências genéticas e também varia entre as espécies (SMITH & EMBLING, 1991) e indivíduos (MORTIMER et al., 1978a, b). De acordo com os estudos e observações da ocorrência de casos e surtos de pitomicototoxicose verificaram-se que são sensíveis, em ordem decrescente de susceptibilidade, ovinos, bovinos e caprinos (MORTIMER & RONALDSON, 1983; SMITH & EMBLING, 1991; SMITH, 2000); equinos parecem não ser susceptíveis. Bezerros e vacas adultas apresentam semelhante sensibilidade (MORTIMER et al., 1978a).

Ovinos e, em menor escala, bovinos, têm sido intoxicados em diversos experimentos, tanto por capim contaminado como por culturas de *P. chartarum*, havendo reprodução integral do quadro do “eczema facial” (MORTIMER et al., 1978a,b). A intoxicação experimental também foi efetuada em diversos animais de laboratório, através da administração de amostras de capim contaminado, de extratos desse capim, de esporos (conídios) e de esporidesmina, por via oral ou via parenteral, em cobaias, coelhos, ratos e camundongos (NAZÁRIO et al., 1977; MORTIMER et al., 1978c).

A resistência a intoxicação a esporidesmina também pode ser alterada pela administração de drogas que afetam enzimas hepáticas (MORTIMER et al., 1978). Verificaram-se que animais geneticamente resistentes a essa intoxicação também podem o ser em outras circunstâncias (MORRIS et al., 1995).

Comparando-se a susceptibilidade de diversas espécies em relação à administração de repetidas doses de esporidesmina em solução aquosa, a dose letal, em mg/kg, se situa, para camundongos entre 200 e 300, para ratos entre 20 e 30, para pintos de uma semana entre 5 e 10, para cobaias entre 2 e 4, e para coelhos entre 1 e 2. Estendendo-se essa comparação a ovinos, a dosagem oral de 1 mg/kg resulta em alta mortalidade; bezerros são um pouco menos susceptíveis (MORTIMER, 1970).

Diversos experimentos indicam que há variações de susceptibilidade entre as diversas raças. Ovinos da raça Merino são mais resistentes do que Romneys, Border Leicesters ou Cruzamentos entre Romney e Border Leicester. A atividade microsomal hepática dos Merinos é maior do que a dos Romneys (FAIRCLOUGH et al., 1978; SMITH et al., 1980). Em bovinos das raças Friesian e Jersey, verificaram herdabilidade de resposta a GGT a

intoxicação pela esporidesmina (MORRIS et al., 1998). Caprinos da raça Saanen são mais susceptíveis do que raças selvagens e a Angorá.

Quadro clínico

A morbidade em rebanhos bovinos pode variar muito, entre 1 a 90% (CARRILLO et al., 1980; PINTO et al., 2005) e em ovinos a doença pode afetar até 100% dos animais (MARASAS et al., 1972; BENZILLE et al., 1984; DE WET & ERAMUS, 1984; HANSEN et al., 1994; PINTO et al., 2005). Casos fatais têm sido relatados com frequência e chegam a taxas de até 20% de mortalidade (MARASAS et al., 1972; CARRILLO et al., 1980; DE WET & ERAMUS, 1984; PINTO et al., 2005).

O início da fotossensibilização após a ingestão da esporidesmina pode ocorrer de dois a 24 dias (MARASAS et al., 1972; MORTIMER & RONALDSON, 1983; SMITH & EMBLING, 1991; KELLERMAN et al., 2005). A evolução da intoxicação varia de aguda a crônica (CLARE, 1965; MORTIMER et al., 1978a; MORTIMER & RONALDSON, 1983; HANSEN et al., 1994).

Muitos animais apresentam lesões hepáticas, mas não mostraram sintomas nítidos de fotossensibilização (MORTIMER et al., 1978a,b), outros, em casos naturais ou experimentais de intoxicação pela esporidesmina, apresentaram apenas crescimento retardado (MORTIMER et al., 1978b).

Uma das primeiras manifestações da pitomicotxicose é a redução dos parâmetros produtivos e reprodutivos (MARASAS et al., 1972; MORTIMER & RONALDSON, 1983; SMITH, 2000; SMITH & TOWERS, 2002); chama a atenção a queda brusca na produção de leite (RIET-ALVARIZA, 1993; PINTO et al., 2005) e a perda de peso (MARASAS et al., 1972; RIET-ALVARIZA, 1993; HANSEN et al., 1994; PINTO et al., 2005; SMITH & O'HARA, 1978). Também é frequente a ocorrência de cólica, diarreia (às vezes, constipação) e sinais de cistite (MARASAS et al., 1972; MORTIMER & RONALDSON, 1983; SMITH & EMBLING, 1991; KELLERMAN et al., 2005), com hemoglobinúria e hemólise (CONNOR, 1977; SMITH & O'HARA, 1978; MORTIMER & RONALDSON, 1983; SMITH & EMBLING, 1991). A icterícia, em geral, moderada a acentuada, faz parte do quadro clínico (DONE et al., 1960; MARASAS et al., 1972; CARRILLO et al., 1980; MORTIMER & RONALDSON, 1983; BENZILLE et al., 1984; SMITH & EMBLING, 1991; PINTO et al., 2005) e em algumas ocasiões, também ocorrem abortos (RIET-ALVARIZA, 1993).

As lesões cutâneas são semelhantes a qualquer outro quadro de doença fotossensibilizante (DONE et al., 1960; MARASAS et al., 1972; SMITH & O'HARA, 1978; CARRILLO et al., 1980; MORTIMER & RONALDSON, 1983; BENZILLE et al., 1984; SMITH & EMBLING, 1991; HANSEN et al., 1994; PERUSIA & RODRÍGUEZ, 2001; LOSTE et al., 2002; PINTO et al., 2005).

As micções mais frequentes e longas, antes do início da fotossensibilização pode ser atribuída à excreção urinária da esporidesmina ou a um metabólito que causa inflamação aguda (MORTIMER et al., 1978a). Também ocorre um rápido aumento da fragilidade capilar com hemólise intravascular, que leva à anemia e hemoglobinúria; após certo tempo há uma resposta à anemia, com presença de grande quantidade de reticulócitos na circulação (RIET-ALVARIZA, 1993).

No soro sanguíneo há uma elevação dos níveis séricos de GGT, AST, FA e Bb; ocorre também hipoalbuminemia e baixa relação albumina/globulina. Segundo Towers & Stratton (1978), a elevação da GGT no soro é um indicativo sensível para avaliar o dano causado pela esporidesmina nos ductos biliares observando-se um retorno aos níveis normais 3 a 6 meses após a intoxicação (RIET-ALVARIZA, 1993).

Uma grande proporção de animais, severamente afetados pela pitomicotoxicose, pode recuperar-se em função da regeneração hepática e do restabelecimento da função biliar pela distensão de ductos menores, menos afetados; essa recuperação seria, numa parte dos animais, efêmera, e esses animais voltariam a perder peso e morreriam, mais tarde, quando submetidos ao estresse (CONNOR, 1977).

Achados macroscópicos

Nos casos agudos de pitomicotoxicose, o fígado apresenta-se aumentado de volume, com coloração amarelo-acobreada, lobulação evidente e a superfície de corte um pouco mais firme; pode haver espessamento da parede dos ductos biliares extra-hepáticos (CARILLO et al., 1980; SMITH & EMBLING, 1991; HANSEN et al., 1994; KELLERMAN et al., 2005; PINTO et al., 2005). A vesícula biliar encontra-se dilatada e espessada, com mucosa avermelhada e edemaciada (DONE et al., 1960; PINTO et al., 2005).

Em casos de evolução mais longa, o fígado encontra-se diminuído de tamanho e firme ao corte (DONE et al., 1960; SMITH & EMBLING, 1991; HANSEN et al., 1994; KELLERMAN et al., 2005), com áreas de intensa fibrose e atrofia (DONE et al., 1960; MARASAS et al., 1972; BENZILLE et al., 1984; KELLERMAN et al., 2005; PINTO et al., 2005), em especial, no lobo esquerdo (DONE et al., 1960; MORTIMER & RONALDSON, 1983; FUERTES et al., 2-; KELLERMAN et al., 2005). Os ductos biliares intra-hepáticos podem estar espessados e proeminentes, com estenose irregular da luz, em parte ocluídos por detritos celulares ou atrésicos pela retração do tecido conjuntivo neoformado. Na vesícula biliar podem ser evidenciados focos de hemorragia, edema e ulceração (MARASAS et al., 1972; SMITH & EMBLING, 1991; HANSEN et al., 1994; KELLERMAN et al., 2005).

O fígado de alguns animais, provavelmente dos que sobreviveram por mais tempo, adquirir alterações significativas na morfologia e textura. Neste casos, além da marcada atrofia e fibrose, são bastante evidentes os nódulos de regeneração (CLARE, 1952; DONE et al., 1960; FORGACS & CARRL, 1962; MARASAS et al., 1972; BENZILLE et al., 1984; FUERTES et al., 2-; KELLERMAN et al., 2005).

As alterações que têm sido verificadas na bexiga são hemorragias, edemas e ulcerações na mucosa, e em alguns casos, observam-se focos de inflamação e necrose (DONE et al., 1960; MORTIMER & RONALDSON, 1983; SMITH & EMBLING, 1991; SMITH & TOWERS, 2002; KELLERMAN et al., 2005). Os rins podem também revelar alterações de aumento de volume e exibir uma coloração escurida (SMITH & EMBLING, 1991).

Achados histopatológicos

As lesões mais importantes nos casos de pitomicotoxicose, do ponto de vista diagnóstico, são encontradas no fígado. São comuns observarem-se o aumento de volume, vacuolização e necrose individual de hepatócitos, algumas vezes com perda da arquitetura celular e sinusoidal. Adicionalmente, pode haver bilestase celular (hepatócitos e nas células de Kupffer) e sinusoidal (DONE et al., 1960; BENZILLE et al., 1984; CARRILLO et al., 1980; SMITH & EMBLING, 1991; PINTO et al., 2005) e a presença de pequenos focos de hemorragias, infiltrado inflamatório e microabscessos (FLÅØYEN & SMITH, 1992).

Associadas às alterações no sistema biliar, ocasionalmente, os vasos sanguíneos, em especial, adjacentes aos ductos biliares afetados apresentam lesões caracterizadas por degeneração e necrose fibrinóide (KELLERMAN & COETZER, 1985) ou pelo espessamento das camadas (túnicas íntima e média) das paredes vasculares (MORTIMER, 1963; MARASAS et al., 1972; SMITH & EMBLING, 1991), que pode ocasionar a completa oclusão do lúmen vascular (HANSEN et al., 1994). Também foram relatados infartos

hepáticos associados a trombose vascular em ovinos, coelhos e ratos (HOHENBOKEN et al., 2000).

Colangite e pericolangite constituem achados importantes no diagnóstico (MARASAS et al., 1972; CARRILLO et al., 1980; MORTIMER & RONALDSON, 1983; BENZILLE et al., 1984; SMITH & TOWERS, 2002; PINTO et al., 2005). Graus variados de necrose, hiperplasia, fibrose e mineralização de ductos biliares são frequentemente relatados (DONE et al., 1960; MARASAS et al., 1972; CARRILLO et al., 1980; SMITH & EMBLING, 1991; HANSEN et al., 1994; PINTO et al., 2005). Leve a moderada fibroplasia portal e proliferação de ductos biliares estiveram presentes em todos os fígados examinados por Mortimer (1963), Flåøyen et al. (1991b) e por Flåøyen & Smith (1992). Fibrose concêntrica em torno de alguns ductos biliares (MARASAS et al., 1972; HANSEN et al., 1994); acompanhada de eosinófilos ou infiltrado polimorfonuclear (predominantemente neutrofílico) adjacentes ao tecido fibrótico são comuns de serem vistos (FLÅØYEN & SMITH, 1992). O acúmulo de tecido necrótico e fluído biliar associados levam à oclusão parcial ou completa dos ductos biliares (KELLERMAN & COETZER, 1985). Em certos casos a proliferação de ductos biliares pode ser tão proeminente que obscurece a fibrose, em outros pode acontecer o contrário, com abundante proliferação de tecido conjuntivo maduro (MARASAS et al., 1972).

Em muitos casos, em especial os de evolução mais lenta, as lesões hepática podem ser caracterizada por cirrose, com moderada a marcada atrofia dos hepatócitos, proliferação intensa de tecido conjuntivo (DONE et al., 1960; MARASAS et al., 1972; BENZILLE et al., 1984; CARRILLO et al., 1980; SMITH & EMBLING, 1991; HANSEN et al., 1994; PINTO et al., 2005), presença de nódulos de regeneração (DONE et al., 1960; MARASAS et al., 1972; BENZILLE et al., 1984) e ductos biliares neoformados.

A severidade destas lesões é proporcional ao tempo de exposição a esporidesmina (MORTIMER, 1963) e há variações em intensidade entre animais com e sem sinais clínicos de fotossensibilização. A circulação entero-hepática da esporidesmina também acentua a severidade das lesões hepáticas (MORTIMER & RONALDSON, 1983).

Tratamento

Como, em surtos de pitomicotoxicose, os sintomas clínicos só ocorrem, no mínimo, após dez dias de ingestão da maior parte da toxina, quando os animais começam a mostrar sintomas, as lesões do fígado e dos ductos biliares já estão bem estabelecidas. Nesse momento, o importante é evitar que os animais continuem a ingerir a toxina, fornecer sombra, água e alimentos palatáveis e evitar o estresse.

É necessário o tratamento sintomático para evitar ou controlar alterações supurativas da pele e miíases (MORTIMER et al., 1978a); nas lesões cutâneas pode-se usar azul de metileno e óleo de fígado de tubarão. É recomendado utilizar levedura de cerveja (que atua como laxante e aporte de vitamina do complexo B), protetores hepáticos (soro glicosado, compostos a base de metionina) e anti-histamínicos. No entanto, animais gravemente afetados podem não responder ao tratamento (RIET-ALVARIZA, 1993).

Há dados que sugerem que a dieta pode influenciar a severidade da doença no campo; a prévia alimentação com silagem de milho ou *Brassica oleracea* (couve) aumentou muito a severidade da doença, enquanto que a administração de certas rações peletizadas reduziu o efeito da esporidesmina (MORTIMER et al., 1978b).

Bovinos severamente intoxicados pela esporidesmina apresentam depleção de zinco e por isso, provavelmente, a utilização de níveis elevados de zinco⁸ na dieta possa prevenir a

⁸ Entre suas diversas funções, o zinco impede ou minimiza a peroxidação lipídica, atuando diretamente sobre os radicais livres, ou indiretamente, ativando os sistemas enzimáticos protetores de danos oxidativos (Chvapil et al., 1973). Além disso, este mineral atua como co-fator ou ativador de várias enzimas e assim,

intoxicação, bem como acelerar a recuperação dos animais intoxicados (TOWERS, 1975). A utilização de 6g de sulfato de zinco/100 litros de água, durante 28 dias, no tratamento da pitomicotoxicose tem se mostrado capaz de acelerar a recuperação dos bovinos (RICKARD, 1975).

Profilaxia

O fungo é extremamente polífago e encontrado presente em uma imensa gama de materiais vegetais (MITCHELL et al., 1961; DINGLEY, 1962; BROOK, 1963, 1964, 1969; RUSSOMANNO et al., 2000). Portanto, levando-se em conta a amplitude da disseminação de *P. chartarum* e seu grande número de hospedeiros, qualquer idéia de exclusão desse fungo das pastagens é inviável. O pecuarista deve aprender a conviver com o fungo, utilizando-se de determinadas regras de manejo que não favoreçam a sua esporulação (RUSSOMANNO et al., 2000).

As medidas preventivas de controle de *P. chartarum* devem ser formuladas com base no conhecimento da ecologia do fungo. Entre diversas práticas adotadas para evitar a ocorrência da pitomicotoxicose, preconizam-se a) à manutenção do porte baixo das forrageiras (abaixo de 40 cm de altura), impedindo assim a formação de substrato ideal para esporulação do fungo através de pastejo rotativo e planejado; b) utilizar animais mais resistentes; c) periodicamente, submeter amostras da pastagem a uma análise micológica (em especial, para a contagem de esporos, mas também para verificação da produção de esporidesmina); d) em caso de suspeita de fotossensibilização, retirar imediatamente os animais do pasto, fornecendo-lhes outro tipo de alimento; e) utilização de sais de zinco nos períodos conhecidamente de maior risco (BROOK & MUTCH, 1964; LANCASHIRE & KEOGH, 1968; CAMPBELL, 1970; PARLE & MENNA, 1978; MORTIMER et al., 1978a; MORTIMER & RONALDSON, 1983; RUSSOMANNO et al., 1985).

Em Portugal, as medidas de controle adotadas em áreas com alta incidência da doença baseam-se no reconhecimento das áreas e dos períodos de risco, através da constante observação das condições meteorológicas favoráveis e da contagem dos esporos, promovendo assim alterações do manejo dos animais durante estes períodos. A contagem de esporos pode ser determinada pelo “wash method”, que consiste, de acordo com Menna (1973), em agitar as folhas frescas, coletadas de manhã cedo, em recipiente contendo dez vezes o seu peso em água e em contar os esporos de 2 mm³ dessa água em uma lâmina de hematimetria. Cada esporo observado representa 5.000 esporos por grama de folhas frescas úmidas; esporos velhos não-tóxicos podem ser reconhecidos por seu aspecto disforme e são descontados; 40 esporos contados por este método correspondem a 200.000 esporos por grama de folhas frescas (KELLERMAN et al., 2005). Nas explorações onde o risco é mais elevado recomenda-se a profilaxia com bolos de zinco nos períodos conhecidos como críticos (PINTO et al., 2002).

Mecanismos antioxidantes fisiológicos podem inibir, em parte, os efeitos nocivos dos radicais livres e por isso a suplementação com alguns minerais como o ferro, cobre e zinco, que são constituintes de enzimas como a catalase, peroxidases e citocromo oxidase (CHVAPIL et al., 1973), podem auxiliar na redução da incidência desta doença. A administração diária de 30 mg/Kg de zinco em bovinos (SMITH et al., 1978) e de 25 mg/Kg

participa de inúmeros processos de proliferação celular e síntese protéica (González et al., 2000). Portanto a deficiência deste mineral pode estar ligada a distúrbios da queratinização, cicatrização, no desenvolvimento somático e sexual, no sistema imunológico e hormonal. A inapetência é uma manifestação que ocorre em todas as espécies com deficiência de zinco e é, provavelmente, a razão da depressão da taxa de crescimento e no ganho de peso (Blood & Radostits, 1989).

em ovinos⁹ (SMITH & TOWERS, 1984), sob a forma de sulfato, carbonato, cloreto e óxido de zinco, adicionados à água de beber ou à pastagem (por aspersão) tem sido relatadas como terapia eficiente para minimizar os efeitos tóxicos da esporidesmina, no entanto, não se sabe ao certo seu mecanismo de ação (SMITH & TOWERS, 1984).

Mullenax (1991) afirmou que a aplicação de 5kg/ha de zinco é capaz de reduzir a produção de esporidesmina a um nível não tóxico em pastos formados por *B. decumbens*, porém o artigo pelo qual se baseou descreve apenas o efeito do zinco em um pequeno número de casos, sem mensurar a produção de esporidesmina. Além disso, o zinco tem-se mostrado com minimizador dos efeitos tóxicos após a ingestão da toxina, mas não se conhece o efeito de sua aplicação em solos ou pastagens sobre a produção de esporidesmina (SMITH & MILES, 1993).

Experimentalmente, a introdução de cepas não-toxigênicas de *P. chartarum* em pastagens contaminadas por cepas toxigênicas resultaram em redução de até 80% na produção de esporidesmina e podem exercer papel importante no controle biológico da doença (FITZGERALD et al., 1998).

Em outros países, o uso de fungicidas tem sido recomendado, porém em certas circunstâncias torna-se uma medida impraticável, especialmente pelo elevado custo. Levantou-se a hipótese de se fazer o uso do fogo como um método de controle ao desenvolvimento do fungo (CINTRA et al., 1977).

Na Nova Zelândia, através de experimentos em ovinos, há indicativos de que uma seleção hereditária possa aumentar a resistência à doença; porém, por enquanto, não há observações a este respeito em relação ao gado leiteiro (MORTIMER et al., 1978a; MORTIMER & RONALDSON, 1983). A variação na resposta animal (GGT) a intoxicação, sugeriu um componente genético substancial, que foi utilizado como parâmetro por Morris et al. (1989) para selecionar ovinos Romney resistentes a esporidesmina.

Uma proteção imunológica parece ser remota, considerando-se a natureza da esporidesmina (MORTIMER et al., 1978a); animais que sobrevivem ao “eczema facial” aparentemente não desenvolvem imunidade natural (CLARE, 1965).

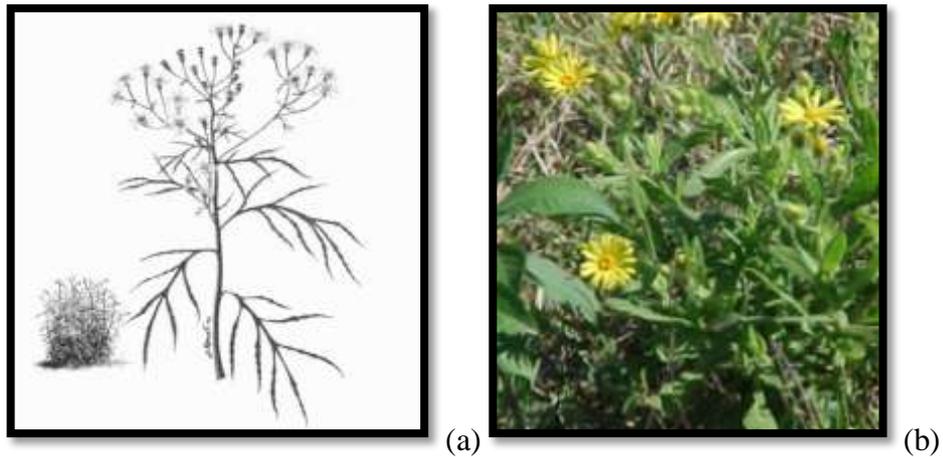
2.3.5. Plantas que eventualmente causam fotossensibilização

2.3.5.1. Plantas que causam cirrose hepática

A. *Senecio* spp

Há mais de 1200 espécies de *Senecio* descritas em todo mundo, sendo que aproximadamente 25 delas têm sido comprovadas como tóxicas para animais domésticos ou para o homem (TOKARNIA et al., 2000). No Brasil, já foram descritas 128 espécies (MOTIDOME & FERREIRA, 1966). Dentre as diversas espécies do gênero *Senecio* (Figuras 36a, b), *S. brasiliensis*, *S. oxyphyllus*, *S. heterotrichius* e *S. selloi*, são frequentemente associadas com casos de intoxicação nos animais, principalmente em bovinos (MÉNDEZ et al., 1990; DRIEMEIER et al., 1991; DRIEMEIER & BARROS, 1992; BARROS et al., 1992; LIDDELL et al., 1992; MÉNDEZ, 1993; MÉNDEZ & RIET-CORREA, 2000).

⁹ Para haver proteção, os ovinos necessitam ingerir em torno de 25 mg Zn/kg/dia, um consumo que é 15 a 20 vezes mais elevado que as necessidades. Apesar de, na aparência, essa elevada ingestão de zinco por um período de quatro semanas não ter causado efeitos tóxicos, doses de 50 mg Zn/kg/dia administradas no mesmo período podem estar no limite de toxicidade, e por períodos maiores poderiam levar a severos problemas de toxicidade (SMITH & TOWERS, 1984).



Figuras 36a, b. *Senecio*

Fontes: (a) Tokarnia et al., 2000; (b) arquivo pessoal

Conhecido popularmente no Brasil como “maria-mole” ou “flor-das-almas”, são de larga distribuição em toda a Região Sul e ocorrem ainda em pequenas áreas altas e mais frias da Região Sudeste, em campos nativos ou cultivados (TOKARNIA et al., 2000).

No Rio Grande do Sul, é a segunda causa mais comum de morte em bovinos (corresponde a 7% do total) (RIET-CORREA & MEDEIROS, 2001); das mortes causadas por plantas tóxicas, 50% devem-se à intoxicação por diversas espécies de *Senecio* e estima-se que esta intoxicação ocasione perdas econômicas de, em média, US\$ 7,5 milhões anuais, resultado de mortes, tentativas ineficazes de tratamento, gasto com mão de obra e provável ocorrência de casos sub-clínicos (RIET-CORREA & MEDEIROS, 2001; SCHILD et al., 2004).

Princípio tóxico e patogenicia

A intoxicação por espécies de *Senecio* é causada por alcalóides pirrolizidínicos (APs), princípios tóxicos da planta, que determinam uma lesão irreversível e progressiva no fígado (MÉNDEZ, 1993; MÉNDEZ & RIET-CORREA, 2000). Também contêm APs outras plantas das famílias Boraginaceae (todos os gêneros, incluindo *Echium* e *Heliotropum*), Asteraceae (gênero *Eupatorium*) e Leguminosae (gênero *Crotalaria*) (CHEEKE, 1998).

Os APs contidos nas plantas não são quimicamente reativos e grande parte deles é excretada inalterada. No entanto, podem ser metabolizados no fígado em produtos tóxicos. As principais rotas de metabolismo hepático dos APs são a hidrólise pelo éster, a N-oxidação e a desidrogenação. As duas primeiras reações representam mecanismos de desintoxicação, enquanto que a desidrogenação forma os pirróis, que reagem com componentes teciduais nucleofílicos, como ácidos nucleicos e proteínas (SPERL et al., 1995) e lesam as células hepáticas por inibição da mitose (efeito alquilante). O resultado é a ocorrência de megalocitose, necrose, redução no número de hepatócitos e fibrose; em virtude disso, desenvolve-se um quadro clínico decorrente da disfunção hepática (SEAWRIGHT et al., 1991). Parte dos pirróis produzidos no fígado escapam para a circulação geral, causando lesões em outros tecidos, como nefrose e pneumonia intersticial que ocorrem algumas intoxicações (RADOSTITS et al., 2000).

A dose tóxica é bastante variável de acordo com o período de ingestão, espécie, estágio de crescimento e teor de alcalóides presentes na planta (MÉNDEZ et al., 1990; TOKARNIA et al., 2000), condições ambientais (RADOSTITS et al., 2000) e fatores relacionados ao próprio animal (MACLACHLAN & CULLEN, 1998). A floração é considerada a fase mais rica em alcalóides (HIRSCHMANN et al., 1987; KREBS et al., 1996; OSWEILER, 1998).

A análise por método espectrofotométrico revelou que os APs livres e seus *N*-óxidos, de modo geral, apresentaram teores de APs totais mais elevados em *S. brasiliensis*, seguido de *S. heterotrichius* e diminuindo drasticamente em *S. oxyphyllus* e *S. selloi* (KARAM et al., 2004).

Condições em que ocorre a intoxicação

Há maior número de surtos entre os meses de maio a agosto, que revela, aparentemente, o maior consumo de *Senecio* durante fim de outono e inverno, geralmente épocas de escassez de pasto de boa qualidade e planta em brotação (MÉNDEZ, 1993; TOKARNIA et al., 2000; KARAM et al., 2004). Outro fator que evidentemente colabora para a ocorrência da intoxicação no inverno e primavera é que no período de escassez (junho/julho) o teor de alcalóides tem se mostrado é maior (KARAM et al., 2004).

A ocorrência de um número maior de surtos de seneciose em determinados anos foi precedido por severa estiagem e alta infestação de *Senecio* nos campos (DRIEMEIER et al., 1991).

Espécies sensíveis

A observação de que as vacas são mais afetadas deve-se, provavelmente, ao fato de que, por serem animais que permanecem por períodos maiores na propriedade, ingerem, ao longo do tempo, maior quantidade de *Senecio* (MÉNDEZ & RIET-CORREA, 2000). Porém, os machos são mais suscetíveis, entretanto, por permanecerem menor tempo na propriedade, são menos afetados. A maior susceptibilidade dos machos em relação às fêmeas pode dever-se, em parte, ao tipo de lesão provocada pelos APs, cuja metabolização inicial, no fígado, se dá através da ativação do sistema citocromo P-450. As enzimas pertencentes a esse sistema têm maior atividade nos machos do que nas fêmeas e variam conforme a idade; recém-nascidos têm menor atividade que adultos (MACLACHLAN & CULLEN, 1998).

Embora os ovinos possam adoecer espontaneamente (ILHA et al., 2001), a intoxicação não é comum nessa espécie, por ser mais resistente à ação dos alcalóides (RADOSTITS et al., 1999) e, por isso, podem ser usados como controladores naturais da planta (MÉNDEZ & RIET-CORREA, 2000; TOKARNIA et al., 2000).

A ocorrência da seneciose é rara em equinos no Sul do Brasil. Isto se deve, provavelmente, a suplementação com grãos ou concentrados na época de carência de forragem verde, justamente a de maior risco para a ingestão de *Senecio* spp, além do hábito de pastoreio mais seletivo desses animais (GAVA & BARROS, 1997).

Há muita variação na sensibilidade das diversas espécies animais em relação à intoxicação por *Senecio* spp. Proporcionalmente, se a quantidade tóxica de material vegetal que contém pirrolizidinas corresponde a 200 unidades para ovinos e caprinos, a mesma será de 150 para ratos, 14 para bovinos e equinos, 5 para frangos e 1 para suínos (HOOPER, 1978).

Quadro clínico-patológico

O desenvolvimento das lesões ocorre gradativamente e os sinais clínicos não ocorrem até haver lesão hepática suficiente para alterar a função, quando, então, aparecem de forma quase sempre súbita e, com frequência, algum tempo após os animais terem parado de ingerir o material tóxico (KINGSBURY, 1964; RADOSTITS et al., 1999). A evolução, em geral, varia de 1 a 10 dias, sob condições naturais (TOKARNIA et al., 2000).

As manifestações clínicas são variáveis e podem incluir fotossensibilização hepatógena, perturbações neurológicas (síndrome hepato-cerebral), icterícia e hemoglobinúria (hemólise intravascular decorrente de níveis elevados de cobre no sangue que ocorre em ovinos) (TOKARNIA & DÖBEREINER, 1984; MÉNDEZ et al., 1987; BARROS et al., 1987b; DRIEMEIER et al., 1991; BARROS et al., 1992; ILHA et al., 2001). Os sinais clínicos mais frequentes são: emagrecimento progressivo, incoordenação, diarreia intermitente, tenesmo, prolapso de reto e agressividade (TOKARNIA & DÖBEREINER, 1984; MÉNDEZ et al., 1987; BARROS et al., 1987b; DRIEMEIER et al., 1991; BARROS et al., 1992).

A fotossensibilização devido à intoxicação por *Senecio* spp ocorre naqueles animais com período clínico mais prolongado (SCHILD et al., 2004). A ocorrência desse sinal está ligada ao grau de comprometimento hepático. As lesões provocadas pela metabolização dos APs, impedindo a mitose dos hepatócitos, com a consequente degeneração e morte destes, ocasionam uma fibrose inicialmente periportal, que pode evoluir atingindo a região centrolobular, tornando-se difusa. A fibrose pode determinar colestase intra-hepática, retenção e acúmulo de bile (e filoeritrina) no sangue periférico e ocorrência de fotossensibilização secundária ao dano hepático (DRIEMEIER et al., 1991; MÉNDEZ, 1993).

Os achados de necropsia mais frequentes são hepatomegalia, fígado endurecido e pálido, vesícula biliar com parede espessada (por edema e pequenas nodulações) e dilatada pelo acúmulo de bile, edema principalmente no mesentério e abomaso, aumento de líquido nas cavidades (BARROS et al., 1987b; MÉNDEZ et al., 1987; DRIEMEIER et al., 1991; BARROS et al., 1992; KARAM et al., 2004), mobilização de gorduras e petéquias endocárdicas e pericárdicas (KARAM et al., 2004).

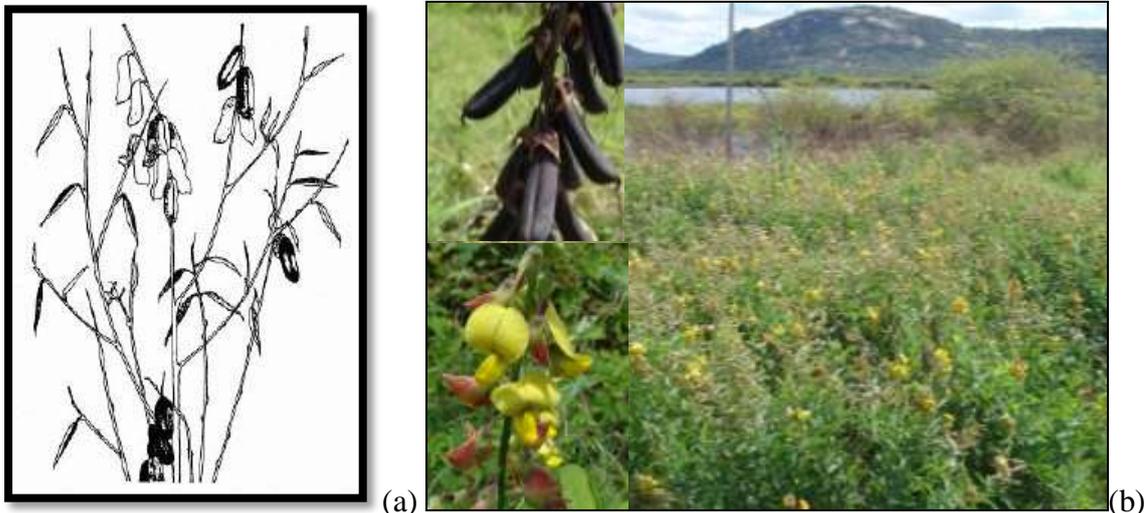
Megalocitose, caracterizada por aumento do tamanho dos núcleos dos hepatócitos (cariomegalia) e aumento de volume do citoplasma das células hepáticas, é a alteração histológica observada tipicamente na intoxicação por plantas que contêm APs (BULL et al., 1968). Também verifica-se frequentemente proliferação de células dos ductos biliares e fibrose difusa e em menor escala, alterações degenerativo-necróticas (BARROS et al., 1987b; MÉNDEZ et al., 1987; DRIEMEIER et al., 1991; BARROS et al., 1992; KARAM et al., 2004). Alguns casos havia hepatócitos com vacúolos citoplasmáticos, hemorragias multifocais, nódulos regenerativos, infiltração de células inflamatórias, espessamento da cápsula de Glisson ou necrose centrolobular (KARAM et al., 2004). No cérebro observou-se degeneração esponjosa da substância branca, especialmente na substância branca sub-cortical e cápsula interna (MÉNDEZ et al., 1987; KARAM et al., 2004).

Tratamento e profilaxia

Não se conhece nenhum método de tratamento para a intoxicação por *Senecio* spp. A profilaxia consiste em combater os senécios nos pastos através de herbicidas, criar ovinos para que possam controlar a quantidade da planta nos pastos e evitar a preparação de feno ou silagem a partir de pastagens invadidas por *Senecio* spp (TOKARNIA et al., 2000). No Rio Grande do Sul, o combate de *S. brasiliensis* através do pastoreio de ovinos em poteiros altamente infestados pela planta é um procedimento bem sucedido e seguro nos casos em que a lotação de 20 ovinos por hectare é empregada durante um período de 30 dias (SOARES et al., 2000).

B. *Crotalaria*

Arbusto pertencente à família Leguminosae, com mais de 600 espécies (Figuras 37a, b), pode ser encontrado em diversas regiões do mundo. No Brasil, existem mais de 40 espécies de *Crotalaria*. No Nordeste este gênero é conhecido popularmente por “guizo de cascavel”, “chocalho de cobra” e “xique-xique” (RIET-CORREA et al., 2001).



Figuras 37a, b. *Crotalaria*

Fontes: (a) disponível em ppathw3.cals.cornell.edu/.../exmats/crot1.jpg; (b) arquivo pessoal

Princípio tóxico e patogenia

Monocrotalina é um AP de *C. retusa* que tem sido responsabilizado pela doença aguda; produz lesão em células endoteliais, hemorragias, deposição de fibrina, necrose de células hepáticas e apoptose (COPPLE et al., 2004).

Condições em que ocorre a intoxicação

Segundo Peckham et al. (1974) e Hooper & Scanlan (1977), a ingestão de *Crotalaria* spp ocorre quando há escassez de pastagem ou quando há a contaminação dos alimentos pela planta ou pelas sementes. É importante salientar, também, que animais sob condições de estresse metabólico ou nutricional e na gravidez apresentam mais facilmente a doença (CURRAN et al., 1996).

Espécies sensíveis

Foram descritos casos de intoxicação por *Crotalaria* em equinos, bovinos, suínos, aves e caprinos (TOKARNIA et al., 2000).

C. retusa L. parece ser palatável para equinos (no Nordeste é a espécie mais afetada); em bovinos e ovinos a doença é ocasional e, aparentemente, está relacionada exclusivamente à escassez de pastagem (RIET-CORREA et al., 2003).

Quadro clínico-patológico

A doença crônica é a forma usual da intoxicação e os sinais clínicos ocorrem semanas a meses após a planta ter sido ingerida. Os danos hepáticos são progressivos e a morte pode ocorrer meses ou até mesmo anos após a ingestão de plantas contendo APs (CHEEKE, 1998).

Entre os sinais clínicos são citados anorexia, perda de peso, fotossensibilização e icterícia. Fibrose hepática, megalocitose e proliferação dos ductos biliares são as principais lesões hepáticas (DANTAS et al., 2004; NOBRE et al., 2004a,b). Em cavalos, a doença é caracterizada por encefalopatia hepática; diminuição dos reflexos dos nervos cranianos, ataxia e fraqueza também são observados (NOBRE et al., 2004a,b). Em ovinos, há duas formas de intoxicação, a primária causada por APs e a intoxicação secundária por cobre (SEAMAN, 1987); em alguns surtos, a fotossensibilização tem sido observada e algumas vezes é o principal sinal clínico (BULL, 1961; ILHA et al., 2001).

Surto de intoxicação aguda ocorrem em ovinos que ingerem grandes quantidades da planta em um curto período de tempo, em especial durante a época de seca (NOBRE et al., 2005). Observam-se sinais clínicos de insuficiência hepática com encefalopatia secundária, apatia, anorexia, depressão, ascite, diarreia, mucosas congestionadas, incoordenação motora e decúbito lateral (DANTAS et al., 1999). As lesões encontradas nos animais acometidos pela forma aguda são de edema e congestão pulmonar, hidrotórax e hidropericárdio, que em alguns casos resulta em morte (LAWS, 1968).

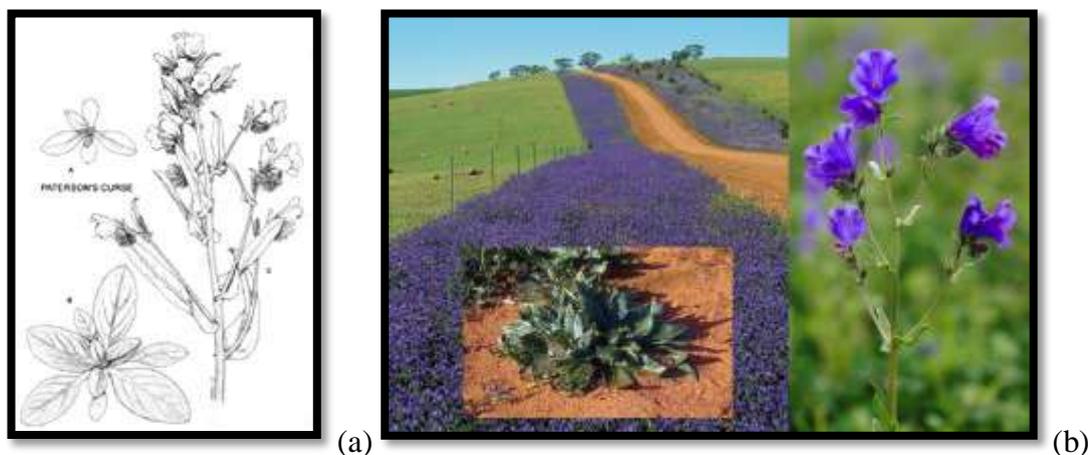
Nos exames histológicos do fígado observam-se lesões de fibrose, proliferação das células dos ductos biliares e megalocitose. Nos ovinos, em casos agudos, ocorre necrose da região centrolobular (DANTAS et al., 1999).

Tratamento e profilaxia

Não existe tratamento que possibilite a recuperação dos animais com sinais clínicos da doença. Deve-se evitar o pastejo dos animais, principalmente equinos, nas áreas mais infestadas pela planta (RIET-CORREA et al., 2003) ou colocar ovinos juntos; a eliminação da planta com uso de herbicidas também pode ser eficaz (TOKARNIA et al., 2000).

C. *Echium plantagineum*

Planta herbácea da família Boraginaceae, *E. plantagineum* é conhecida pelos nomes populares de “flor-roxa” e “língua-de-vaca” (Figuras 38 a, b). No Brasil, a planta ocorre na Região Sul, em geral, como invasora de culturas e de pastagens no primeiro ano de implantação, crescendo a partir do outono e florescendo na primavera; no entanto, parece que os problemas de intoxicação são raros (TOKARNIA et al., 2000).



Figuras 38a, b. *E. plantagineum*

Fontes: (a) disponível em www.dpiw.tas.gov.au; (b) disponível em www.agric.wa.gov.au

Princípio tóxico e patogenia

Os princípios tóxicos de *E. plantagineum* são alcalóides do grupo das pirrolizidinas (echimidine, acetil-licopsamina e acetil-intermedina são mais que 75% do total dos alcalóides presentes na planta) (PETERSON, 1985).

Condições em que ocorre a intoxicação

Os animais consomem *E. plantagineum* normalmente; é uma planta palatável. Porém, sua toxidez é muito variável de uma região para outra e também em uma mesma região, em função da época (TOKARNIA et al., 2000).

Espécies sensíveis

Na intoxicação por *E. plantagineum*, assim como nos surtos de intoxicação por outras plantas que contêm pirrolizidinas, a maior parte dos ovinos afetados são animais mais velhos (ST. GEORGE-GRAMBAUER & RAC, 1961). Sugere-se que a faixa etária dos ovinos tenha influência sobre a ocorrência dessa enfermidade e que animais de idade mais avançada são mais predispostos ao desenvolvimento de lesões hepáticas de caráter crônico associadas ao consumo de pirrolizidinas.

Quadro clínico-patológico

Na intoxicação experimental, os primeiros sintomas apareceram meses após o término da administração de *E. plantagineum*; na intoxicação natural, a evolução variou de 1 a 7 dias, porém as alterações anátomo-patológicas evidenciaram cirrose hepática, portanto, também tratava-se de intoxicação crônica (MÉNDEZ et al., 1985).

Os sintomas clínicos caracterizam-se por anorexia, tenesmo, prolapso retal, ataxia, sialorréia e morte. Alguns animais apresentam desenvolvimento retardado e fotossensibilização (MÉNDEZ et al., 1985).

Diminuição do tamanho do fígado e aumento de sua consistência, edema da parede da vesícula biliar, edemas do mesentério, abomaso e intestino e presença de líquidos nas cavidades são os achados de necropsia nos casos de intoxicação natural. Na microscopia, as alterações caracterizam-se por fibrose hepática, proliferação das células epiteliais dos ductos biliares e megalocitose (MÉNDEZ et al., 1985).

Tratamento e profilaxia

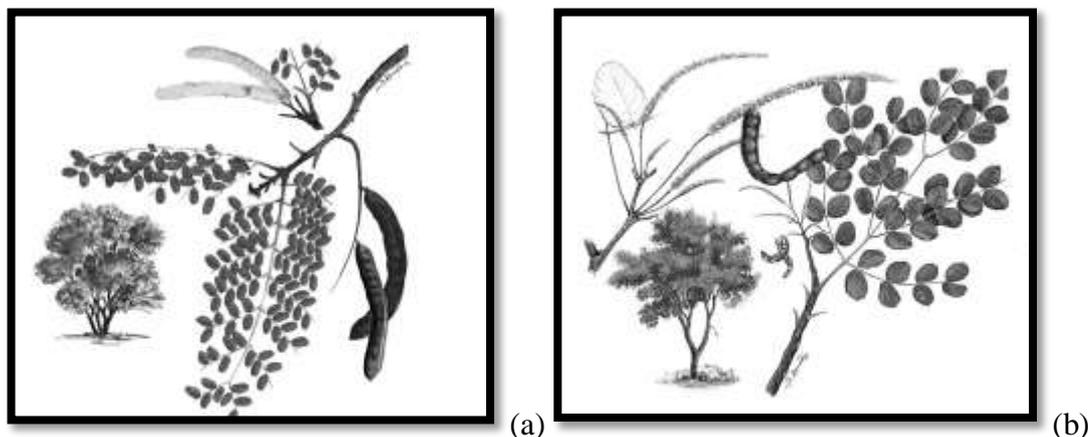
Não se conhece o tratamento da intoxicação por *E. plantagineum* e a profilaxia é difícil, pois trata-se de uma planta invasora que é normalmente consumida pelos animais (TOKARNIA et al., 2000).

2.3.5.2. Plantas que afetam o tubo digestivo

A. *Stryphnodendron* spp

O gênero *Stryphnodendron* (Leguminosae Mimosoideae) (Figuras 39a, b), comporta 32 taxa (variedades) (OCCHIONI, 1990), possui algumas espécies tóxicas de interesse pecuário no Brasil: a) *Stryphnodendron obovatum* Benth., de ampla distribuição nas regiões Centro-Oeste e Sudeste do Brasil e conhecida popularmente como "barbatimão" ou "barbatimão de folha miúda" (ANDRADE & MATTOS, 1968; OCCHIONI, 1990); b)

Stryphnodendron coriaceum Benth., importante planta tóxica da região Nordeste e do Norte de Goiás, conhecida como "barbatimão", "barbatimão do Nordeste" ou "barbatimão do Piauí" (DÖBEREINER & CANELLA, 1956; TOKARNIA et al., 1991); e c) *Stryphnodendron barbatimao* Mart., planta ocorrente em cerrados do Nordeste e Sudeste do Brasil e conhecida pelos nomes vulgares de "barbatimão", "faveiro" ou "enche-cangalha" (PEREIRA et al. 1989a).



Figuras 39a, b. *Stryphnodendron* (a) *S. obovatum*, (b) *S. coriaceum*

Fonte: Tokarnia et al., 2000

Princípio tóxico

Saponinas foram isoladas das favas de *S. coriaceum* (TURSCH et al., 1963) e no *S. barbatimao*, encontrou-se taninos (PEREIRA et al., 1989a). Embora o princípio tóxico de algumas espécies ainda não tenha sido identificado, alguns pesquisadores acreditam que as saponinas sejam responsáveis ou pelo menos participem do quadro digestivo verificado nos casos de intoxicações (KINGSBURY, 1964; BRITO et al., 2001a).

Espécies sensíveis

Sob condições naturais e experimentais a intoxicação por *S. obovatum* ocorre em bovinos. À intoxicação por *S. coriaceum*, os caprinos são menos sensíveis do que os bovinos e as manifestações nervosas são mais evidentes e prevalentes, frente às alterações digestivas.

Condições em que ocorre a intoxicação

Os casos de intoxicação ocorrem em condições de fome e por ocasião do amadurecimento das favas. Sabe-se que os bovinos ingerem avidamente as favas caídas no solo e que viciam-se (TOKARNIA et al., 1998).

Quadro clínico-patológico

As principais alterações decorrentes da ingestão das favas de *Stryphnodendron* spp são as perturbações digestivas, sendo observado em alguns casos, leves alterações de fotossensibilização (focos de hipotricose, alopecia, edema e hiperemia) (BRITO et al., 2001a,b; TOKARNIA et al., 1991).

Há controvérsias sobre a ação fotossensibilizante das favas de *S. obovatum* na literatura. Camargo (1965) incrimina *S. obovatum* como causa de intoxicação em bovinos

com quadro de fotossensibilização, por vezes associado a icterícia, erosões na mucosa oral, sialorreia, constipação e em alguns casos, anorexia, apatia, prostração e morte. Porém, em outros estudos foram administradas favas de *S. obovatum*, em doses variadas e repetidas, sem conseguir demonstrar a sua ação fotossensibilizante; observou-se sintomas de anorexia, diarreia (PEREIRA et al., 1989a; TOKARNIA et al., 1998). As lesões macro e microscópicas do trato gastrointestinal dos bovinos intoxicados por *S. obovatum* são mais graves. Na intoxicação por *S. coriaceum* em bovinos, os principais achados de necropsia são edema do mesentério e da parede intestinal, ressecamento do conteúdo dos pré-estômagos, fígado amarelado e rins pálidos. À histopatologia, verifica-se tumefação e necrose incipiente de hepatócitos e alterações na filtração glomerular (DÖBEREINER & CANELLA, 1956; TOKARNIA et al., 1991, 2000). Nos caprinos, macroscopicamente, além das alterações erosivas e ulcerativas, desde a boca até o rúmen, há desprendimento da superfície mucosa do rúmen e retículo. Na histopatologia dos pré-estômagos há desprendimento de parte do epitélio necrótico, com infiltrado polimorfonuclear e numerosas colônias bacterianas (BRITO et al., 1995). Na intoxicação experimental por *S. barbatimão* em bovinos, há lesões regressivas no fígado e rim, mas não há lesões nos pré-estômagos. Relata-se a presença de erosões nos lábios superiores e gengivas, mucosas pálidas ou hiperêmicas, petéquias e sufusões na mucosa do abomaso, enterite catarral e hemorrágica, tiflíte hemorrágica, cólon com paredes espessadas e conteúdo achocolatado e edema do mesentério. Este quadro tem sido atribuído ao teor de tanino (12%) contido nas favas. Ao exame microscópico não foram observadas alterações no rúmen; no abomaso e intestino observou-se severo edema da submucosa. Ainda no intestino, encontraram dilatação dos linfáticos, atrofia das vilosidades intestinais e enterite catarral subaguda (PEREIRA et al., 1989b).

Diagnóstico e diagnóstico diferencial

As favas das três espécies de *Stryphnodendron* afetam principalmente o tubo digestivo e de acordo com as particularidades em relação às lesões provocadas por cada uma dessas espécies estas intoxicações podem ser diferenciadas.

Profilaxia

A profilaxia consiste em não colocar animais nas pastagens onde existe *Stryphnodendron* em grande quantidade, durante o período de amadurecimento das favas (TOKARNIA et al., 2000).

B. Enterolobium contortisiliquum

Enterolobium contortisiliquum é uma árvore da família Leguminosae Mimosoideae, com larga distribuição no Brasil, ocorrendo desde o Pará até o Rio Grande do Sul (em especial, nas terras mais férteis), conhecida popularmente pelos nomes de “timbaúba”, “timbaúva”, “tamboril”, “orelha de negro” ou “tamboril-da-mata” (Figura 40).

A planta é utilizada na alimentação de animais e possui alto teor protéico (MARQUES et al., 1974) porém, há históricos que indicam que as favas são tóxicas para bovinos, causando mortes, aborto e fotossensibilização (MARQUES et al., 1974; PURISCO, 1998; TOKARNIA, 1999; DANTAS et al., 1999; DANTAS, 2001; MÉNDEZ & RIET-CORREA, 2001; GRECCO et al., 2002; RIET-CORREA et al., 2003).

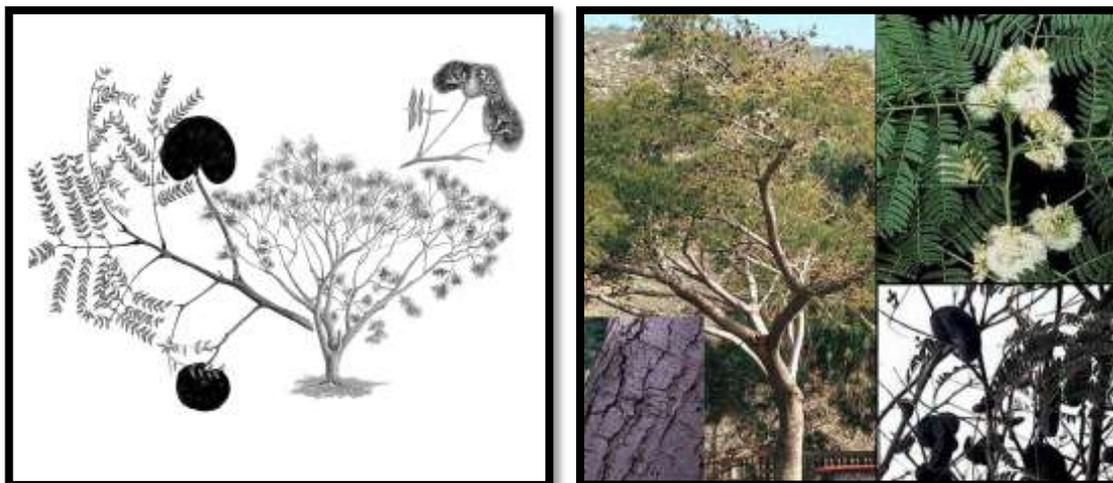


Figura 40. *E. contortisiliquum*

Fontes: (a) Tokarnia et al., 2000; (b) www.arbolesornamentales.com

Princípio tóxico

Das favas de *E. contortisiliquum* foram isolados saponinas, denominadas de enterosaponinas A e B (NEGRÓN, 1976; MIMAKI et al., 2003).

Espécies sensíveis

A intoxicação natural e experimental tem sido observada em bovinos (PURISCO, 1998; TOKARNIA, 1999; GRECCO et al., 2002) e em caprinos (BENICIO et al., 2005).

Condições em que ocorre a intoxicação

Os casos de intoxicação ocorrem na época do amadurecimento das favas, quando estas caem ao solo, na época de seca e em condições de fome (aparentemente a planta não é palatável) (TOKARNIA et al., 2000).

Observaram-se que pode haver o desenvolvimento de tolerância, quando bovinos ingerem repetidamente doses sub-letais das favas, e assim no início da ingestão há sintomas de intoxicação, porém nos dias seguintes, os mesmos vão desaparecendo (TOKARNIA et al., 1960, 1999).

Não se conseguiu detectar possíveis fatores envolvidos ou eventuais condições necessárias para que as favas de *E. contortisiliquum* causem fotossensibilização.

Quadro clínico-patológico

Em numerosos experimentos realizados conseguiu-se provocar somente um quadro de diarreia acentuada (TOKARNIA et al., 1960,1999; MARQUES et al., 1974). Porém Grecco et al. (2002) relatam que em experimentos com as favas realizados em quatro bovinos, observou-se discretas lesões de fotossensibilização em dois animais, além de diarreia fétida em todos. Purisco et al. (1998) observaram fotossensibilização nos três bezerros aos quais administraram as favas de *E. contortisiliquum*.

Os achados de necropsia não revelam um quadro constante. Em alguns casos não foram observadas alterações (MARQUES et al., 1974; PURISCO et al., 1998) e em outros foram encontradas lesões hepáticas, caracterizadas por um fino pontilhado esbranquiçado tanto na superfície, como ao corte do órgão (TOKARNIA et al., 1960) e fígado amarelado

(BENICIO et al., 2005). O abomaso e os intestinos delgado e grosso apresentavam-se avermelhados (BENICIO et al., 2005); o intestino, na maior parte dos casos, estava vazio e, às vezes, com a mucosa congesta (TOKARNIA et al., 1960).

Os exames histológicos do fígado mostraram áreas de discreta (MARQUES et al., 1974) a acentuada necrose de coagulação (TOKARNIA et al., 1960), tumefação e necrose individual de hepatócitos de distribuição aleatória e discreta tumefação do epitélio tubular renal (PURISCO et al., 1998).

Tratamento e profilaxia

No tratamento desta intoxicação deve-se aplicar grandes quantidades de líquido (solução de glicose a 20% por via endovenosa) e administrar extratos hepáticos ou antitóxicos. No caso de fotossensibilização, os animais devem ser mantidos na sombra e as feridas de pele tratadas. Anti-histamínicos e antibióticos também são indicados.

Como profilaxia, não é recomendado colocar bovinos com fome em currais ou pastos pequenos onde haja grande quantidade de favas acumuladas no chão, especialmente quando se tratar de animais em viagem (TOKARNIA et al., 2000).

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Revisão bibliográfica

Realizou-se a revisão bibliográfica de casos ou surtos de fotossensibilização, naturais ou experimentais, ocorridos em animais mantidos em pastagens onde predominavam *Brachiaria* sp, como também naquelas pastagens em que se incriminou como agente responsável, o fungo *P. chartarum*. Após leitura analítica, os dados foram coligidos e analisados comparativamente em função dos aspectos diferenciais entre a intoxicação por *Brachiaria* sp e por *P. chartarum* de forma que pudessem ser estabelecidas:

- a) Condições em que ocorre a intoxicação e epidemiologia
 - Clima: temperatura, umidade relativa, precipitação pluviométrica, estação do ano;
 - Espécies de gramíneas e tipos de alimentos;
 - Incidência: taxas de morbidade e mortalidade, regiões/países;
 - Susceptibilidade: espécies sensíveis em condições naturais e experimentais, idade, sexo, raça;
- b) Princípios tóxicos: análises químicas, efeito tóxico e metabolismo;
- c) Manifestações clínicas: início dos sintomas, evolução, formas de apresentação clínicas;
- d) Achados anátomo-patológicos;
- e) Achados histopatológicos;
- f) Profilaxia e tratamento;
- g) Diagnósticos diferenciais

3.2. Casos naturais de fotossensibilização ocorridos no Brasil

Foram reavaliados os exames anátomo-histopatológicos de 66 animais mantidos em pastos de *Brachiaria*, realizados pelo Setor de Anatomia Patológica (SAP), Projeto Sanidade Animal convênio Embrapa / Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, de 1976 a 2007. Todas as informações possíveis (históricos, dados epidemiológicos, descrições de necropsia) foram levantadas (cadernos de registros das viagens de estudos da equipe técnica) e analisadas e os blocos histológicos foram recortados (nos casos necessários) e as lâminas novamente examinadas. Surtos adicionais estudados a campo também foram incluídos.

As amostras de tecidos para o exame histopatológico foram fixadas em formalina-PBS a 10%, processadas pelos métodos de rotina, incluídas em parafina, cortadas a 5 micrômetros e coradas pela Hematoxilina & Eosina (HE).

3.3. Casos naturais de fotossensibilização ocorridos em Portugal

O estudo sobre a pitomicototoxicose foi realizado em três diferentes locais da Ilha de São Miguel, Arquipélago dos Açores, Portugal. Como forma complementar, realizaram-se 20 inquéritos (ANEXO A) aos produtores da região e no Matadouro Industrial de São Miguel (MISM) fez-se o acompanhamento do abates de 164 bovinos e o levantamento retrospectivo de 132 casos de fotossensibilização diagnosticados entre os anos de 2000 a 2007.

A avaliação dos bovinos abatidos foi previamente realizada quanto à presença de sinais clínicos típicos ou indicativos de fotossensibilidade (lesões cutâneas, cólica, diarreia,

icterícia, poliúria/disúria/hematúria e alterações oculares). Após a abertura da cavidade abdominal e torácica para a remoção das vísceras, fígados inteiros daqueles animais que apresentaram sintomatologia clínica de fotossensibilização e/ou dos que apresentam lesões hepáticas compatíveis com doença fotossensibilizante foram recolhidos da linha de abate, separados e fotografados para posterior classificação quanto aos aspectos macroscópicos; fragmentos de tecido hepático (e quando possível, de outros órgãos - vesícula biliar, rim, bexiga e pele) foram coletados para a realização de exame histopatológico. Os dados (tais como local de criação, idade, sexo, peso, entre outros) dos bovinos abatidos foram levantados, através de sua identificação, junto à base de dados do Sistema Nacional de Identificação e Registro Animal (SNIRA).

Parte do material coletado em Portugal, em necropsias ou no matadouro, foi processado no Laboratório de Histologia e Ecotoxicologia do Departamento de Ciência e Tecnologia, Universidade dos Açores, Campus de Ponta Delgada, Portugal e a outra parte, nas dependências do Projeto Sanidade Animal Embrapa / Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, Rio de Janeiro. Todas as amostras de tecidos coletadas para o exame histopatológico foram fixadas em formalina-PBS a 10%, processadas pelos métodos de rotina, incluídas em parafina, cortadas a 5 micrômetros e coradas pela HE, para posterior leitura em microscópio óptico.

3.4. Dados Meteorológicos

No Brasil, dados meteorológicos referentes ao período de 1961 a 1990 foram compilados do Instituto Nacional de Meteorologia (INMET), Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Estes dados são obtidos através do cálculo das médias¹⁰ de parâmetros meteorológicos (“Normais Climatológicas”), obedecendo os critérios recomendados pela Organização Meteorológica Mundial (OMM).

Os dados referentes às condições climáticas da Ilha de São Miguel foram pesquisados junto ao Instituto de Meteorologia (Portugal), no âmbito do projeto Clima e Meteorologia dos Arquipélagos Atlânticos (CLIMAAT).

¹⁰ Essas médias referem-se a períodos padronizados de trinta anos, sucessivamente, de 1901 a 1930, 1931 a 1960 e 1961 a 1990.

4. RESULTADOS

4.1. Revisão Bibliográfica

Numerosos relatos de fotossensibilização em pastagens constituídas por gramíneas do gênero *Brachiaria* vêm sendo diagnosticados em diversos países da América do Sul, África e Ásia, inclusive no Brasil, onde há o maior número de publicações com referências ao assunto. Até algum tempo atrás, na maior parte do mundo, a intoxicação nestas pastagens era atribuída ao *P. chartarum*. No Brasil, a sequência dos fatos não foi diferente, e muito provavelmente, os primeiros diagnósticos foram influenciados por publicações internacionais, em que os dados epidemiológicos (e também os achados clínico-patológicos) de outros países foram extrapolados às condições brasileiras.

Através da revisão da literatura verificou-se que, realmente, em grande parte dos surtos estudados no Brasil, não foi determinado se havia presença de elevado número de esporos do fungo e, muito menos, se as cepas eram toxigênicas. Além disso, as lesões observadas foram distintas das descritas na intoxicação por *P. chartarum*.

Por fim, com intuito de esclarecer diversos aspectos sobre a pitomicotoxicose e a intoxicação por *Brachiaria* spp, a seguir, encontra-se disposto em quadros um levantamento bibliográfico detalhado sobre a fotossensibilização em pastos constituídos por *Brachiaria* (Quadros 9 a 13).

4.1.1. Intoxicação por *Brachiaria* spp no Brasil atribuída ao *Pithomyces chartarum*

Amaral et al. (1976) constataram pela primeira vez no Brasil, a ocorrência do *P. chartarum* e observaram intensa esporulação do fungo em folhas de *B. decumbens*, procedente do município de Rio Verde, Goiás, e o isolaram em cultura pura. Esses autores chamaram a atenção para a importância desse fungo como produtor de uma substância tóxica que induzia o “eczema facial” em grandes animais na Nova Zelândia. Logo em seguida, relacionaram a presença do fungo com a ocorrência de fotossensibilização aqui no Brasil (HUTTON, 1975; NAZÁRIO et al., 1975). Também houve uma comunicação sobre a ocorrência do fungo em grãos e forrageiras no IX Congresso Brasileiro de Fitopatologia (2 a 6 de fevereiro de 1976, Campinas/SP) e no 1º Congresso de Toxicologia Tropical (11 a 14 de abril de 1976, Manaus/AM), apresentaram um resumo de trabalhos realizados sobre a ocorrência de fotossensibilização em bovinos mantidos em pastagens formadas com a *B. decumbens* Stapf (sementes australianas ou oriundas destas), salientando também a presença do fungo na gramínea (CINTRA et al., 1977).

A partir de então, passou-se a incriminar o fungo *P. chartarum* como o agente causal da fotossensibilização que ocorre em animais mantidos em pastos compostos por gramíneas do gênero *Brachiaria* (CAMARGO et al., 1976; DÖBEREINER et al., 1976; NOBRE & ANDRADE, 1976; SCHENK & SCHENK, 1981; FAGLIARI et al., 1983, 1985, 1993a,b,c; ALESSI et al., 1994). Já nessa época, salientou-se que o número de conídios do fungo nas folhas era muito pequeno (DÖBEREINER et al., 1976).

Também foram realizados estudos experimentais (NAZÁRIO et al., 1977; ANDRADE et al., 1978; BRIGNANI NETO et al., 1979; CRUZ, 1981, 1986) e publicadas revisões com abordagens sobre o fungo (CINTRA et al., 1977; TEMPERINI & BARROS, 1977).

Além da ocorrência de fotossensibilização em pastagens de *B. decumbens*, a doença também foi verificada em búfalos (TOKARNIA & LANGENEGGER, 1983; LÁU, 1990), ovinos (LÁU & SINGH, 1985) e equinos (NUNES et al., 1990) em pastagens de *B.*

humidicola, em bovinos (DÖBEREINER, 1985) e ovinos (DÖBEREINER, 1985; NAZÁRIO et al., 1985; PURCHIO et al., 1988) em pastagens de *B. ruziziensis* e em bovinos (TOKARNIA, 1997) em pastagens de *B. brizantha*, em que sempre atribuía-se a doença ao *P. chartarum*.

Ainda atualmente, em publicações científicas e *sites* de importantes instituições - universidades, órgãos oficiais e associações (ANEXO B) - há casos/relatos de fotossensibilização atribuídos ao efeito de *P. chartarum* e não às saponinas contidas em *Brachiaria* spp (SOARES et al., 2000; FIORAVANTTI et al., 2003; RUSSOMANNO et al., 2003; LIMA et al., 2004; NASCIMENTO et al., 2005).

Os dados apresentados a seguir, dizem respeito a casos de fotossensibilização, em que o *P. chartarum* é considerado o agente etiológico. É importante ressaltar que na maioria das vezes, não houve comprovações do envolvimento do fungo ou os dados apresentados foram inconsistentes para o estabelecimento do diagnóstico de pitomicotoxicose (Quadro 14).

Quadro 9 – Revisão sobre a fotossensibilização no Brasil atribuída à intoxicação por *P. chartarum*. (Continua).

Referência	Características do estudo	Aspectos clínicos	Achados anátomo-histopatológicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
LIMA et al., 2004	(N) Jandaia/GO. - De um total de 4500 bovinos, adoeceram 200 animais, de 8 a 14 meses, Nelore e mestiços. Estes permaneceram 22 dias em regime de confinamento (silagem de capim Tanzânia e concentrado) e, posteriormente, estiveram em pastejo rotacionado com <i>B. brizantha</i> por 22 dias. - Outros bovinos da propriedade mantidos em piquetes de capim Tanzânia e Mombaça não manifestaram nenhuma alteração clínica. - Várias áreas da pastagem tinham material vegetal em decomposição. Solo úmido, devido às intensas chuvas.	- Anamnese: emagrecimento progressivo, baixo escore corporal e pelos arrepiados e sem brilho. - Exame físico: icterícia discreta a intensa das mucosas conjuntivais, prostração e em alguns animais exoftalmia. Diarreia e lesões cutâneas graves incluíam hiperemia intensa, exsudação serosa, alopecia, crostas e desprendimento da pele - Alguns animais manifestaram sintomatologia nervosa (ataxia) e outros três bovinos morreram dias antes da visita. - Bioquímica sérica: níveis elevados de AST, FA e GGT.	- Não foi realizada necropsia em nenhum animal afetado.	- Com base nas avaliações clínicas e laboratoriais realizadas fez-se o diagnóstico de FTS hepatógena, provavelmente causada pelo efeito tóxico da esporidesmina presente no pasto de <i>B. brizantha</i> - É possível que os princípios tóxicos contidos na braquiária tenham contribuído com o quadro clinicopatológico.	- Na pesquisa de esporos, observou-se níveis elevados apenas nas amostras de <i>B. brizantha</i> (40.000/g de pastagem). - Os autores não verificaram a produção de esporidesmina e não fizeram exames anátomo-histopatológicos. - De qualquer forma, os autores levantam a possibilidade de que os princípios tóxicos contidos na braquiária tenham contribuído com o quadro clínico-patológico.
FIORAVANTI et al., 2003	(N) 60 bovinos, Nelore, com idades médias de 24 meses e pesos em torno de 300 kg, foram mantidos em pastos de <i>B. brizantha</i> cv. Marandua por 184 dias (estação chuvosa). - Realizaram exame histopatológico no fígado, linfonodos mesentéricos, intestino e aorta. - A coleta do material foi realizada durante o abate, objetivando apenas a avaliação histopatológica.	- Não relataram alterações clínicas.	- Fígado: de 54 amostras, observaram-se degeneração micro (100%) e macrovacuolar (1/54) difusa, colangiohepatite portal (57,4%), infiltrado inflamatório mononuclear multifocal (22,2%) e ME (63%), especialmente na zona 3 e fibrose portal (39%); - Linfonodos: 46 fragmentos foram avaliados e todos (100%) apresentaram ME; - Intestino: apenas em 1 (1/53) houve reação granulomatosa e nenhuma alteração foi observada nos fragmentos de aorta (0/53).	- Bovinos em idade de abate, mantidos em pastos de <i>B. brizantha</i> cv. Marandua podem apresentar ME no fígado, intestino e linfonodos mesentéricos.	- Apesar de não abordar a etiologia da FTS, tudo indica que os autores acreditam ser o fungo, <i>P. chartarum</i> , o responsável, já que na revisão descrevem aspectos da pitomicotoxicose.

*FTS= fotossensibilização; DB= ducto(s) biliar(es)

Quadro 9 – Revisão sobre a fotossensibilização no Brasil atribuída à intoxicação por *P. chartarum*. (Continuação).

Referência	Características do estudo	Aspectos clínicos	Achados anátomo-histopatológicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
LAUFER-AMORIM et al., 2003	(N) Examinaram as alterações histopatológicas em biópsias hepáticas obtidas de 41 vacas, da raça Nelore, mantidas em pastos de <i>B. decumbens</i> , por 36 meses. - Foram feitas colorações de HE, Tricômio de Masson e PAS.	- Os animais apresentavam-se clinicamente saudáveis.	- O fígado não pode ser avaliado, já que os fragmentos para o exame histológico foram obtidos por biópsia. - <u>Microscopia</u> : focos ou grupos de macrófagos espumosos especialmente na zona 3 (considerado o achado de maior prevalência), fibrose portal (19,5%), proliferação de ductos biliares (26,82%), hepatite (17,07%), colangite (29,26%), necrose focal (4,87%).	- A biópsia hepática é um método diagnóstico eficiente; - Na coloração pelo Tricômio de Masson, os ME se coram de azul mais claro, facilitando a identificação; - A lesão mais prevalente foi a presença de ME.	- Parece ter ocorrido um equívoco na descrição “grupos de ME, especialmente na zona 3 foi considerado o achado de maior prevalência”, pois contabilizaram 47 diagnósticos de 41 casos. - Apesar de não abordar a etiologia da FTS, tudo indica que os autores acreditam ser o fungo, <i>P. chartarum</i> , o responsável, já que em outro trabalho (FIORAVANTI et al., 2003) apresentado no mesmo evento pelo grupo parecem acreditar no fungo como o agente etiológico.
RUSSOMANNO et al., 2003	(R) O autor faz uma revisão e diversas considerações sobre o problema e as pesquisas que vem sendo realizadas em nosso meio. Inclui também uma descrição do estado teleomórfico do fungo encontrado sobre <i>Lolium perene</i> no Estado do Espírito Santo, Brasil.	- Não há novos dados.	- Não há novos dados.	- A presença da fase sexual do fungo sugere a possibilidade de uma grande variabilidade genética e o aparecimento de novas linhagens esporulantes e produtoras de esporidiesmina.	- Não há novos dados.
SOARES et al., 2000.	(N) Gravatá, PE - Em um rebanho de 110 ovinos, da raça Santa Inês de pele e pelos pretos; jovens e adultos, 17 adoeceram (destes, 5 morreram) e no mesmo período do ano anterior, 54 (a maioria neonatos) da mesma propriedade e outros 72 da propriedade vizinha, também morreram. - Pastagem de <i>B. decumbens</i> úmida e sob intenso pisoteio; verão (novembro) com chuvas escassas e intercaladas. - Realizaram diversas análises laboratoriais.	- Os animais apresentavam estado nutricional regular, anorexia, apatia, icterícia, edema de pálpebras e orelhas, dermatite na face interna da orelha, opacidade da córnea, vasos episclerais fortemente injetados, necrose e desprendimento de tecido periorbital, tumefação e avermelhamento ao redor dos olhos. - Sensibilidade hepática à percussão e palpação, febre, desidratação, decúbito esternal e depressão sensomotora.	- Icterícia generalizada - Fígado amarelado e aumentado de volume, bile viscosa e verde-escura, congestão intestinal, baço levemente aumentado e congesto. - Hemoglobinúria moderada a acentuada.	- Animais de pelagem e pele preta podem apresentar FTS. - Pode haver a possibilidade de transferência da toxina através do leite, pois muitos lactentes se mantiveram enfermos juntamente com as matrizes.	- A quantificação dos esporos não foi realizada, porém observou-se conídeos em grande número das folhas examinadas e <u>pressupõe-se</u> que o limiar tenha sido alcançado.

*FTS= fotossensibilização; DB= ducto(s) biliar(es)

Quadro 9 – Revisão sobre a fotossensibilização no Brasil atribuída à intoxicação por *P. chartarum*. (Continuação).

Referência	Características do estudo	Aspectos clínicos	Achados anátomo-histopatológicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
FAGLIARI et al., 1996.	(N) Descrevem aspectos clínicos e epidemiológicos relacionados à fotossensibilização de bovinos mantidos em pastagens de <i>B. decumbens</i> . - Analisaram 798 animais que apresentaram a doença, pertencentes a 30 rebanhos constituídos por cerca de 20.000 cabeças. - Mesma publicação de FAGLIARI et al., 1993c.	- Os animais afetados tinham de 7 a 12 meses de idade; apesar de animais mantidos sob as mesmas condições, alguns adoeceram e outros não; a doença ocorreu em todas as estações do ano, porém com maior prevalência no verão; as pastagens eram formadas há no mínimo 2 anos; a contagem de esporos no dia da constatação do surto variou entre 87.000 a 251.000 esporos/g (aparentemente em apenas um dos surtos).	-	- Devido à semelhança entre os casos descritos na Austrália e Nova Zelândia com os do Brasil, associados ao alto número de esporos na pastagem, o <i>P. chartarum</i> poderia ser responsabilizado, porém são necessárias novas pesquisa que esclareçam tal aspecto.	- Os próprios autores comentam que há algumas dúvidas em relação ao agente causador da FTS no Brasil, em função de que: 1) Na Austrália ocorre a pitomicotoxicose que é semelhante a FTS que vem ocorrendo no Brasil; 2) porém, análises de pastagens brasileiras realizadas na Nova Zelândia mostraram que as cepas de nosso país não produzem a micotoxina; 3) além disso, alguns autores tem descrito que a <i>B. decumbens</i> leva a formação, a nível ruminal, de saponinas hepatotóxicas, que também podem desencadear um quadro de FTS.
ALESSI et al., 1994.	(N) Selvíria, MS. - 40 bovinos, com 7 a 30 meses de idade, mestiços, machos e fêmeas foram mantidos em pastos de <i>B. decumbens</i> var. australiana com níveis entre 81.000 a 251.000 esporos/g de forrageira. - Separaram os animais em 4 grupos (G1, G2, G3, G4) de acordo com a manifestação clínica e os níveis hepáticos de GGT e realizaram biópsias.	<u>G1 - normais</u> : s/a clínicas e GGT < 20 UI/l; <u>G2 - intoxicação sub-clínica</u> : GGT 40 a 60 UI/l e lesões cutâneas; <u>G3 - intoxicação aguda</u> : doentes, com lesões cutâneas e GGT 117 a 260 UI/l; <u>G4 - crônica</u> : magros, com 30 a 60 dias após o desaparecimento da doença e GGT entre 80 a 180 UI/l.	- <u>Microscopia</u> .: degeneração hidrópica e gordurosa. Necrose de hepatócitos, megalocitose (62% dos casos com lesões cutâneas), colangite predominantemente mononuclear e especialmente nos espaço-porta, proliferação de células epiteliais dos DB (observada em 100% dos casos no G4), ductos atrésicos, estenosados, fibrose portal e bilestase.	- As alterações hepáticas estavam presentes apenas nos animais com sintomatologia clínica. - As lesões são variáveis nas diferentes formas clínicas e mais graves do que as registradas em trabalhos anteriores. - Estruturas pseudo-tubulares observadas nas proximidades de espaços-porta podem representar a fase inicial da proliferação dos DB.	-

*FTS= fotossensibilização; DB= ducto(s) biliar(es)

Quadro 9 – Revisão sobre a fotossensibilização no Brasil atribuída à intoxicação por *P. chartarum*. (Continuação).

Referência	Características do estudo	Aspectos clínicos	Achados anátomo-histopatológicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
FAGLIARI et al., 1994a.	(N) Com o objetivo de verificar possíveis alterações nos constituintes hematológicos, analisaram os níveis de GGT, Bb, proteínas totais e hemogramas de 40 bovinos, com 7 a 12 meses, sendo que 10 apresentavam a forma sub-aguda, 10 a crônica moderada, 10 a crônica grave e os outros 10 eram animais sadios. As amostras foram obtidas nos dias 1, 7, 13, 21 e 29 dias após o início das lesões cutâneas.	- Dividiram a forma de apresentação da doença: <u>sub-clínica</u> - GGT entre 40 a 60 UI/l, colangite (diagnosticada por biópsia no início e fim do experimento); <u>crônica moderada</u> – lesões cutâneas pouco extensas, sem icterícia, recuperação em, no máximo, 30 dias; <u>crônica grave</u> - lesões cutâneas extensas, icterícia, recuperação em, no mínimo, 30 dias.	-	- As alterações mais evidentes foram verificadas em animais com a forma crônica grave: anemia normocítica normocrômica ($4,52 \pm 0,43$ hemácias/ $\mu\text{l} \times 10^6$), hipoalbuminemia ($2,38 \pm 0,14$ g/dl), elevação acentuada dos níveis de GGT ($521,80 \pm 137,21$ UI/l), hiperbilirrubinemia ($2,08 \pm 0,57$ mg/dl) e aumento do tempo médio de excreção da bromossulfaleína ($6,44 \pm 0,65$ min). - As altas concentrações séricas de GGT indicam a micotoxicose, inclusive em animais com a forma sub-clínica.	- A anemia, observada a partir do 13º dia pode ser em razão da baixa ingestão de alimentos e às desordens decorrentes de disfunções hepatobiliares; ligeira neutrofilia, verificada deve-se, possivelmente, à dermatite bacteriana secundária; eosinofilia, notada no início da enfermidade sugere liberação de produtos de natureza alérgica oriundos de reações fotoquímicas cutâneas e/ou de reações de hiperssensibilidade; é possível que a hipoalbuminemia deva-se à exsudação cutânea, desnutrição e diminuição da síntese hepática.
FAGLIARI et al., 1994b.	Esta é uma publicação muito semelhante, se não idêntica, exceto, por diferenças insignificantes, a referenciada acima em FAGLIARI, et al., 1994a.	-	-	-	A diferença entre esta publicação e a anterior é que a análise foi em 30 animais, sendo 10 com a forma subclínica, 10 com a forma crônica e 10 sadios.
FAGLIARI et al., 1994c.	(N) Foram analisadas amostras de sangue e biópsias hepáticas de 10 bovinos sadios com 7 a 12 meses de idade e de igual número de animais portadores das formas aguda, subaguda e crônica da enfermidade.	-	-	A alteração mais evidente foi a constatação de valores sub-normais de zinco nos animais portadores da forma crônica grave, com níveis séricos e hepáticos de $73,64 \pm 17,76$ ppm e $109,04 \pm 22,74$ ppm, respectivamente.	-
FAGLIARI et al., 1993a.	Mesma publicação referenciada a seguir como FAGLIARI et al., 1991.	-	-	-	-

*FTS= fotossensibilização; DB= ducto(s) biliar(es)

Quadro 9 – Revisão sobre a fotossensibilização no Brasil atribuída à intoxicação por *P. chartarum*. (Continuação).

Referência	Características do estudo	Aspectos clínicos	Achados anátomo-histopatológicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
FAGLIARI et al., 1993b.	(N) Analisou-se o desenvolvimento ponderal de bovinos que sobreviveram à intoxicação natural pela esporidesmina. - As pesagens foram realizadas em 30 animais com as formas sub-clínica, crônica moderada e crônica grave, durante 360 dias após a cura clínica, em cinco momentos diferentes: no dia da constatação da elevação de GGT, da ocorrência de colangite ou de lesões cutâneas (1º), 30 (2º), 120 (3º), 240 (4º) e 360 dias após o início das manifestações consideradas.	- Dividiram a forma de apresentação da doença: <u>sub-clínica</u> - GGT entre 40 a 60 UI/l, colangite (diagnosticada por biópsia no início e fim do experimento); <u>crônica moderada</u> – lesões cutâneas pouco extensas, sem icterícia, recuperação em, no máximo, 30 dias; <u>crônica grave</u> - lesões cutâneas extensas, icterícia, recuperação em, no mínimo, 30 dias.	-	- Os animais sadios tiveram um desenvolvimento ponderal superior, especialmente em relação aos animais com as formas crônicas moderada e grave. No período de um ano, a perda de peso do rebanho representou uma média de 23,27%, valor que possivelmente, supera as perdas decorrentes das principais doenças que afetam os rebanhos. - Os animais com as formas subclínica, crônica moderada e crônica grave apresentaram perdas de peso de 2,52%, 28,01% e 39,28%, respectivamente.	- Após a constatação da intoxicação, os bovinos que apresentavam lesões cutâneas foram colocados em <i>B. humidicola</i> livres de esporos de <i>P. chartarum</i> e os outros, sem lesões, mas com níveis de GGT entre 40 a 60 UI/l foram mantidos na <i>B. decumbens</i> , com número de esporos superior a 50.000/g de pastagem. - Provavelmente, as perdas de peso foram decorrentes da disfunção hepática, da baixa ingestão de alimentos e/ou da perda de elementos plasmáticos pela exsudação cutânea.
FAGLIARI et al., 1993c.	(N) Selvíria, MS - Entre 1980 e 1989 foram estudadas em 30 propriedades rurais, os aspectos clínicos de 798 casos de FTS. - Tratavam-se de bovinos mestiços Holandês, com 1 dia a 30 meses de idade, mantidos em <i>B. decumbens</i> var. australiana - Foram feitas identificação e contagem de esporos, exames hematológicos e biópsias hepáticas.	-Os sintomas iniciais observados foram inapetência, inquietação, sacudir da cabeça, desidratação e emagrecimento, seguidos de eritema e edema subcutâneo; posteriormente ocorriam necrose e desprendimento da pele, surgindo feridas exsudativas pelo corpo, especialmente nas orelhas, regiões do flanco e glútea, base da cauda, barbela, face interna dos membros e glândula mamária. Nos casos crônicos graves notou-se edema subcutâneo, anemia e icterícia.	-	- Todos os animais acometidos pela forma aguda morreram, enquanto os da forma crônica (a mais prevalente) tiveram severa perda de peso. Há recorrência do quadro, em que os sintomas são mais severos (em geral, com morte entre 2 a 4 dias).	- Embora a análise simples dos achados não permita considerações conclusivas, os autores consideram que há indícios da existência de animais geneticamente mais susceptíveis a ação da esporidesmina, além da possibilidade de transferência da toxina pelo leite e de hipersensibilidade à micotoxina.
FAGLIARI et al., 1991b.	Artigo semelhante, se não idêntico, ao referenciado como FAGLIARI et al., 1993b.	-	-	-	-

*FTS= fotossensibilização; DB= ducto(s) biliar(es)

Quadro 9 – Revisão sobre a fotossensibilização no Brasil atribuída à intoxicação por *P. chartarum*. (Continuação).

Referência	Características do estudo	Aspectos clínicos	Achados anátomo-histopatológicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
FAGLIARI et al., 1991a.	(N) Selvíria, MS - Foram estudados os aspectos epidemiológicos de rebanhos que totalizavam 19.394 animais, em 30 propriedades rurais; também foram feitas identificação e contagem de esporos. - Nos surtos estudados verificou-se que a intoxicação acomete vários animais em um curto espaço de tempo (2 a 5 dias), sugerindo que a pastagem permaneça tóxica por tempo limitado, mas podendo apresentar-se tóxica novamente quando em condições favoráveis; apenas em pastos formados há no mínimo 2 anos.	- Nos meses quentes e chuvosos (dezembro a março), o número de esporos variou de 115.000 a 212.000/g, porém não foram verificados surtos graves (6 surtos). - Nos meses secos e frios (junho a setembro), o número de esporos variou de 87.000 a 111.000/g, havia excesso de capim seco e ocorrência de chuvas esporádicas; porém não houve diminuição da prevalência (6 surtos). - Nos outros meses ocorreram 8 surtos, a contagem de esporos variou de 118.00 a 251.000/g; em várias propriedades havia excedente de forragens.	-	- A maior prevalência foi observada em bovinos com 7 a 12 meses, com oscilações entre 10,32% a 17,70%; a letalidade, restrita a esta faixa etária, foi de 25 a 30%. - Diferenças na susceptibilidade individual, quantidade de pastagem ingerida, ocorrência de enfermidades caquetizantes e deficiências nutricionais podem ser fatores predisponentes, já que animais sob as mesmas condições de manejo podem ou não ser acometidos.	- Os autores consideram que a hidrólise da toxina é considerada como uma das explicações para a ausência de surtos graves nos períodos chuvosos, já que, quando em solução aquosa por 1 a 4 horas, a esporidesmina chega a perder 95% da toxidez; além disso, neste período o substrato é menos adequado ao desenvolvimento do fungo.
FAGLIARI et al., 1991c.	Artigo semelhante, se não idêntico, ao referenciado como FAGLIARI et al., 1993c.	-	-	-	-
FAGLIARI et al., 1989.	É a mesma publicação referenciada em FAGLIARI, et al., 1983.	-	-	-	- Os autores não mencionam a causa, não concluem nada a respeito das lesões encontradas, além de descrevê-las sucintamente.
LEME et al., 1988.	(N) Descrevem os resultados de 35 exames histopatológicos realizados entre 1987-1988, em sua maioria de fêmeas em lactação ou paridas recentemente.	-	- Lesões degenerativas em alguns hepatócitos agrupados na forma nodular, envolvidos por alguns linfócitos e disseminados no parênquima hepático. - Nos pulmões: pneumonia intersticial supurativa. - Em 2 casos, os rins apresentavam lesões tóxicas.	- Evidenciaram intensa colonização de fungos nas gramíneas, hifas e conídeos de <i>P. chartarum</i> , colônias de fungos filamentosos (<i>P. chartarum</i> , <i>Helminthosporium</i> sp e <i>Fusarium</i> sp) e presença da esporidesmina.	- Não há quantificação e descrição das lesões anátomo-patológicas.

*FTS= fotossensibilização; DB= ducto(s) biliar(es)

Quadro 9 – Revisão sobre a fotossensibilização no Brasil atribuída à intoxicação por *P. chartarum*. (Continuação).

Referência	Características do estudo	Aspectos clínicos	Achados anátomo-histopatológicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
PURCHIO et al., 1988.	(N) São Manuel, SP - Surto de FTS em 60 ovinos, mantidos em pastagem de <i>B. decumbens</i> e <i>B. ruziizensis</i> contaminadas por <i>P. chartarum</i> . - No segundo semestre de 1985, registraram-se mais 30 casos em adultos e 220 em borregas. - Amostras de pastagem foram destinadas a exame micológico direto, cultivo para isolamento dos fungos e análise química.	- Após uma semana de pastejo nas braquiárias observaram-se prurido e edema facial, mucosas ictéricas, anorexia e prostração. - Na maioria dos animais ocorreu regressão dos sintomas após tratamento com anti-inflamatórios, protetores hepáticos e anti-sépticos locais; complementados pela retirada dos animais da exposição solar e do contato com a forrageira.	- Dezesete borregas morreram.	- Grande número de conídeos foi evidenciado em folhas provenientes de pastagens onde ocorria FTS em bovinos. - Poucos conídeos estavam presentes nas amostras de áreas sem o problema.	- Apesar de observar um maior número de conídeos em folhas provenientes de pastagens onde ocorria FTS, o próprio autor adverte que este achado deve ser correlacionado com a epidemiologia, i.e., com as condições adequadas a produção da esporidesmina. - Afirmou que há uma estreita correlação entre a esporulação e a produção de esporidesmina, baseado em Smith et al. (1964). Portanto, o pesquisador não determinou de maneira correta, se as cepas eram toxigênicas.
CRUZ, 1986.	(E) Avaliou diferentes formas de isolamento de <i>P. chartarum</i> . - Foi feita uma avaliação presuntiva da toxidez de pastagens pela determinação do grau de esporulação nas folhas, através do método da fita adesiva.	- O tratamento consistiu na retirada dos animais nas pastagens, protegendo-os da luz solar, e no tratamento dos sintomas; foram utilizadas drogas hepato-protetoras, anti-histamínicos, tônico-hidratantes e transfusões sanguíneas. As feridas foram limpas e protegidas com pomadas cicatrizantes. A medida de controle mais eficaz foi a manutenção das pastagens em um porte baixo.	-	- Os casos ocorreram em bovinos mantidos em <i>B. decumbens</i> ; - Animais que pastejavam em <i>B. humidicola</i> e <i>B. ruziizensis</i> não manifestaram sinais da doença, mesmo tendo sido encontrados esporos de <i>P. chartarum</i> em algumas destas pastagens. - Todos os casos surgiram em pastagens contaminadas com esporos do fungo <i>P. chartarum</i> , mas nem todos os pastos contaminados provocaram a doença.	- Sugere-se a possibilidade de transferência da esporidesmina através do leite materno, já que 13 bezerros com 15 a 40 dias apresentaram fotossensibilização.

*FTS= fotossensibilização; DB= ducto(s) biliar(es)

Quadro 9 – Revisão sobre a fotossensibilização no Brasil atribuída à intoxicação por *P. chartarum*. (Continuação).

Referência	Características do estudo	Aspectos clínicos	Achados anátomo-histopatológicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
FAGLIARI et al., 1985.	(N) Três Lagoas, Selvíria, Aparecida do Taboado, Paranaíba e Inocência (MT) - Mais de uma centena de casos foram estudados. - O aparecimento da doença parece ser influenciado por condições climático-ambientais. - O tempo entre a introdução dos animais e a constatação da doença variou de 8 dias a 3 meses. - O maior número de casos ocorreu em animais com 8 a 12 meses, mas foram afetados animais desde 15 dias a 36 meses.	- As lesões cutâneas, (principalmente, na região glútea, orelhas, barbelas e flancos) estiveram, muitas vezes, associadas à icterícia e hemoglobinúria. - Os animais com 8 a 12 meses apresentaram sintomas mais acentuados, os com idade superior, eram facilmente recuperáveis. - Animais que após a cura foram colocados novamente em pastos de <i>B. decumbens</i> apresentaram a doença de forma mais severa do que na vez anterior. - A taxa de morbidade variou de 6 a 14% e de mortalidade de 0 a 32%.	-	- Identificou-se nas amostras de pastagem, conídios do fungo. - O quadro mostrou mais gravidade em épocas menos chuvosas e com temperatura e URA elevadas.	- Não mencionam a quantidade e muito menos, a toxicidade das cepas identificadas.
LÁU et al., 1985.	(N) No período de 01.10.83 a 31.03.84 registrou-se a ocorrência de eczema facial em 12 ovinos deslanados, de um rebanho de 60 cabeças, mantidos exclusivamente em <i>B. humidicola</i> . - Amostras de pastagem foram colhidas para verificação da presença de conídios do fungo.	- Anorexia, depressão, lacrimejamento, tumefação das pálpebras com prurido, queda de pelos da região nasal e ao redor dos olhos, além de tumefação nas orelhas com necrose e descamações das camadas superficiais da pele. - Os animais foram tratados com anti-tóxico e retirados da pastagem; assim, recuperavam-se totalmente.	-	- Observaram a presença do <i>P. chartarum</i> nas 3 braquiárias, bem como de outros fungos. - Acreditam que a brotação favoreça o desenvolvimento da doença causada pelo fungo.	Os autores não fizeram contagem de esporos ou verificação da toxidez das cepas envolvidas; e os tratamentos.

*FTS= fotossensibilização; DB= ducto(s) biliar(es)

Quadro 9 – Revisão sobre a fotossensibilização no Brasil atribuída à intoxicação por *P. chartarum*. (Continuação).

Referência	Características do estudo	Aspectos clínicos	Achados anátomo-histopatológicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
NAZÁRIO et al., 1985.	(N) Sales, SP - Na 2ª quinzena do mês de outubro de 1981, criadores observaram a morte de 3 ovinos (de 35 ovinos e 300 bovinos) com sintomatologia mal definida. Por ocasião de visita a propriedade, outros 3 animais apresentaram-se doentes. Casos semelhantes ocorreram na vizinhança (com recuperação ou estagnação após a vermifugação). - Verificou-se a ocorrência de FTS em ovinos mantidos em pastagem de <i>B. ruziense</i> , no início das águas e em plena brotação do capim. - Na propriedade também havia <i>B. decumbens</i> e <i>B. humidicola</i> e bovinos em pasto de <i>B. decumbens</i> já tinham apresentado FTS (tratados com auto-imunização).	- Decúbito, marcha espasmódica, fáceis febril e apático, distribuição irregular da temperatura externa. - Pele seca com escoriações e caco remontado. Exoftalmia bilateral, edema da face, que se estendia pelas mandíbulas, pálpebras e base das orelhas, comissuras labiais e bordos das narinas. - Um animal que havia adoecido há dois dias foi eutanasiado.	- Macroscopia: discreta quantidade de líquido sero-sanguinolento nas cavidades, vias urinárias permeáveis, pulmões enfisematosos e edemaciados. - Microscopia: nefrose tubular, degeneração turva, com células descamadas no lúmen, tumefação do mesângio e aparelho justaglomerular. Coartação de hepatócitos, ordenação irregular dos hepatócitos com citoplasma em parte denso e acidófilo e em parte vacuolizado; núcleos em picnose, em rex e lise, conferindo o aspecto de “células claras” a determinadas áreas. Baço: estase sanguínea com ligeira dilatação dos seios; pulmão: pneumonia intersticial aguda, enfisema, edema e hiperemia ativa.	- Identificou-se nas amostras de pastagem, conídeos do fungo.	- Não mencionaram a quantidade e muito menos, a toxicidade das cepas identificadas.
LÂU et al., 1984.	(N) Notifica-se a ocorrência de FTS em 12 ovinos deslanados mantidos exclusivamente em <i>B. humidicola</i> .	- Anorexia, depressão, lacrimejamento, tumefação das pálpebras com prurido, queda de pelos da região nasal e ao redor dos olhos, além de tumefação nas orelhas com necrose e descamações das camadas superficiais da pele.	-	- Incriminam a FTS a intoxicação por <i>P. chartarum</i> .	-
FAGLIARI et al., 1983.	(N) Relatam os sintomas de FTS observados em 13 bezerros lactentes, Guzerá, com 15 a 40 dias de idade cujas mães estavam em pastos mistos de <i>B. decumbens</i> var. austr. e <i>P. maximum</i> . - Pastagem foram examinadas para verificação da presença do fungo e realizou-se raspados de pele para pesquisa de ectoparasitas.	- Inicialmente os animais apresentavam discretas áreas de dermatite; em 3 a 5 dias, observou-se lesões de FTS não muito intensas localizadas nas orelhas, barbela, flancos e região glútea. - Após a manutenção dos bezerros protegidos do sol (porém com permanência em lactação) observou-se rápida recuperação.	-	- Sugerem haver a possibilidade de transferência da toxina através do leite. - Como a partir de 50 a 60 dias, mesmo sendo mantidos ao sol, os bezerros não apresentaram mais sintomas, sugere-se que os primeiros 60 dias de vida, constituem o período crítico para o desenvolvimento da intoxicação.	- Os autores não consideram que a retirada do sol, significa também a interrupção da ingestão da toxina através do capim, e isso sim, provavelmente, os fizeram melhorar..

*FTS= fotossensibilização; DB= ducto(s) biliar(es)

Quadro 9 – Revisão sobre a fotossensibilização no Brasil atribuída à intoxicação por *P. chartarum*. (Continuação).

Referência	Características do estudo	Aspectos clínicos	Achados anátomo-histopatológicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
NAZÁRIO et al., 1982.	(N) Sales e Irapuã, SP. - Relatam o histórico de casos de FTS, em outubro de 1981. - De um rebanho de 300 bovinos e 35 ovinos, 3 ovinos morreram e posteriormente mais 3 adoeceram. - Os animais encontravam-se em pastagem de <i>Brachiaria ruziziensis</i> em plena brotação.	- Marcha espasmódica, fascies febril, apatia, distribuição irregular da temperatura externa, 12-15 movimentos respiratórios por minuto, 39, 5°C, exoftalmia bilateral, queratoconjuntivite purulenta, edema bilateral pronunciado na face, que se estendia pelas mandíbulas, mento, pálpebras e base das orelhas. Lesões eczematosas na região das virilhas, ponta das orelhas, comissuras labiais e bordo das narinas. - Um dos animais foi eutanasiado.	- Discreta quantidade de líquido sero-sanguinolento nas cavidades torácica e abdominal, vias urinárias permeáveis, pulmões enfisematosos e edemaciados. - Na microscopia: nefrose tubular, coartação dos hepatócitos, baço com estase sanguínea e ligeira dilatação dos seios, pneumonia intersticial sub-aguda, enfisema, edema e hiperemia ativa.	- O exame micológico evidenciou colônias do fungo <i>P. chartarum</i> em todas as partes da <i>B. ruziziensis</i> .	-
AMARAL et al., 1981.	(N) Amostras de 22 gramíneas e 2 leguminosas foram coletadas quinzenalmente, por 1 ano, de outubro de 1977 a 1978.	-	-	- Os cálculos das porcentagens e da frequência acumulada de ocorrência do fungo e as análises estatísticas para o estudo das possíveis fontes de variação dessa ocorrência evidenciaram que, durante todo o ano, as condições climáticas foram favoráveis à esporulação do fungo nas 24 forrageiras, guardando suas diferenças.	-
CRUZ, 1981.	(E) Avaliaram-se diferentes formas de isolamento de <i>P. chartarum</i> ; foi feita uma avaliação presuntiva da toxidez de pastagens pela determinação do grau de esporulação nas folhas, através do método da fita adesiva.	-	-	- O método com a fita adesiva não permite determinar o número certo de esporos, mas indica o grau de esporulação.	- O autor apenas descreve métodos de isolamento e contagem de esporos, sem correlacioná-los com a ocorrência de FTS.

*FTS= fotossensibilização; DB= ducto(s) biliar(es)

Quadro 9 – Revisão sobre a fotossensibilização no Brasil atribuída a intoxicação por *P. chartarum*. (Continuação).

Referência	Características do estudo	Aspectos clínicos	Achados anátomo-histopatológicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
SCHENK & SCHENK, 1981.	(E) Foram utilizados 90 bezerros, com 7 a 8 meses de idade, divididos em 3 lotes (maio de 1978) e colocados em pastos de <i>B. decumbens</i> : - lote A: 30 dias antes do desmame; - lote B: após o desmame, colocados permanentemente nesta pastagem; - lote C: após o desmame, colocados alternadamente (15 dias) em <i>B. decumbens</i> e capim jaraguá (<i>Hypparrhenia rufa</i>).	- Dez animais apresentaram sinais clínicos de FTS (8 – lote A, 1 – lote B e 1 – lote C). - Apresentaram excitabilidade, prurido, edema (barbela, flancos, prega caudal), quebraimento da orelha, poliúria, icterícia, escaras na pele e ulcerações sub-linguais. - Os bezerros doentes foram retirados da braquiária e tratados com protetor hepático e anti-histamínico.	- Quatro animais morreram (todos do lote A). - Hipertrofia e congestão hepática; vesícula biliar repleta de bile densa e escura; icterícia generalizada em alguns casos.	- Animais desmamados em pastos de braquiária mostraram-se menos resistentes a doença.	- As falhas que foram apontadas pelos autores referem-se à interrupção do curso natural da doença, já que animais doentes foram retirados do pasto e “tratados”, bem como, pela falta de correlação entre a doença e a presença do fungo.
MALAVOLTA et al., 1980.	(N) Foram examinadas mais de 1000 amostras de plantas e grãos forrageiros e alimentícios, procedentes de diversas regiões do Brasil com o objetivo de constatar a ocorrência do fungo <i>P. chartarum</i> .	-	-	- Em 437 amostras constataram a presença do <i>P. chartarum</i> . - Evidenciaram a existência de 39 hospedeiros e ampla disseminação do fungo nos Estados de São Paulo, Goiás e Mato Grosso do Sul.	- O maior número de constatações em um mesmo hospedeiro foi observado em hastes e folhas verdes, senescentes e mortas de <i>B. decumbens</i> e em sementes de arroz.
SCHENK et al., 1980.	(RN) Cinquenta e nove bezerros, com 7 a 8 meses de idade foram colocados em pastos de <i>B. decumbens</i> tipo australiana com a finalidade de estudar alguns aspectos da FTS hepatógena..	- Aproximadamente 40 dias após o início do pastejo, 13 bezerros apresentaram sinais de excitabilidade, prurido, edema (barbela, flancos, prega caudal), quebraimento da orelha, poliúria, icterícia, desidratação, enrugamento e formação de crostas em grandes extensões na pele.	- Em 3 animais necropsiados, além das lesões de pele, observaram-se aumento de volume do fígado, vesícula biliar repleta de bile densa e escura e icterícia generalizada. - Na microscopia: dermatite necrótica crônica; hepatite peri-portal crônica focal, com tumefação de hepatócitos e retenção biliar nestas células e nos CB; aumento do número de neutrófilos no parênquima hepático; glossite e tonsilite necrótica (em 2 animais); ligeiro infiltrado inflamatório mononuclear intersticial nos rins e degeneração do epitélio tubular renal acompanhado de dilatação e ocasional hiperplasia de grupos de túbulos.	-	- Os autores não fizeram nenhuma correlação com o agente etiológico, porém ao observar um trabalho (SCHENK et al., 1981) deste grupo de pesquisa, vê-se que acreditam que o <i>P. chartarum</i> é a causa.

*FTS= fotossensibilização; DB= ducto(s) biliar(es)

Quadro 9 – Revisão sobre a fotossensibilização no Brasil atribuída à intoxicação por *P. chartarum*. (Continuação).

Referência	Características do estudo	Aspectos clínicos	Achados anátomo-histopatológicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
BRIGNANI NETO et al., 1979.	(E) Foram realizados três ensaios de laboratório a fim de se estudar o efeito “in vitro” de diferentes dosagens de thiabendazol, benomyl, acetato fenilmercúrico, tiofanato metílico e captafol sobre o crescimento micelial e germinação de esporos de <i>P. chartarum</i> .	-	-	- Considerando o efeito sobre o crescimento micelial e germinação de esporos, o thiabendazol e benomyl foram superiores, impedindo o desenvolvimento do fungo; seguidos pelo tiofanato metílico, e de ação menos intensa, o captafol e acetato fenilmercúrico.	- Os diversos isolados dos fungos diferem quanto à sensibilidade aos fungicidas.
ANDRADE et al., 1978.	(RN) Este trabalho trata da reprodução experimental da FTS em pastagens de <i>B. decumbens</i> . - Entre março e maio de 1977, seis bezeros, machos, com idade média de 8 meses, peso entre 98 e 133 kg, foram distribuídos em 3 piquetes de <i>B. decumbens</i> de diversas procedências: - A: formados com sementes importadas da Austrália; - B: sementes de uma pastagem em Rio Verde, GO, originalmente plantadas com sementes de origem australiana; - C: mudas de origem IPEAN.	- Em todos os animais observou-se alguma elevação na Bb, sendo maior no animal com FTS, que após atingir um nível máximo, teve declínio rápido no nível sérico de Bb (sugerem que isso ocorreu por atuação do agente etiológico num tempo reduzido). - O animal fotossensibilizado apresentou os primeiros sinais após 13 dias. - Hiperemia em diversas partes do corpo, ligeira hipertermia, excitação moderada, prurido localizado, ulcerações cutâneas generalizadas, mucosas pálidas, ulcerações na parte ventral da língua, diarreia, procura por sombra. O animal foi eutanasiado após ter apresentado agravamento dos sinais, observado por volta do 18º dia.	- Os órgãos mais afetados foram fígado e rins. - Fígado aumentado e com aderência ao intestino. - Rins com coloração parda e degeneração gordurosa na medular.	- Acreditam que o fungo é o elemento fundamental a eclosão do processo. - Acreditam que animais mais fracos (ou de menor peso) poderiam ter uma maior predisposição. - O teor zinco estava abaixo do normal, o qual foi analisado nos 3 piquetes; acreditam que a deficiência do zinco possa agravar as lesões cutâneas causadas pela lesão hepática.	Diversos pontos abordados no trabalho apresentaram características incoerentes com o diagnóstico de pitomicotocose: - A contagem de esporos não pode ser concluída. - Testes químicos realizados com a bile não detectaram a esporidesmina (atribuiu-se este fato a sua rápida eliminação). - O teste com bile, instilada no olho de coelhos, produziu uma reação inflamatória, porém não é um teste específico para a esporidesmina; sabe-se que há uma resposta a substâncias normalmente presentes neste fluido. - Apesar do <i>P. chartarum</i> ter sido encontrado em todos piquetes, apenas ocorreu FTS no animal que permaneceu no pasto formado com sementes importadas da Austrália.

*FTS= fotossensibilização; DB= ducto(s) biliar(es)

Quadro 9 – Revisão sobre a fotossensibilização no Brasil atribuída a intoxicação por *P. chartarum*. (Continuação).

Referência	Características do estudo	Aspectos clínicos	Achados anátomo-histopatológicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
CINTRA et al., 1977.	(N) Relacionam casos de FTS efetivamente constatados por técnicos que envolveram animais jovens, que se encontravam em pastagens de <i>B. decumbens</i> formadas por sementes importadas da Austrália ou por plantas originadas destas sementes. - Amostras de <i>B. decumbens</i> foram coletadas em pastos onde ocorreram sinais de FTS.	-	-	- Nas amostras coletadas constatou-se a presença do fungo (fez-se o cultivo fúngico e houve esporulação em meio artificial- observaram também que sementes de capim <i>Chloris gayana</i> e de <i>B. decumbens</i> constituem um ótimo substrato para a esporulação do fungo).	- Citam a ocorrência de 9 casos em São Paulo (São Paulo, Tupi Paulista, Getulina, Santa Fé do Sul, Taciba, Santo Anastácio, São Carlos, São Pedro do Turvo e Marília), 5 em Goiás (Rio Verde e Goiânia) e 3 em Minas Gerais (Uberaba e Prata). - Apesar dos autores terem constatado a presença do fungo, não realizaram a contagem de esporos ou observaram a produção da esporidesmina*.
NAZÁRIO et al., 1977.	(E) Descreveram a reprodução experimental da intoxicação, seguida de FTS, em coelhos inoculados com extratos de culturas de <i>P. chartarum</i> , isolado de plantas de <i>Brachiaria decumbens</i> provenientes dos estados de São Paulo e Minas Gerais. Após a extração da toxina de amostras do fungo, o extrato foi instilado na conjuntiva de coelhos (solução preparada com 10 mg de extrato seco bruto) e inoculado por via endovenosa (2, 5 e 10 mg de extrato seco bruto).	- O quadro se assemelha aos casos naturais, sendo que em alguns animais ocorreu FTS e em outros não. - Observou-se queratite, conjuntivite, dilatação e congestão dos vasos da esclerótica; anorexia, emagrecimento, estado de torpor e morte.	- Congestão vascular e de todos os órgãos, fígado enegrecido. - Microscopia, coração: hemorragia e degeneração das fibras musculares; pulmão: congestão, colabamento das paredes dos bronquíolos e enfisema alveolar; fígado: congestão, dissociação trabecular, degeneração gordurosa ao nível de veia centro-lobular, degeneração de hepatócitos em diferentes graus; rins: congestão, nefrose albuminóide dos diferentes túbulos e hemorragias no córtex. Pele: superfície externa constituída de material necrótico, infiltrado por histiócitos, substituindo a epiderme, abaixo da qual pode-se observar um infiltrado de neutrófilos, além de histiócitos; na camada dérmica uma intensa congestão vascular, degeneração das fibras musculares e formação de tecido colágeno.	- Conseguiu-se a reprodução experimental da intoxicação.	- Apesar dos coelhos terem se apresentado com sensibilidade, a forma como ocorre a doença a campo difere bastante das condições utilizadas neste experimento (tanto pela espécie-alvo, como por vias de administração e também, provavelmente a dose).

*FTS= fotossensibilização; DB= ducto(s) biliar(es)

Quadro 9 – Revisão sobre a fotossensibilização no Brasil atribuída a intoxicação por *P. chartarum*. (Continuação).

Referência	Características do estudo	Aspectos clínicos	Achados anátomo-histopatológicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
TEMPERINE & BARROS, 1977.	(R) O trabalho apresenta uma revisão sobre dados relacionados aos aspectos químicos e físicos ligados ao fenômeno de FTS e traz referências sobre identificação e dosagem da esporidesmina.	-	-	-	-
AMARAL et al., 1976.	(N) Examinaram quanto à presença de <i>P. chartarum</i> , amostras provenientes de São Paulo e Goiás.	-	-	- Verificaram em novembro de 1975, a presença de <i>P. chartarum</i> em intensa esporulação em alfafa (SP), linhaça (SP), em folhas de <i>B. decumbens</i> (GO) e arroz (GO).	- Afirmando que de acordo com a literatura por eles consultada, este relato parece ser a primeira constatação do fungo no Brasil. - Os autores referem-se a importância do fungo na Nova Zelândia e mencionam que uma equipe de pesquisadores investiga seu papel aqui no Brasil.
CAMARGO et al., 1976.	(N) Foram observadas ocorrências de FTS em municípios do Mato Grosso, SP (Porto Epitácio, Tupi Paulista, Rancharia e Marília) e sul do Pará.	- Observaram nos bovinos icterícia e edema de barbela antes do aparecimento dos processos cutâneos.	- A taxa de mortalidade variou entre 10 –90%. - Microscopia: dermatite, degeneração hepática gordurosa intensa, mais acentuada na zona centro-lobular.	- Relataram como inéditos seguintes fatos: acometimento de bezerros recém-desmamados (7-10 meses), não ocorrendo em adultos nas mesmas condições e maior incidência nas pastagens de <i>B. decumbens</i> ; infestação pelo fungo <i>P. chartarum</i>	-
DÖBEREINER et al., 1976.	(N) Mato Grosso. - Relatam estudos feitos sobre surtos de intoxicação com sintomas de FTS em bovinos e ovinos em 8 fazendas - Nas visitas foram levantados históricos, aspectos clínico-patológicos, coletados material para identificação botânica, folhas secas e em decomposição para verificar a presença do <i>P. chartarum</i> através da técnica de fita adesiva e coloração de azul de algodão (“cotton blue”).	- Muitos animais adoeceram. - Entre os sinais: lesões cutâneas de FTS, emagrecimento, andar cambaleante, edema de barbela, face, orelhas e partes ventrais. - Além de alguns animais que tinham morrido, 4 bovinos (sendo que 1 deles morreu espontaneamente) e 2 ovinos foram necropsiados.	- Observou-se mau estado nutricional, lesões cutâneas de FTS, icterícia hepática e fibrose hepática incipiente. - Microscopia: vacuolização e eosinofilia de hepatócitos, leve megacariocitose, pericolangite (edema, infiltração de mono e polimorfonucleares nos espaços porta e de polimorfonucleares no parênquima), bilestase, proliferação de DB e de fibroblastos. Rins: presença de substância eosinofílica nos espaços de Bowmann e nos túbulos uriníferos proximais e no baço, acúmulo de polimorfonucleares.	- O fato de ter sido verificado, em todos os surtos, a presença de conídeos do fungo e de haver semelhanças com as lesões descritas de eczema facial, indica que o fungo também é a causa desta doença. - Os surtos ocorreram em pastos de <i>B. decumbens</i> Stapf. formados com sementes de origem australiana. - Em ovinos, a doença afetou jovens e adultos e observou-se maior gravidade das lesões hepáticas - Em bovinos, somente adoeceram animais de até 2 anos.	- Apesar de indicarem como causa o fungo, os próprios autores reconhecem que “o número de conídeos observados sempre foi muito pequeno, com exceção de uma folha, já em fase de decomposição avançada”.

*FTS= fotossensibilização; DB= ducto(s) biliar(es)

Quadro 9 – Revisão sobre a fotossensibilização no Brasil atribuída à intoxicação por *P. chartarum*. (Continuação).

Referência	Características do estudo	Aspectos clínicos	Achados anátomo-histopatológicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
NOBRE & ANDRADE, 1976.	(N) Realizaram um levantamento parcial das pastagens formadas com <i>B. decumbens</i> (sementes australianas) nos Estados de MG, MT, PE, SP, PA e DF, através do envio de questionários a propriedades que adquiriram sementes importadas da Austrália a partir de 1972 e visitaram-se algumas destas propriedades envolvidas em casos de fotossensibilização.	- Os animais apresentavam sintomatologia semelhante, de FTS. - Resumo da sintomatologia: excitação, movimento anormal da cabeça e orelhas, prurido localizado, diarreia pastosa, eritema nas partes baixas, exsudação plasmática, orelhas deformadas; na fase final, nas regiões de eritema, a pele destaca-se como “casca de árvore”, deixando o tecido subcutâneo exposto a infecção secundária.	- Mucosas ictéricas (ligeiramente), pele com ulcerações (secas), linfonodos aumentados e edemaciados, tireóide aumentada, áreas avermelhadas na superfície pulmonar, parede da cavidade abdominal amarelada, fígado com coloração levemente esverdeada, discreta noz-moscada, conteúdo ruminal ressequido, rins levemente pálidos e amarelados, cérebro com hiperemia leve. - Na microscopia, pele: dermatomiose hemorrágica; tireóide: bócio colóide discreto; fígado: discreta reticuloendoteliose; rins: nefrite intersticial crônica discreta; cérebro: discreta congestão passiva, hemorragia e edema.	- A FTS surge em 7 dias até 4 meses após a introdução de bovinos jovens em pastagens formadas por <i>B. decumbens</i> australianas (recém-formadas, naquelas com mais de 1 ano, exuberantes ou não). - Em propriedades com diferentes forrageiras, a doença só foi constatada em pastos de braquiária. - A remoção dos animais limitou o número de ocorrências e o agravamento da FTS.	- Relatam que a Dra. Regina M. Amaral (em dados não publicados) menciona o encontro de <i>P. chartarum</i> em diversas pastagens sem FTS e por isso, não se pode atribuir a FTS em pastos de <i>B. decumbens</i> a esporidesmina. - No entanto, concluem assim: “Certos fatos observados nos levam a admitir a existência de uma ligação entre a FTS nos bovinos e a esporidesmina produzida pelo <i>Pithomyces chartarum</i> .”
NAZÁRIO et al., 1975.	(N) Médicos veterinários do Instituto Biológico de São Paulo relataram que de 105 equinos, alguns apresentaram sinais de dermatite, principalmente quando expostos ao sol. - Coletaram amostras de capim, alfafa, aveia, linhaça, quirela de milho e ração peletizada para exames laboratoriais.	-	-	- Constataram intensa esporulação de <i>P. chartarum</i> em alfafa e linhaça.	- Não se faz menção de qual a espécie de capim utilizada na alimentação dos animais e muito menos, se o fungo estava ao menos presente neste capim.

*FTS= fotossensibilização; DB= ducto(s) biliar(es)

4.1.2. Histórico da intoxicação por *Brachiaria* spp no Brasil (NÃO mais atribuídos ao *Pithomyces chartarum*)

Alguns autores atribuem o surgimento da ocorrência de fotossensibilização no Brasil a uma possível toxidez, em especial, da *B. decumbens* de procedência australiana, cuja importação foi iniciada em 1972 (NOBRE & ANDRADE, 1976; DRIEMEIER et al., 1998, 1999). Os estudos realizados por Driemeier et al. (1999) corroboram com esta possibilidade, já que a presença de macrófagos espumosos (uma das lesões características que ocorre no fígado de animais que ingerem *Brachiaria* spp) foi observada somente a partir de 1976, coincidindo com a época de introdução (e grande difusão) da gramínea *B. decumbens* var. australiana no Brasil

Em 1983, Peixoto & Tokarnia (dados não publicados) observaram ao norte de Manaus, num rebanho onde diversos animais já tinham sucumbidos, uma búfala afetada por fotossensibilização com a presença de células de citoplasma espumoso no fígado, sem saber interpretar o seu significado naquela época.

Posteriormente, diversas publicações sobre fotossensibilização em pastos de *Brachiaria* spp descreveram lesões distintas da pitomicototoxicose, as quais foram caracterizadas principalmente, pela presença de cristais birrefringentes e macrófagos espumosos (LEMOS et al., 1996; DRIEMEIER et al., 1997; LEMOS et al., 1997; DRIEMEIER et al., 1998). Além disso, em geral, foi ausente ou baixa a contagem de esporos de *P. chartarum* nas pastagens no Brasil onde houve a ocorrência de fotossensibilização (MEAGHER et al., 1996; LEMOS et al., 1997a,b, 1998; CRUZ et al., 1999, 2000; SEITZ et al., 2001; CRUZ et al., 2001; DRIEMEIER et al., 2002) ou não havia produção de esporidesmina (LEMOS et al., 1996). Assim, conclui-se que a intoxicação poderia ser atribuída à composição do capim e não aos esporos de *P. chartarum* como era preconizado anteriormente.

Atualmente, é maior o número dos que acreditam que as saponinas são responsáveis pela intoxicação por *Brachiaria*, as quais têm sido isoladas das gramíneas brasileiras (CRUZ et al., 2000, 2001; PIRES et al., 2002; BRUM et al., 2007). Contribuíram para o maior esclarecimento do assunto, o isolamento desses compostos a partir de amostras de gramíneas, conteúdo ruminal e biliar e cristais biliares provenientes de casos de fotossensibilização ocorridos em várias partes do mundo em pastagens de *Brachiaria* spp (CAMP et al., 1988; HOLLAND et al., 1991; SALAM-ABDULLAH, 1992; SMITH & MILES, 1993; LAJIS et al., 1993).

Quadro 10 - Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por *Brachiaria* spp em bovinos. (Continua).

Referência	Características do estudo	Aspectos clínicos	Achados anatómo-histopatológicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
MOREIRA et al., 2007a.	(RN) Utilizou-se 50 bovinos, Nelore, provenientes de uma propriedade rural no município de Jataí-GO. Os animais foram divididos em 2 grupos e mantidos em pastagem de <i>Brachiaria</i> e de <i>Andropogon</i> , durante o desmame até o abate (Maio/2003 a Dezembro/2005). - Este trabalho teve como objetivos avaliar a quantidade de esporos do fungo <i>P. chartarum</i> , o teor de saponinas das gramíneas e o desempenho de bovinos alimentados com <i>Brachiaria</i> e <i>Andropogon</i> .	- Os animais alimentados com capim <i>Andropogon</i> apresentaram maior peso ($p > 0,05$) em relação aos animais em pastos de <i>Brachiaria</i> . - Peso médio ao abate: 560,31Kg (<i>Brachiaria</i>) e 601,84Kg (<i>Andropogon</i>). - Ganho de peso médio diário: na seca - 190g/cab/dia e 230g/cab/dia e no período das chuvas - 440g/cab/dia e 490g/cab/dia, para os capins <i>Brachiaria</i> e <i>Andropogon</i> respectivamente. - Os animais em nenhum momento do experimento apresentaram alterações clínicas.		- Os animais alimentados com <i>Andropogon</i> apresentaram maior rendimento de carcaça - As contagens de esporos foram semelhantes nos dois tipos de pastagens e as quantidades variaram de 0 a 50.000 esporos/g de pasto. - A média do número de esporos: na seca - maior nas pastagens de <i>Brachiaria</i> e na estação chuvosa - maior nas pastagens de <i>Andropogon</i> . - A saponina protodioscina foi detectada nos capins <i>Brachiaria</i> e <i>Andropogon</i> , ocorrendo em maior quantidade nas pastagens de <i>Brachiaria</i> e na época chuvosa.	- Teores de saponina: <i>Brachiaria</i> (0,03% a 1,09%), <i>Andropogon</i> (0,02% a 0,17%); foram maiores nos períodos de maiores precipitação pluviométrica, umidade relativa do ar e temperaturas. - Os bovinos do grupo da <i>Brachiaria</i> estiveram condicionados à superlotação durante todo o período experimental, que foi de 1,2UA/ha, enquanto que no <i>Andropogon</i> a lotação foi em torno de 0,5UA/ha e provavelmente tenha sido a causa do menor ganho de peso deste grupo.
MOREIRA et al., 2007b.	(RN) Verificou-se as alterações microscópicas no fígado e linfonodos de 40 bovinos provenientes de uma propriedade rural, no município de Jataí-GO. - Dois grupos de 20 animais foram mantidos, do desmame até o abate, em pastagem de <i>Brachiaria</i> e <i>Andropogon</i> .		<u>Microscopia:</u> - Degeneração macrovacuolar focal e com baixa intensidade: 25% (5/20 - <i>Andropogon</i>) e 40% (8/20 - <i>Brachiaria</i>). - Degeneração microvacuolar: 100% (<i>Brachiaria</i>) e 95% (<i>Andropogon</i>) - Colangiohepatite: 65% (13/20 - <i>Andropogon</i>) e 70% (14/20 - <i>Brachiaria</i>) - ME: 55% (<i>Andropogon</i>) e 100% (<i>Brachiaria</i>)	- A presença de alterações hepáticas degenerativas e inflamatórias independe do tipo de capim ingerido pelos bovinos. - Os ME estão presentes no parênquima hepático e no linfonodo mesentérico dos bovinos alimentados com os dois tipos de capim, mas com maior ocorrência nos animais alimentados com capim <i>Brachiaria</i> . - Não foram encontradas ME nos linfonodos pré-escapulares.	- Os autores consideraram a colangiohepatite como uma alteração sugestiva da pitomicototoxicose. - Houve correlação negativa significativa ($p < 0,05$) entre o número de ME e o peso dos animais dos dois grupos. - Bovinos com maior número de ME no fígado apresentam pesos menores

*FTS= fotossensibilização; ME= macrófago(s) espumoso(s); CBR= cristais birrefringentes; IMN= infiltrado mononuclear; DB= ducto(s) biliar (es)

Quadro 10 - Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por *Brachiaria* spp em bovinos. (Continuação).

Referência	Características do estudo	Aspectos clínicos	Achados anátomo-histopatológicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
MOREIRA et al., 2007c.	(RN) O presente trabalho teve como objetivo avaliar e comparar os aspectos laboratoriais da função hepática de 2 grupos de 25 bovinos alimentados com capim <i>Brachiaria</i> e <i>Andropogon</i> (Jataí, GO) e verificar a existência de correlação entre os valores bioquímicos encontrados e o ganho de peso dos animais, a contagem de esporos do fungo <i>P. chartarum</i> e a concentração das saponinas das pastagens. - Os animais apresentaram-se clinicamente saudáveis.	- Hematócrito - animais alimentados com <i>Brachiaria</i> (39,1%) durante o período seco mostraram valores inferiores aos do grupo alimentado com <i>Andropogon</i> (40,5%), e nos animais jovens de ambos os grupos os valores foram superiores ($p < 0,05$). - AST ($68,77 \pm 14,84$ UI/L). - GGT - ($16,85 \pm 3,49$ UI/L). - Valores para <i>Andropogon</i> e <i>Brachiaria</i> , respectivamente: colesterol - 134,15 e 119,68 mg/dL; ureia - 31,17 e 26,70 mg/dL; creatinina - 1,65 e 1,58 mg/dL..		- Os perfis hematológico e de função hepática foram semelhantes, independente do tipo de capim ingerido. Ocorreu um aumento da AST, GGT e bilirrubinas, sugerindo presença de alteração hepática crônica. - Comparando os teores de saponina da <i>Brachiaria</i> ocorreram diferenças significativas ($p < 0,05$) apenas nas dosagens de alfa globulina, ureia e AST. - Comparando os níveis de esporos ocorreram diferenças significativas apenas para a AST e as dosagens de albumina e colesterol.	- AST e GGT foram maiores nos animais adultos em relação aos jovens. - Todas as bilirrubinas apresentaram um aumento gradativo com o evoluir da idade. - Parâmetros com correlação negativa com o ganho de peso: albumina e globulina ($p < 0,05$) e hemoglobina ($p < 0,01$). - Parâmetros com correlação positiva com o ganho de peso: bilirrubinas indireta e creatinina ($p < 0,05$) e bilirrubina total e hematócrito ($p < 0,01$) e o número de hemácias ($p < 0001$).

*FTS= fotossensibilização; ME= macrófago(s) espumoso(s); CBR= cristais birrefringentes; IMN= infiltrado mononuclear; DB= ducto(s) biliar (es)

Quadro 10 - Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por *Brachiaria* spp em bovinos. (Continuação).

Referência	Características do estudo	Aspectos clínicos	Achados anátomo-histopatológicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
GOMAR et al., 2005.	(EC) De dois grupos de animais foram coletados fragmentos de fígado, duodeno, linfonodos hepáticos e mesentéricos para caracterizar os glico-conjugados presentes nos ME e estabelecer o uso da histoquímica com lectinas como marcador importante na diferenciação e quantificação destas células. - O grupo A foi composto por 100 bovinos Nelore, com idade entre 3-4 anos, em pastos de <i>B. decumbens</i> e <i>B. brizantha</i> no Estado de Mato Grosso e o outro, grupo B utilizado como controle negativo, composto por 5 bovinos Holstein, de 3 anos de idade mantidos em pastos sem <i>Brachiaria</i> spp no Estado do Rio Grande do Sul.	- Os autores não mencionam qualquer tipo de anormalidade clínica nestes animais.	- Somente no grupo A foram encontrados <u>lesões macroscópicas</u> : - Fígado: firme, com coloração branco-amarelada e com pontos esbranquiçados multifocais dispersos no parênquima. - Linfonodos: à superfície de corte, havia sulcos esbranquiçados da região cortical a medular e nesta última, múltiplos pequenos nódulos brancos, com áreas vermelhas. - Nenhuma alteração foi notada no duodeno. - Todos os animais do grupo A apresentaram <u>alterações histopatológicas</u> no fígado: - Aumento hepatocelular difuso, marcada colangite multifocal, proliferação de DB e IMN na tríade portal. ME no fígado e linfonodos de todos os animais, frequentemente formando células multinucleadas. Nos linfonodos, os infiltrados estavam adjacentes às áreas necróticas e hemorrágicas; no fígado tinham distribuição irregular ou formavam nódulos ao redor da veia central e no duodeno apresentaram-se em menor número e distribuídas heterogeneamente na submucosa. - Nenhuma lesão foi evidenciada no grupo B.	- Na histoquímica com lectina, dentre as diversas utilizadas como marcadores, a PNA, em especial, e as lectinas WGA e SBA apresentaram alta afinidade às células espumosas. - Consideraram a lectina PNA um excelente marcador para diferenciar e quantificar estas células e que existe uma correlação entre as células espumosas e o grau de obstrução biliar, assim como ocorre em humanos, de acordo com Patrick (1983). - Sugeriram que uma inibição na lipase ácida lisossomal possa estar envolvida na patogênese deste processo e que as células espumosas contêm grande quantidade de D-galactose, N-acetil-D-galatosamina e N-acetil-D-glucosamina.	- A composição do material armazenado permanece desconhecida e os autores sugerem estudos histoquímicos e bioquímicos para caracterizar a doença.

*FTS= fotossensibilização; ME= macrófago(s) espumoso(s); CBR= cristais birrefringentes; IMN= infiltrado mononuclear; DB= ducto(s) biliar (es)

Quadro 10 - Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por *Brachiaria* spp em bovinos. (Continuação).

Referência	Características do estudo	Aspectos clínicos	Achados anátomo-histopatológicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
SALA et al., 2005.	(RC) Relata-se um caso de FTS em um bovino, Nelore, fêmea, com 8 meses de idade e mantido em pastagem de <i>B. brizantha</i> . O animal foi encaminhado ao HOVET do UNIFEQB, São João da Boa Vista, SP para exames. - O animal pertencia a um lote de 200 animais de diferentes idades, sendo o único a apresentar a enfermidade.	- Lesões cutâneas de caráter crônico. Alopecia, eritema, necrose e úlceras em toda extensão da pele.	- <u>Macroscopia</u> : edema subcutâneo generalizado, pneumonia difusa com áreas fibróticas, pericardite, pleurite, degeneração renal. - Fibrose hepática multifocal e vesícula biliar repleta e obstruída pela presença de cálculos em ducto cístico. - <u>Microscopia</u> : fígado com moderada degeneração dos hepatócitos, infiltrado leucocitário heterogêneo difuso, proliferação de DB, colestase leve, CBR no interior dos DB, congestão, áreas de necrose e acentuada fibrose hepática periportal.	- As características clínicas associadas aos achados microscópicos determinaram o diagnóstico de FTS hepatógena associada à ingestão de <i>B. brizantha</i> .	- Apesar de não terem sido colhidas amostras de pastagem no caso em questão, os autores consideraram que a ocorrência de um único caso suscita a possível ação hepatotóxica da planta em um indivíduo suscetível. - Sugerem ainda que casos de FTS associada a <i>Brachiaria</i> spp podem estar relacionados não somente à presença de quantidades importantes de <i>P. chartarum</i> nessas pastagens, mas também a uma predisposição individual de animais jovens, podendo inclusive apresentar envolvimento genético.
CAMARGO et al., 2004.	(EC) Verificou-se em bovinos mantidos sob regime de pastejo em <i>B. brizantha</i> cv. Marandu a interferência do tipo de suplementação no tamanho das vilosidades e determinou-se a área, o perímetro, diâmetro maior e o menor de ME (sob a forma de células gigantes de Tuton), encontrados no fígado e linfonodo dos bovinos. - Um grupo de 60 animais da raça Nelore, com aproximadamente 24 meses de idade e peso vivo médio de 300 kg foi distribuído aleatoriamente em três subgrupos de mesmo número de animais. - O ensaio durou 184 dias da estação chuvosa.		- <u>Microscopia</u> : grande quantidade de aglomerados ME nos linfonodos mesentéricos e também em algumas amostras de fígado. - Médias das áreas das células gigantes de Tuton: grupos I (260,55 μm^2), II (289,10 μm^2), grupo III (375,07 μm^2). - Média do perímetro das células gigantes de Tuton: grupos I (72,26 μm), II (73,62 μm), grupo III (86,96 μm). - Média do diâmetro maior das células gigantes multinucleadas: grupo I (22,13 μm), III (26,62 μm). - Diâmetro menor entre a média das células gigantes de Tuton: grupo I (16,69 μm), grupo II (16,99 μm), grupo III (19,98). - O valor médio do comprimento das vilosidades intestinais encontrados para os grupos I, II, e III foi, respectivamente: 891,47 μm , 856,74 μm e 882,40 μm .	- O tipo de suplementação fornecida a bovinos mantidos em pastagem de <i>B. brizantha</i> cv. Marandu não interferiu no tamanho das vilosidades intestinais ($p>0,05$). - Não houve correlação entre o tamanho dos ME e o ganho de peso dos animais.	- O tratamento I forneceu minerais por meio de mistura de sais minerais em pó (suplemento mineral) fornecida à vontade em cocho saleiro instalado no piquete. - O tratamento II forneceu minerais, proteína, energia e vitaminas, sendo que foi formulado com sais minerais em pó, fontes vitamínicas e farelos de origem vegetal (suplemento múltiplo), e foi fornecida em cochos instalados no piquete. - O tratamento III forneceu minerais, proteína, energia e vitaminas, divididos em duas frações que foram fornecidas separadamente. A primeira, composta da mistura de sais minerais em pó (sal mineral); e a segunda, composta das fontes vitamínicas e dos farelos de origem vegetal.

*FTS= fotossensibilização; ME= macrófago(s) espumoso(s); CBR= cristais birrefringentes; IMN= infiltrado mononuclear; DB= ducto(s) biliar (es)

Quadro 10 - Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por *Brachiaria* spp em bovinos. (Continuação).

Referência	Características do estudo	Aspectos clínicos	Achados anátomo-histopatológicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
TORRES & COELHO, 2003.	(RN) O trabalho descreve as lesões causadas pela ingestão de <i>B. brizantha</i> . - Cinco bovinos, 8 meses, foram colocados em pastos de <i>B. brizantha</i> por 60 dias. - Os animais faziam parte de um projeto experimental com <i>Senecio brasiliensis</i> .	- Após 55 dias, um animal apresentou sinais de FTS.	- <u>Microscopia</u> : as lesões no fígado e linfonodos foram caracterizadas por grupos de ME, alguns contendo cristais. - ME disseminados aleatoriamente no parênquima hepático ou concentrados em torno da veia central foram observados em 2/5 em 30 dias, em 4/5 em 45 dias e em todos os bovinos em 60 dias. - Ao 75º dia: estase biliar e grupos de ME com CBR nos citoplasmas, inclusive no linfonodo hepático regional	- ME foram observados no 30º após o início da ingestão de <i>B. brizantha</i> . - O período para a observação de ME sofre variação individual. - O autor acredita que este achado seja uma particularidade da espécie ou uma lesão causada pela ingestão de <i>B. brizantha</i> ou <i>S. brasiliensis</i> .	- A causa exata da FTS apresentada não foi determinada pelo autor, já que este animal havia feito parte de um grupo experimental intoxicado por <i>S. brasiliensis</i> .
COSTA et al., 2003.	(EC) Estudaram microscopicamente 220 amostras de fígado de bovinos, oriundos de matadouros de Barreto, SP (170) e Goiânia, GO (50). - Os fragmentos analisados foram corados pelo HE.	- Em nenhum dos casos havia registro de FTS.	- <u>Macroscopia</u> : a maioria dos órgãos apresentou coloração normal e apenas naqueles em que havia grandes áreas de confluência de ME (observados posteriormente na microscopia) observaram-se aspecto esbranquiçado ou características de esteatose - <u>Microscopia</u> : ME isolados em ninhos ou em grandes massas subcapsulares ou difusas no parênquima.	- Manifestações clínicas de FTS e alterações macroscópicas nem sempre ocorrem associadas às lesões hepáticas típicas observadas microscopicamente, no entanto estes aspectos devem ser correlacionados.	- Em dois casos os ME formaram grandes massas, substituindo quase completamente o parênquima hepático. - Em um caso (1/170) observou-se colangiohepatite granulomatosa rica em células gigantes multinucleadas, centralizada por CBR acompanhada pela disposição difusa de macrófagos, fibrose e hiperplasia de DB.
RIET-CORREA et al., 2002.	(RN) Os animais foram mantidos em pastos de <i>B. decumbens</i> por um período mínimo de 1 ano, no Estado de Goiás-Brasil e os aspectos clínico-patológicos apresentados foram avaliados. - Em um rebanho de 1000 bovinos (Nelore), 4 adoeceram, apresentando perda de peso progressiva.	- Observou-se emagrecimento progressivo com evolução de 1 ano após o início das manifestações. - Não foram observados animais com FTS. - Apenas um animal de 3 anos de idade foi eutanasiado, após aproximadamente 1 ano.	- <u>Macroscopia</u> : fígado amarelado; linfonodos mesentéricos e hepáticos com nódulos firmes e esbranquiçados de 2-5 mm na medular e cortical. - <u>Microscopia</u> : fígado, baço, linfonodos hepáticos e mesentéricos com acúmulos multifocais de ME. - Intestino delgado: submucosa com ME associados a moderado infiltrado inflamatório mononuclear e edema; mucosa e lâmina própria com moderado infiltrado eosinofílico	- A perda crônica de peso foi associada à má absorção devido à inflamação granulomatosa no intestino, sendo esta uma manifestação crônica da intoxicação por <i>B. decumbens</i> , denominada de "wasting syndrome". - Este foi o primeiro relato de inflamação granulomatosa no intestino (nódulos multifocais de ME).	

*FTS= fotossensibilização; ME= macrófago(s) espumoso(s); CBR= cristais birrefringentes; IMN= infiltrado mononuclear; DB= ducto(s) biliar (es)

Quadro 10 - Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por *Brachiaria* spp em bovinos. (Continuação).

Referência	Características do estudo	Aspectos clínicos	Achados anatómohistopatológicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
LEMOS & BRUM, 2001.	(RC) Relata-se um caso de intoxicação por <i>B. decumbens</i> . Uma vaca, de 10 meses, Nelore, pertencente a um lote de 100 novilhas estava mantida em pasto de <i>B. decumbens</i> (apesar de seca apresentava bastante massa de matéria seca).	- Ao conduzir animais para vacinação observaram um bovino com dificuldade locomotora, edema de barbel e icterícia acentuada. - O animal permaneceu deitado por dois dias e morreu.	- Bom estado nutricional. - <u>Macroscopia</u> : fígado amarelado com moderado aumento de volume e consistência; vesícula biliar: distendida. - <u>Microscopia</u> : fígado com proliferação de tecido conjuntivo fibroso moderado mais acentuada na região periportal, e invadindo o parênquima em direção a região central do lóbulo. Em meio ao tecido conjuntivo havia infiltração de células com núcleos periféricos e citoplasma vesiculoso, com tendência a se agruparem. Retenção biliar acentuada, hepatócitos difusamente tumefeitos com vacuolizações citoplasmáticas; necrose de coagulação em algumas áreas da região central do lóbulo; cristais opticamente ativos, ocluindo a luz do ducto; leve infiltrado linfocitário ao redor dos DB	- A presença de cristais na luz dos ductos e canaliculos biliares é um achado histológico característico da intoxicação.	
RIET-CORREA et al., 2001.	(RC) Foi recebido no Laboratório Regional de Diagnóstico, material de um bovino de 36 meses de idade, proveniente do município de Novo Planalto, GO. - Realizou-se exame histopatológico e os dados referentes à epidemiologia, aos sinais clínicos e às alterações macroscópicas foram obtidos junto ao veterinário remetente. - De aproximadamente 1000 bovinos mantidos sob pastoreio extensivo em <i>B. decumbens</i> , 4 animais adoeceram e morreram.	- Os animais apresentaram emagrecimento progressivo, levando até 12 meses para morrer. - Não apresentaram FTS.	- <u>Macroscopia</u> : fígado de coloração amarelada.; linfonodos hepáticos e mesentéricos endurecidos, e ao corte, exibiam nódulos esbranquiçados na cortical e medular. - <u>Microscopia</u> : acúmulos multifocais de ME no fígado, em meio aos cordões de hepatócitos, no baço e nos linfonodos. - Na submucosa do intestino, estas células estavam associadas a um discreto infiltrado inflamatório linfoplasmocitário e edema; na mucosa observou-se intenso infiltrado de eosinófilos.	- Sugere-se que o quadro clínico é uma forma crônica de intoxicação por <i>B. decumbens</i> e que os ME presentes na submucosa sejam responsáveis pelo emagrecimento progressivo dos animais devido a má absorção dos alimentos.	

*FTS= fotossensibilização; ME= macrófago(s) espumoso(s); CBR= cristais birrefringentes; IMN= infiltrado mononuclear; DB= ducto(s) biliar (es)

Quadro 10 - Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por *Brachiaria* spp em bovinos. (Continuação).

Referência	Características do estudo	Aspectos clínicos	Achados anátomo-histopatológicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
TORRES & COELHO, 2001.	(RE) Com o objetivo inicial de induzir uma intoxicação experimental por <i>Senecio brasiliensis</i> administrou-se esta planta dessecada; além disso os animais também eram alimentados com ração e feno de <i>B. brizantha</i> . - Cinco bovinos, de 8 meses de idade, SRD receberam 0,38 g/kg de <i>S. brasiliensis</i> por 32 dias, ração (proveniente da fábrica de ração da UNESP- Botucatu) e feno de <i>B. brizantha</i> . - Realizaram biópsias hepáticas, as quais foram avaliadas por MO e ME e colheita de sangue antes do início do experimento e a cada 15 dias durante 60 dias.	- No 40º dia do experimento, um animal começou a apresentar lesões de FTS.	- Microscopia: fígado com fibrose portal (de veia centrolobular e pericelular), hiperplasia sinusoidal, proliferação ductal e de células ovais e megalocitose. - Após 15 dias, 2 animais também apresentaram acúmulos de ME, preferencialmente nas zonas 2 e 3 do lóbulo hepático e após o 45º dias esta alteração foi observada em todos os animais. - Na ME os ME e alguns hepatócitos apresentavam CBR no citoplasma. - No animal com lesões de FTS observou-se bilestase (em hepatócitos, ductos e canaliculos biliares) e grande quantidade de ME contendo CBR. - ME foram observados na região cortical dos linfonodos peri-hepáticos de todos os animais.	-	Os autores descrevem as alterações de fibrose portal, hiperplasia sinusoidal, proliferação ductal e de células ovais e megalocitose como secundárias a intoxicação experimental por <i>S. brasiliensis</i> .
DRIEMEIER et al., 1999.	(EC) Com o objetivo de estabelecer uma relação etiológica e caracterizar, cronologicamente, o aparecimento de ME ("foam cells") cortes histológicos de fígados de bovinos foram reexaminados. - Foram reexaminados cortes histológicos de 55 fígados de bovinos dos arquivos do SAP- Embrapa-PSA, RJ, coletados entre os anos de 1970 a 1991, acometidos por enfermidades variadas, porém em cujo histórico, conhecia-se a pastagem.	- Algumas amostras eram provenientes de bovinos que apresentaram histórico de FTS, na época atribuída ao fungo <i>P. chartarum</i> .	- Microscopia: a intensidade das alterações relativas às células espumosas variava de leve a moderada, as quais foram observadas no fígado e no baço (apenas um caso). - As células espumosas formavam aglomerados, mais frequentes ao redor das veias centrolobulares; quando isoladas, eram difíceis de distinguir de hepatócitos adjacentes e por vezes, formavam células multinucleadas ou estavam associadas com alguns linfócitos ou neutrófilos em meio a restos de hepatócitos necróticos. - Na objetiva de imersão, os ME, por vezes, apresentavam estruturas com imagens negativas de CBR.	- O aparecimento dos ME no fígado de bovinos, coletados a partir de 1976, coincide com a introdução de <i>Brachiaria</i> spp como pastagem principal. Pela revisão do material de arquivo, verifica-se que macrófagos de citoplasma espumoso não estavam presentes em bovinos que não ingeriram <i>Brachiaria</i> sp, o que indica a relação entre a sua presença e a ingestão da planta. - Sugere-se que o aparecimento dessas células esteja associado a um longo período de ingestão de <i>Brachiaria</i> spp	- No exame histológico não observaram-se ME nas 40 amostras de fígado (72,7%) coletadas no período compreendido entre 1970 e 1975. - A partir de 1976, porém, observaram-se os primeiros casos em que havia presença de macrófagos com citoplasma espumoso ("foam cells") no fígado dos bovinos. A presença destas células, observadas a partir de 1976, coincidiu com a introdução da gramínea <i>Brachiaria decumbens</i> var. australiana no Brasil.

*FTS= fotossensibilização; ME= macrófago(s) espumoso(s); CBR= cristais birrefringentes; IMN= infiltrado mononuclear; DB= ducto(s) biliar (es)

Quadro 10 - Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por *Brachiaria* spp em bovinos. (Continuação).

Referência	Características do estudo	Aspectos clínicos	Achados anátomo-histopatológicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
DRIEMEIER et al., 1998.	(EC) Foram examinadas amostras de fígado, rins, baço e linfonodos hepáticos, mesentéricos, retro-mandibulares, pré-escapulares e mediastínicos de 12 lotes em um total de 120 animais (adultos, ambos os sexos), mantidos em pastos predominantemente de <i>B. decumbens</i> e <i>B. brizantha</i> e enviados ao matadouro.	-	- Macroscopia: fígado de coloração amarelada, mais evidente após 24 h de fixação em formol a 10%. Superfície de corte dos linfonodos hepáticos e mesentéricos com estriações paralelas de cor branca dispostas em forma radiada na cortical e a medular com medular pequenos nódulos brancos semelhantes aos da cortical, e que se projetavam levemente na superfície de corte; em muitos casos, associadas a focos de aspecto hemorrágicos intercalados com finas estriações esbranquiçadas. - Microscopia: fígado, linfonodos hepáticos e mesentéricos com células de citoplasma espumoso e muitas, multinucleadas; nos linfonodos, em associação a áreas de necrose e hemorragia. - No fígado, as células de citoplasma espumoso estavam distribuídas aleatoriamente no parênquima, geralmente formando nódulos ao redor da veia centrolobular. - Baço: apenas em 2 casos, foram encontrados ME. Alguns acúmulos de hemossiderina eram evidentes nos bordos dos acúmulos macrofágicos, de cor azulada na coloração pelo azul da Prússia. - Essas células espumosas eram PAS e Oil red O negativas.	- Bovinos clinicamente sadios, mantidos em pastagem de <i>Brachiaria</i> sp podem ser portadores de lesões em linfonodos hepáticos, mesentéricos e no fígado. - A ausência de FTS pode ser devido a uma menor intensidade das lesões hepáticas. - Infiltrados de células espumosas eram sempre maiores nos linfonodos hepáticos e mesentéricos e provavelmente deve estar ligado à absorção entero-hepática de substâncias presentes na alimentação.	- Na ultra-estrutura as células de citoplasma espumoso apresentavam fendas, parcial ou totalmente delimitadas por membrana, que representam a imagem negativa de CBR, presentes no citoplasma dos macrófagos e hepatócitos. - Nesses últimos, havia acentuada hiperplasia do retículo endoplasmático liso. - Macrófagos degenerados e/ou em necrose também foram vistos. - A imagem negativa das estruturas cristalóides indica que estas foram dissolvidas com solventes orgânicos usados no processamento das amostras.

*FTS= fotossensibilização; ME= macrófago(s) espumoso(s); CBR= cristais birrefringentes; IMN= infiltrado mononuclear; DB= ducto(s) biliar (es)

Quadro 10 - Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por *Brachiaria* spp em bovinos. (Continuação).

Referência	Características do estudo	Aspectos clínicos	Achados anátomo-histopatológicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
LEMOS et al., 1997a.	(RC) São descritas alterações histopatológicas no fígado de bovinos, ovinos e caprinos no estado de MS que apresentaram FTS hepatógena ingerindo <i>B. decumbens</i> e <i>B. brizantha</i> e examinadas amostras das pastagens para detecção de esporos de <i>P. chartarum</i> .	-	- As lesões foram semelhantes em todos os animais. - Microscopia: Proliferação de tecido fibroso – discreta a acentuada na região periportal, acompanhada por proliferação de células do DB e infiltrado inflamatório mononuclear; hepatócitos moderadamente tumefeitos, cristais na luz dos DB, agregados de células multinucleadas com citoplasma vesiculoso de distribuição aleatória; as células multinucleadas foram observadas em linfonodos hepáticos.	- A presença de CBR e ausência de níveis considerados tóxicos de esporos de <i>P. chartarum</i> sugere fortemente que a <i>B. decumbens</i> e <i>B. brizantha</i> sejam a causa da FTS.	- As amostras de pastagens não mostraram números significativos de <i>P. chartarum</i> .
LEMOS et al., 1997b.	(RC) O trabalho diz respeito a um surto de FTS em bovinos. - Diversos aspectos clínicos e epidemiológicos foram abordados. - Em outubro, no Estado do MS, de um total de 1600 bezerros Nelore, recém desmamados e introduzidos em pastos de <i>B. decumbens</i> recentemente, cerca de 70 adoeceram e 30 morreram. - A pastagem apresentava crescimento abundante, apesar da estiagem. - O início dos sinais clínicos foi observado 10 dias após a introdução dos animais; após as primeiras chuvas, no 15º dia, o problema agravou-se.	- Espessamento da pele – flanco e perineo; nos casos mais prolongados havia crostas e desprendimento da pele; orelhas contorcidas, com crostas e extremidades voltadas para cima.	- Macroscopia: estado nutricional regular, pele com perda de elasticidade, desprendimento do pelo, crostas no dorso, pescoço, flancos e perineo; icterícia discreta a acentuada. Fígado: amarelado a marrom-amarelado, aumentado de volume. Vesícula biliar: distendida. Rins e urina castanho-escuros. - Microscopia: fígado com hepatócitos tumefeitos e vacuolizados, bilestase, cariomegalia, presença de CBR no interior dos canalículos biliares; rins com tumefação e vacuolização do epitélio tubular, presença de material amorfo eosinofílico na luz dos túbulos. Pele: dermatite necrótica (necrose difusa da epiderme, presença de crostas, hiperqueratose e infiltrado inflamatório predominantemente neutrocitário).	- Descrevem a ocorrência de FTS e sugerem que a <i>B. decumbens</i> seja uma planta tóxica para bovinos independente da presença do <i>P. chartarum</i> ou da produção de esporidesmina. - Os autores afirmam que de acordo com a literatura consultada, este é o primeiro relato da presença de CBR nos canalículos biliares em bovinos intoxicados por <i>B. decumbens</i> , como também da ocorrência de hemoglobínúria.	- Amostras do pasto apresentaram valores de no máximo 5.000 esporos e em uma das amostras (a com 5.000 esporos) foi isolado <i>P. chartarum</i> .

*FTS= fotossensibilização; ME= macrófago(s) espumoso(s); CBR= cristais birrefringentes; IMN= infiltrado mononuclear; DB= ducto(s) biliar (es)

Quadro 10 - Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por *Brachiaria* spp em bovinos. (Continuação).

Referência	Características do estudo	Aspectos clínicos	Achados anatomo-histopatológicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
NOORDIN et al., 1989.	(RE) Tiveram como objetivo comparar os efeitos da ingestão direta de <i>B. decumbens</i> e da infusão de líquido ruminal obtido de ovinos intoxicados pela <i>B. decumbens</i> em bovinos. - O grupo A ingeriu <i>B. decumbens ad libitum</i> (não mencionaram por quanto tempo) e o grupo B recebeu 2 kg do conteúdo ruminal de ovinos intoxicados pela <i>B. decumbens</i> a cada 3 dias por 2 semanas. - Coletou-se sangue antes do início do experimento e semanalmente, por 4 semanas.	- Não foram observados sinais clínicos. - No grupo B houve aumento na concentração de AST, valores mais baixos de BSP e elevações não significativas no BUN e creatinina.		- Afirmam que a <i>B. decumbens</i> não é tóxica para bovinos (os quais não apresentaram alterações clínicas ou bioquímicas) e provavelmente o líquido ruminal dos ovinos intoxicados apresenta fatores tóxicos capazes de induzir disfunções hepáticas e renais, já que foram observadas alterações significativas nos valores de AST, BSP, BUN e creatinina.	
NUNES, 1976.	(RC) Relata-se a ocorrência de FTS em bovinos no Estado de Goiás em pastos de <i>B. decumbens</i> . - A doença ocorreu em julho de 1975, em um rebanho bovino Nelore, afetando, sobretudo, animais na faixa etária de 9-10 meses. - Estavam sob pastoreio intensivo há ± 25-30 dias. - A taxa de incidência foi de 10% com casos fatais. - Além destes casos, outros semelhantes foram relatados por veterinários na região de Goiânia e Ipameri.	- Inicialmente, observaram prurido (base da cauda, axilas, “entre coxas”, região costal e partes baixas), transudação plasmática, alopecia, necrose seca, em alguns casos chegando a exposição muscular. - Nesta fase, apresentavam icterícia, conjuntivite com ulcerações em torno dos olhos, lábios vulvares e região do focinho; anorexia, perda progressiva de peso, micção frequente, urina diminuída de volume, turva e espumosa. - A infecção bacteriana secundária agravava alguns casos, resultando na morte de uma pequena porcentagem dos doentes.	- Foram necropsiados 3 animais que morreram na fase aguda. - Macroscopia: icterícia generalizada, ulcerações cutâneas, de aspecto seco, com desprendimento da pele local, barbeta com edema, epicárdio com manchas escuras de ± 1 cm de diâmetro, conteúdo ruminal muito ressecado, mucosa do abomaso e intestinos ligeiramente avermelhadas. - Fígado de bordos arredondados, aumentado de volume, amarelado e ao corte, com aspecto de noz moscada. Vesícula biliar repleta, não esvaziando por compressão, bile escura, de consistência pegajosa, granulações escuras dispersas no conteúdo. Rins: escuros, com estriações bastante evidentes na cortical; bexiga repleta contendo urina escura que quando agitada formava grande quantidade de espuma.	- A principal suspeita foi de que a <i>B. decumbens</i> australiana fosse a causa da FTS hepatógena.	O autor menciona que um médico veterinário responsável pela fazenda-problema, reproduziu a doença em bezerros que ingeriram exclusivamente a gramínea de origem australiana.

*FTS= fotossensibilização; ME= macrófago(s) espumoso(s); CBR= cristais birrefringentes; IMN= infiltrado mononuclear; DB= ducto(s) biliar (es)

Quadro 10 - Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por *Brachiaria* spp em bovinos. (Continuação).

Referência	Características do estudo	Aspectos clínicos	Achados anátomo-histopatológicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
ANÔNIMO, 1975.	(RC) Goiás. - Foram introduzidos na propriedade: 672 bezerros desmamados, 56 bezerros lactantes, 133 vacas e 1 rufião. Após 3 a 4 semanas ocorreram os primeiros sinais de FTS nos animais desmamados. Em outra propriedade vacas em lactação e bezerros recém-desmamados foram afetados. - Adoeceram 70 animais e 3 morreram. - Curso da doença: 7 dias.	- Diarreia, prurido intenso, inqueitação, hiperqueratose, ulceração, ponta das orelhas encarquilhada ("cabanada"), emagrecimento e congestão das mucosas.	- <u>Macroscopia</u> icterícia generalizada. - Fígado congesto, com aspecto de noz moscada, bile espessa. Rins nefropatia, urina amarelo espumosa.	- Suspeitaram de intoxicação hepatotóxica de causa incerta.	-
HUTTON, 1975.	(RC) FTS foi observada em bovinos, Nelore, durante a estação de seca, em duas fazendas da região de Rio Verde, GO.	- Dentro de 4 semanas, adoeceram 70 bezerros (de 672), sendo que 3 morreram. - O surto acometeu principalmente bezerros antes e depois da desmama, algumas vacas sob a forma branda e severamente uma única vaca de pele despigmentada. As poucas vacas que adoeceram tinham seus bezerros afetados. - Irritação acentuada de áreas sensíveis da pele, prurido, feridas e crostas, procura por sombra; orelhas deformadas. - Diarreia e emagrecimento. - Ao mudar de pasto, melhoravam.	- Dois bezerros morreram. - Macroscopia: além das lesões cutâneas, edema subcutâneo gelatinoso, icterícia, fígado esverdeado e discreta aparência de noz-moscada, coloração amarelada nos rins.	- Concluem que a variedade australiana sob certas condições de solo e clima poderiam causar FTS	- Comentam que nos animais que morreram, os rins e fígados tinham altos teores de saponinas, no entanto não mencionam como foram feitas as análises e quais poderiam ser as relações entre a presença de saponinas e a ocorrência de FTS.

*FTS= fotossensibilização; ME= macrófago(s) espumoso(s); CBR= cristais birrefringentes; IMN= infiltrado mononuclear; DB= ducto(s) biliar (es)

Quadro 11 - Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por *Brachiaria* spp em ovinos. (Continua).

Referência	Características do estudo	Quadro clínico	Achados macroscópicos	Achados microscópicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
MENDONÇA et al., 2008	(RC) Descrevem os aspectos clínicos e patológicos observados num surto de FTS hepatógena ocorrido no município de Cuiabá, Mato Grosso, vindo a óbito ovinos mantidos exclusivamente em pasto de <i>B. decumbens</i> . - Cinco animais foram atendidos com diagnóstico de FTS. - Obteve-se histórico, amostras de sangue e capim.	- O surto ocorreu entre abril e junho de 2005, coincidindo com o fim do período chuvoso na região. - No total eram 40 animais da raça Santa Inês, machos e fêmeas, com idade aproximada de 70 dias e peso médio de 10 quilos. - Quinze adoeceram e sete morreram. - Os animais permaneceram na pastagem de <i>B. decumbens</i> desde o desmame (aos 60 dias de vida). - Os sintomas relatados antes da constatação das lesões de FTS foram principalmente apatia, anorexia e micções mais frequentes e longas. - Principais sinais clínicos: lesões cutâneas de fotodermatite, conjuntivite e lacrimejamento bilateral	- Sete animais foram necropsiados. - Fígados: aumento de volume e mais consistente, com áreas esbranquiçadas de distribuição multifocal disseminadas principalmente pela superfície diafragmática. Observou-se que esses órgãos mostravam-se mosqueados com coloração verde-amarelada, principalmente após fixação, indicando icterícia. - Bile: coloração escurecida e com densidade aumentada; a vesícula biliar estava repleta e bastante distendida. - Severa icterícia por todo o tecido subcutâneo - Em 5 animais estas lesões apresentaram-se marcadas; nos outros dois as alterações estavam menos evidentes.	- Baço e linfonodos: S/A - Fígado: acúmulo de pigmentos biliares, hepatócitos binucleares, alguns com núcleo picnótico e proliferação de ductos biliares. Entre os hepatócitos notou-se ainda a presença de infiltrado linfoplasmocitário, indicando processo inflamatório dos canalículos biliares. - Rins: túbulos contorcidos dilatados e presença de células com núcleos picnóticos.	- Conclui-se que em borregos mantidos em pastagem de <i>B. decumbens</i> podem desenvolver lesões cutâneas, hepáticas e renais capazes de levar a óbito. - Não foi possível precisar a etiologia desse surto, porém os autores acreditam que a <i>Brachiaria</i> por si só seja capaz de provocar a FTS. - <i>P. chatarum</i> não foi isolado e também não foram encontrados esporos no pasto <i>B. decumbens</i> analisado.	- Na revisão os autores mesclam referências sobre a intoxicação por <i>Brachiaria</i> e por <i>P. chatarum</i> e não esclarecem o assunto com as publicações que comprovam a toxidez das saponinas, no entanto fazem uma discussão e uma conclusão coerentes, com as quais estamos de acordo.
BRUM et al., 2007.	(RC) Descrevem um surto de FTS em um rebanho de 28 ovinos mantidos em pastos de <i>B. decumbens</i> (1 hectare, verde e em boa fase) no Estado de MS. - Sete cordeiros e uma ovelha adulta foram afetados e seis deles morreram. - Os animais foram introduzidos nesta pastagem 50 dias antes da ocorrência do surto; as amostras de <i>B. decumbens</i> foram coletadas 22 dias após a observação do primeiro caso.	- Seis cordeiros e um ovino adulto apresentaram anorexia, depressão, focinho ressecado, dermatite nas orelhas e face e secreção ocular e nasal amarelada. - Elevação da atividade da GGT e nos níveis de Bb e colesterol (em dois animais com sinais e em um cordeiro aparentemente sem sinais)	- Uma ovelha adulta foi submetida a necropsia. - Moderada condição corporal, opacidade de córnea unilateral, focinho ressecado, moderada icterícia, padrão lobular hepático evidente e vesícula biliar acentuadamente distendida e repleta.	- Fígado: degeneração epitelial, necrose e hiperplasia em DB; havia também discreta quantidade de ME (principalmente na região centroacinar), tumefação e vacuolização difusas de hepatócitos; imagens negativas de CBR dentro dos DB, ME e lúmen de alguns túbulos renais. - Coração: áreas multifocais de degeneração e necrose de fibras musculares associadas a proliferação de tecido conjuntivo e moderada IMN - Rins: no lúmen de alguns túbulos com imagens negativas.	- As amostras de pastagens analisadas apresentaram 2,36% de protodioscina (saponina esteroidal furostânica) e não havia nenhum esporo de <i>P. chatarum</i> . - Amostras de pastagens vizinhas, que havia sido pastejada por bovinos que não desenvolveram FTS, apresentaram 1,63% de protodioscina. - Neste tipo de pastagem, as saponinas esteroidais furostânicas são a principal causa de FTS.	- Os autores sugerem que a protodioscina, isolada pela primeira vez em <i>B. decumbens</i> , seja a principal substância responsável pela doença.

*FTS= fotossensibilização; ME= macrófago(s) espumoso(s); CBR= cristais birrefringentes; IMN= infiltrado mononuclear; DB= ducto(s) biliar (es)

Quadro 11 - Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por *Brachiaria* spp em ovinos. (Continuação).

Referência	Características do estudo	Quadro clínico	Achados macroscópicos	Achados microscópicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
SHONS et al., 2005.	(RC) Descrevem um surto de FTS em ovinos mantidos em pastagem de <i>B. brizantha</i> , em Canguçu, RS. - A pastagem havia sido implantada há 6 anos e casos esporádicos vem ocorrendo neste período. - O surto ocorreu 4 meses após a introdução de um lote de 75 cordeiros, de 6-7 meses de idade, 13 foram afetados e 5 morreram.	- Os sinais clínicos foram observados após a tosquia. - Edema da face e membros, icterícia da conjuntiva. Posteriormente, secreção amarelada e dermatite com rachaduras, perda de epitélio com formação de crostas.	- Um ovino foi necropsiado. - Icterícia generalizada, fígado amarelado, vesícula biliar aumentada de tamanho e com conteúdo espesso.	- Fígado: degeneração e necrose individual de hepatócitos, presença de CBR nos DB, hepatócitos e macrófagos e discreto infiltrado mononuclear nos espaços porta. - Rins: discreto infiltrado inflamatório mononuclear e CBR nas células epiteliais.	- Acreditam que há grande variação no conteúdo de saponinas nas gramíneas, já que os surtos são esporádicos.	
DRIEMEIER et al., 2002.	(RN) Ovinos foram mantidos em pastos de <i>B. decumbens</i> e submetidos à eutanásia após períodos variados (77, 89 e 150 dias). - Realizaram-se estudos histológicos e ultraestruturais das alterações encontradas nos linfonodos e fígado. - Foram necropsiado 4 cordeiros após 77 dias, 1 após 89 dias, 4 cordeiros e os 2 controles após 150 dias (mantidos em pastos de <i>Paspalum dilatatum</i> e <i>P. notatum</i>). - Foram realizadas biópsias hepáticas, 2 vezes ao mês, em 2 animais, os quais foram mantidos no experimento por 150 dias e em todos os animais antes da eutanásia.	- Apenas o animal necropsiado no 89º dia apresentou FTS. - Nenhum sinal foi observado nos outros animais.	- Em todos os animais observaram-se pontos brancos multifocais, distribuídos aleatoriamente em todo o parênquima hepático, linfonodos hepáticos e mesentéricos, circundados por halos avermelhados (nos com 150 dias).	- Degeneração hidrópica dos hepatócitos foi observada em todos os animais, sendo mais acentuada no animal com FTS. - Os focos esbranquiçados correspondiam a áreas de colangite multifocal (principalmente na tríade portal), proliferação de ductos biliares, CBR nos ductos e células gigantes. Necrose de pequenos grupos de hepatócitos circundados por macrófagos e linfócitos (77 dias); ME (150 dias). - Na ME as alterações foram observadas a partir de 14 dias: hiperplasia de REL, numerosos CBR citoplasmáticos (muitos delimitados por uma membrana) e lisossomos com grânulos de alta densidade.	- A difusa degeneração hidrópica hepática e a hiperplasia do REL indicam colestase específica e prolongada. - A hiperplasia biliar indica injúria hepática inespecífica. - O encontro de ME é um achado tardio e indicativo de fagocitose de hepatócitos necróticos. Sugere-se que as substâncias acumuladas nestas células são absorvidas pelo intestino ou pelo ciclo entero-hepático. - A colestase tem uma importante participação na etiopatogenia da intoxicação por <i>B. decumbens</i> , a qual foi comprovada pela presença dos CBR e a ausência de esporos observados neste estudo.	

*FTS= fotossensibilização; ME= macrófago(s) espumoso(s); CBR= cristais birrefringentes; IMN= infiltrado mononuclear; DB= ducto(s) biliar (es)

Quadro 11 - Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por *Brachiaria* spp em ovinos. (Continuação).

Referência	Características do estudo	Quadro clínico	Achados macroscópicos	Achados microscópicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
CRUZ, 2001.	(RN, RE) Ovinos foram submetidos ao consumo direto de <i>B. decumbens</i> e a administração de extratos da mesma planta. - Nove ovinos foram submetidos ao pastejo continuado sobre pastagens de <i>B. decumbens</i> , nas quais os esporos de <i>P. chartarum</i> estiveram praticamente ausentes. - Em outros cinco ovinos foram administrados extratos fracionados de <i>B. decumbens</i> proveniente do potreiro experimental, tendo sido utilizadas frações aquosa e de diclorometano, sob dosagens entre 20 e 75 g / dia e durante um período de 3 a 18 dias.	- Ao 89º dia do período experimental, um animal desenvolveu sinais clínicos de FTS que incluíram edema da cabeça e dos membros, espessamento, vermelhidão e ressecamento das orelhas. - Este animal foi o único a apresentar elevação dos níveis séricos de GGT.	- Todos os animais apresentaram fígados com áreas esbranquiçadas de distribuição multifocal disseminados na superfície diafragmática.	- Todos os animais revelaram o mesmo padrão de alterações: colangite multifocal marcada nas tríades portais com proliferação de DB e infiltração de macrófagos e linfócitos. CBR foram observados no interior dos DB ou próximos a estes, circundados por macrófagos. - ME: as estruturas cristalóides foram também constatadas no interior de macrófagos e hepatócitos.	- Através de ressonância magnética de próton e carbono (RMN 1 H e 13 C), identificou-se uma mistura de diosgenina e iamogenina nas amostras da planta. - Nas amostras de conteúdos ruminais dos ovinos mantidos no potreiro de <i>B. decumbens</i> foram identificadas epismilagenina, episarsapogenina e uma mistura de esmilagenina e sarsapogenina através de espectros de RMN (1 H e 13 C) e espectros de massa (EI-MS). - Além disto, a análise por CCD demonstrou dois compostos compatíveis com epismilagenina e episarsapogenina nas amostras de bile destes ovinos.	- Nenhum dos ovinos que receberam extratos de <i>B. decumbens</i> desenvolveu FTS, entretanto, 4 apresentaram lesões macroscópicas e todos tiveram lesões microscópicas idênticas às observadas nos animais mantidos na pastagem de <i>B. decumbens</i> . - Através destes mesmos métodos, saponinas e seus derivados não foram encontrados nas amostras dos animais controles, os quais em ambas as etapas experimentais, também não apresentaram alterações macroscópicas ou histológicas.
CRUZ et al., 2001.	(RE) Administraram-se extratos de <i>B. decumbens</i> diretamente no tubo digestivo de ovinos. - Cinco ovinos de aproximadamente 20 kg mantidos em pastagens de <i>P. dilatatum</i> e <i>P. notatum</i> receberam diferentes doses diárias de extratos de <i>B. decumbens</i> (variando entre 20 a 75 g), via digestiva por períodos que variaram entre 3 a 18 dias. - Os animais foram necropsiados 24 h após receberem a última dose do extrato e 2 animais controles no 19º dia.	- Tremor da cabeça, procura por sombra, avermelhamento e inchaço das orelhas e olhos, diarreia e letargia. - As manifestações eram cíclicas, observadas durante o dia com diminuição progressiva da intensidade durante a noite.	- Exceto em um animal observou-se no fígado, múltiplos focos pálidos distribuídos por todo o parênquima (na superfície visceral eram predominantes na entrada da veia porta).	- Marcada colangite multifocal na tríade portal com proliferação de DB e infiltração de linfócitos e macrófagos; presença de CBR em ductos biliares ou circundados por macrófagos. - O material cristalino era birrefringente a luz polarizada. - As lesões eram mais acentuadas nas áreas pálidas observadas na macroscopia.	- Após a administração da 1ª dose coletou-se sangue de todos os animais para mensurar GGT e Bb, porém não houve alteração. - A contagem de esporos de <i>P. chartarum</i> nas amostras da gramínea utilizada para fazer o extrato foi detectada em níveis mínimos. - Embora a FTS não tenha sido reproduzida, as lesões hepáticas são consistentes e idênticas àquelas descritas nos casos de ingestão de plantas fotossensibilizantes.	- Confirmou-se que a <i>B. decumbens</i> é responsável por lesões hepáticas, mesmo nos casos onde não há o envolvimento de esporos de <i>P. chartarum</i> , como também foi descrito por SMITH & MILES, 1993 e MEAGHER, WILKINS & MILES, 1996.

*FTS= fotossensibilização; ME= macrófago(s) espumoso(s); CBR= cristais birrefringentes; IMN= infiltrado mononuclear; DB= ducto(s) biliar (es)

Quadro 11 - Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por *Brachiaria* spp em ovinos. (Continuação).

Referência	Características do estudo	Quadro clínico	Achados macroscópicos	Achados microscópicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
SEITZ et al., 2001.	(RC) São descritos casos de FTS espontânea em ovinos no RS. Três animais, de um rebanho de 60 ovinos, Texel, fêmeas, com idade entre 6 meses e 4 anos foram mantidos por 1 ano em pastagem exclusiva de <i>B. decumbens</i> var. australiana. - Dados do manejo e sinais clínicos foram obtidos com o proprietário. - Amostras de capim foram submetidas à contagem de esporos pelo “wash method”.	- Os animais apresentaram FTS, extensa icterícia, severa apatia, “tiques nervosos”, anorexia e desidratação. - Dois morreram e um deles recuperou-se após medicação, mas ficou cego em consequência das lesões perioculares. - Do animal com lesões mais graves coletou-se sangue. Bb total: 14,5 mg/dl; Bb direta: 7,8 mg/dl; ALT (TGP): 40 UI/I; GGT: 119 UI/I.	- Carcaça icterica, fígado marrom-escuro, vesícula biliar repleta, linfonodos hepáticos com focos puntiformes vermelhos, linfonodos mesentéricos marrom-amarelados e levemente edemaciados.	- Colangite disseminada com focos de lesões mais acentuadas; extensa degeneração vacuolar de hepatócitos com retenção biliar, presença de ME nos sinusóides, alguns de cor amarelada. Alguns raros CBR associados a colangite do espaço porta, linfonodos hepáticos e mesentéricos contendo pigmento amarelado.		- Na discussão relatam que os casos poderiam ser atribuídos as saponinas, já que não foram encontrados esporos em 4 amostras do capim.
CRUZ et al., 2000..	(RN) Ovinos foram mantidos em pastos de <i>B. decumbens</i> e submetidos à eutanásia após períodos variados. A eutanásia foi realizada em 4 cordeiros após 77 dias, em 1 após 89 dias com sinais de FTS e em 4 cordeiros após 150 dias; 2 animais controles foram mantidos em pastos de <i>Pennisetum clandestinum</i> e <i>P. purpurium</i> e necropsiados após 150 dias.	- O animal necropsiado no 89º dia apresentou lesões de FTS, como espessamento e desprendimento da pele da face e dos olhos e edema na cabeça e membros. - Nenhuma manifestação foi observada nos outros animais.	- No animal com FTS observou-se moderada icterícia. - Em todos os animais observaram-se pontos brancos multifocais, distribuídos aleatoriamente em todo o parênquima hepático.	- Colangite multifocal (principalmente na tríade portal) com proliferação de ductos biliares e infiltração de macrófagos e linfócitos. CBR no interior dos ductos biliares e células gigantes foram observados.	- As sapogeninas somente foram detectadas nas amostras da gramínea, conteúdo ruminal e biliar dos animais em pastos de <i>B. decumbens</i> . - Comprovam a participação da <i>B. decumbens</i> como responsável pela formação dos CBR biliares, colangiopatia e FTS.	- Coletaram-se amostras de <i>B. decumbens</i> 2 vezes por semana para contagem de esporos, porém apenas em 3 de 40 amostras analisadas a contagem foi superior a 5000 esporos/grama. - Conteúdo ruminal e biliar de todos os animais, inclusive os controles foram coletados e através de análises por CCD e IV identificou-se 4 compostos (exceto nos animais controles), sendo a diosgenina a principal sapogenina isolada, além da identificação de outros compostos cromatograficamente similares.

*FTS= fotossensibilização; ME= macrófago(s) espumoso(s); CBR= cristais birrefringentes; IMN= infiltrado mononuclear; DB= ducto(s) biliar (es)

Quadro 11 - Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por *Brachiaria* spp em ovinos. (Continuação).

Referência	Características do estudo	Quadro clínico	Achados macroscópicos	Achados microscópicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
FAGLIARI et al., 2000b.	(RC) São relatados na região nordeste do Estado de São Paulo, 8 surtos em criatórios de ovinos e 2 de caprinos. - Ovinos: 45 animais afetados, com idades entre 35 a 105 dias - Caprinos: 9 animais afetados, com idades entre 45 e 120 dias. - Todos tinham acesso à pastagem de <i>B. decumbens</i> .	- Anorexia, lacrimejamento, depressão, icterícia, desidratação, edema de pálpebras, face e orelhas, prurido, alopecia das regiões nasal, labial, orbital e em alguns casos, axilar. As áreas edemaciadas evoluíram para necrose cutânea seguida de necrose e perda tecidual. - Sequelas: cegueira, opacidade da córnea e secreção ocular purulenta. - Exames laboratoriais: leucocitose (11.500 a 14.000/ μ l) com neutrofilia (5.100 a 6.300/ μ l) e eosinofilia (1.100 a 1.400/ μ l), GGT (143 a 391 UI/l), bilirrubina indireta (5,5 a 11,08 mg/dl), fosfatase alcalina (73 a 178 UI/l) e AST (276 a 391 UI/l).		- Fígado: colangite obliterativa, degeneração lipídica enecrose hepática. - Pele: severa necrose da epiderme.	- As evidências indicam que os casos descritos foram provocados pela ingestão de pastagens contaminadas com esporidesmina. - As saponinas presentes na <i>B. decumbens</i> também poderiam estar envolvidas na gênese do eczema facial em ovinos e caprinos.	- A contagem de esporos variou de 16.000 a 63.000. - Os autores admitem as saponinas como possível causa, pois dizem que há relatos “desta possibilidade” e que portanto, é de bom senso considerá-la como substância envolvida na patogênese. - Os animais afetados foram retirados das pastagens, mantidos em abrigos sombreados e tratados com terapia de suporte. A cura clínica ocorreu em 35% dos casos.
CRUZ et al., 1999.	(RN) Avaliaram dois grupos de ovinos mantidos em pastos de <i>B. decumbens</i> por diferentes períodos após o qual, foram eutanasiados, necropsiados e o material para exame histopatológico coletado; realizaram periodicamente (2 vezes por semana) a contagem de esporos do <i>P. chartarum</i> através do “wash method”. - Grupo 1: 4 ovinos foram mantidos por 77 dias em pastos de <i>B. decumbens</i> ; - Grupo 2: 6 animais foram mantidos no mesmo tipo de pastagem, sendo que 1 por 89 dias e os outros 5 por 150 dias.	- Apenas 1 animal apresentou lesões típicas nos dois experimentos, caracterizadas por crostas nas orelhas e focinho e edema na cabeça e membros.	- Além das lesões cutâneas observaram-se icterícia moderada, fígado com lesões esbranquiçadas, de intensidades variáveis, distribuídas aleatoriamente nas superfícies externas e de corte.	- Colangite multifocal acentuada nos espaços porta acompanhada por proliferação de DB e infiltração macrófágica e linfocitária; presença de CBR nos DB ou no citoplasma de células gigantes. - Nos animais que ingeriram a planta por 150 dias observou-se a presença de ME dispersos no fígado, linfonodos mesentéricos e gastro-hepáticos.	- O presente estudo mostra que a FTS devido a ingestão de <i>B. decumbens</i> está associado ao pastoreio de plantas que contêm saponinas esteroidais.	- Afirmam que <i>B. decumbens</i> por si só induziu colangiopatia em ovinos associada à presença de CBR nos DB e inflamação. - A presença de ME ocorreu apenas quando o período de ingestão foi maior (150 dias) - A contagem máxima foi de 10.000 esporos por grama de capim, sendo considerada não patogênica.

*FTS= fotossensibilização; ME= macrófago(s) espumoso(s); CBR= cristais birrefringentes; IMN= infiltrado mononuclear; DB= ducto(s) biliar (es)

Quadro 11 - Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por *Brachiaria* spp em ovinos. (Continuação).

Referência	Características do estudo	Quadro clínico	Achados macroscópicos	Achados microscópicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
DRIEMEIER et al., 1997.	(E) É o mesmo trabalho de CRUZ et al., 1999. - Objetivaram determinar a causa da colangiopatia em ruminantes (<i>B. decumbens</i> ou <i>P. chartarum</i>). Quatro ovinos foram submetidos a 77 dias de pastejo em <i>B. decumbens</i> var. australiana e 2 mantidos sem a ingestão da braquiária. - Avaliou-se o consumo médio do capim; foram realizadas biópsias hepáticas e dosagens enzimáticas e contagem de esporos no capim.	- Houve um ganho de peso significativamente superior nos animais controles. - Após o desenvolvimento de lesões histopatológicas os animais foram eutanasiados.		- Nos 4 ovinos que ingeriram braquiária houve o desenvolvimento de colangite granulomatosa com presença de CBR nos DB.	- As alterações encontradas foram atribuídas a composição do capim e não aos esporos do fungo; a contagem de esporos foi de no máximo 10.000/g de capim	- Os autores não apresentam com detalhes as alterações clínico-patológicas
LEMOS et al., 1996.	(RC) Mato Grosso do Sul. - Surto 1: entre julho/agosto (1994) de um rebanho de 120 animais, 50 adoeceram, 30 morreram (entre 3 a 7 dias) e alguns se recuperaram, porém permaneceram com lesões de pele por mais de 30 dias. O pasto não estava muito alto e somente adoeceram os animais recém-introduzidos, oriundos de áreas sem estes tipos de gramíneas (<i>B. decumbens</i> e <i>B. humidicola</i>). - Surto 2: no mês de outubro (1994) de um rebanho de 40 ovinos, apenas 1 fêmeas de 4 meses adoeceu e foi eutanasiada 4 dias após o início dos sintomas. O pasto estava baixo, em início de brotação, por ocasião das primeiras chuvas. - O aparecimento de novos casos cessou após fortes geadas ou chuvas.	- Aumento de volume da face e orelhas, dermatite severa, conjuntivite, corrimento ocular, cegueira, crostas na região dos olhos, focinho e orelhas, com as bordas voltadas para cima. - Aumento nos níveis séricos de AST (26,6- 54,4) e GGT (23,3- 127,2).	- Três ovinos foram eutanasiados após 4, 14 e 30 dias após o episódio agudo de FTS. - Além das lesões de pele, o fígado apresentava discreto aumento da consistência, áreas branco-amareladas na cápsula e superfície de corte, padrão lobular acentuado, espessamento dos DB leve a moderado, vesícula biliar levemente distendida.	- Fígado: células com citoplasma espumoso, frequentemente formando células multinucleadas distribuídas aleatoriamente, infiltrado inflamatório mononuclear na região periportal, proliferação de DB, CBR no lúmen do canalículo biliar, necrose do epitélio e moderada fibrose periportal. - Linfonodos hepáticos: células com citoplasma espumoso e multinucleadas. - Pele: necrose difusa da epiderme, crostas, hiperqueratose, infiltrado inflamatório predominantemente neutrofilico. - Rins: substância amorfa eosinofílica nos espaços de Bowmann e lúmen dos túbulos.	- Acreditam que a <i>B. decumbens</i> seja uma planta hepatotóxica independente da presença do <i>P. chartarum</i> . - É o 1º relato da presença de células com citoplasma espumoso, núcleo periférico e com tendência a se agruparem em lesões de fígado e linfonodos hepáticos em animais em pastos de <i>Brachiaria</i> . - Sugere-se que os CBR desapareçam com a recuperação dos animais. - Suspeita-se que as geadas possam interferir com o nível de saponinas nas plantas.	- As amostras de pastos oriundos dos locais onde ocorreram os surtos não apresentaram quantidades contáveis de esporos de <i>P. chartarum</i> e apenas 1 cultura (de 30) mostraram-se produtora de esporidesmina. - Bilestase e lesão renal foram observadas apenas no animal do 2º surto

*FTS= fotossensibilização; ME= macrófago(s) espumoso(s); CBR= cristais birrefringentes; IMN= infiltrado mononuclear; DB= ducto(s) biliar (es)

Quadro 11 - Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por *Brachiaria* spp em ovinos. (Continuação).

Referência	Características do estudo	Quadro clínico	Achados macroscópicos	Achados microscópicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
GRAYDON et al., 1991.	(RC) São descritos 2 surtos de FTS e icterícia em ovinos, que pastejavam <i>B. decumbens</i> , no oeste de Java (West Java- Indonésia) nos anos de 1983 e 1990. - Os casos analisados foram de 2 animais que morreram em 1983 e de um surto que ocorreu entre maio e junho de 1990 (estação seca).	- O início dos sinais ocorreu após 21 dias. - Observou-se severa alopecia na região da cabeça, ao redor dos olhos, na ponte e orelhas – as quais apresentavam-se espessas e contorcidas. Pele com áreas espessadas, escuras, necróticas e sloughing. - Depressão, anorexia, procura por sombra, icterícia e edema subcutâneo na região submandibular; recuperaram-se quando removidos da pastagem. - Sinais similares foram observados nos casos de 1983.	- A necropsia foi realizada em 2 animais que morreram após 30 e 60 dias (1990). - Edema, icterícia, severa dermatite (especialmente na cabeça), fígado e rins aumentados de volume e com coloração amarelo-bronze, vesícula biliar distendida, bile espessa e escura e urina amarela-enegrecida. - Lesões similares foram observadas nos casos de 1983. - O material para exame histológico era proveniente de 2 animais que morreram em 1983, após 120 dias de pastejo (nestes e em mais um animal não há descrição de necropsia).	- Fígado: proliferação de células inflamatórias-mononucleares ou mistas, principalmente na tríade portal- e células epiteliais, necrose do epitélio dos ductos biliares, fibrose periductal, bilestase. Agregados de fendas pontiagudas ou material cristalóide foram observados em canaliculos biliares, DB, células de Kupffer, hepatócitos e nos túbulos renais. Focos de necrose, microabscedação, cariomegalia moderada, proliferação de DB. - Rins: nefrose, gotas hialinas no epitélio tubular renal, dilatação de alguns túbulos, presença de material protéico no seu interior, cápsula de Bowmann distendida por fluido protéico e presença de CBR em células epiteliais e no interior de néfrons.	- As estruturas cristalóides não haviam sido descritas nesta intoxicação, porém são similares ao observado por outros pesquisadores na intoxicação por <i>Tribulus terrestris</i> e <i>Panicum</i> spp. - A severidade das lesões histopatológicas aumentou com o tempo de exposição à planta e os ovinos que morreram tinham maiores quantidades de CBR. - Os caprinos mantidos na mesma pastagem não adoeceram.	- Não afirmam a etiologia dos casos, porém mencionam que outros autores associaram a presença de CBR à ingestão de plantas que contêm saponinas; além disso, afirmam que o isolamento do <i>P. chartarum</i> não tem sido observado na Indonésia e na Malásia e que os casos onde existe a <i>B. decumbens</i> como a única forragem, os animais apresentam sinais mais graves*.
SALAM-ABDULLAH et al., 1989.	(RN) Descrevem o efeito tóxico da <i>B. decumbens</i> no SNC. - Nove ovinos, ambos os sexos, de 2 a 3 semanas de idade, foram colocados em pastagem de <i>B. decumbens</i> durante 8 horas diárias até apresentarem-se doentes. - Exames clínico-patológicos foram realizados.	- Observou-se icterícia, FTS, edemas, em especial na região submandibular, na área das orelhas e pálpebras. - Sinais neurológicos: como incoordenação, pressão da cabeça contra a parede e movimentos em círculos. - Os animais apresentavam severa depressão, coma e morte, que ocorreu em em 4 semanas após o início do pastejo.	-Graus variáveis de icterícia. - Fígado: moderado aumento de volume, amarelo, firme, mosqueado. - Vesícula biliar: distendida.	- Fígado: necrose individual de hepatócitos (observada em todos os casos) ou centrolobular. Hepatócitos hiperocrômicos, moderada megalocitose e desarranjo da arquitetura hepática. - Cérebro: numerosas vacuolizações resultando em aparência esponjosa. Lesões predominante na substância branca.	- Lesões hepáticas graves podem resultar em acúmulo de amônia, que leva a alterações degenerativas no cérebro. - Fluido dentro da lamela da mielina ou o edema de astrócitos poderiam contribuir para o “status spongious”	- Os autores não mencionam quantos ou se todos os animais adoeceram e apresentaram alterações neurológicas.

*FTS= fotossensibilização; ME= macrófago(s) espumoso(s); CBR= cristais birrefringentes; IMN= infiltrado mononuclear; DB= ducto(s) biliar (es)

Quadro 11 - Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por *Brachiaria* spp em ovinos. (Continuação).

Referência	Características do estudo	Quadro clínico	Achados macroscópicos	Achados microscópicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
SALAM-ABDULLAH et al., 1988.	(RE) Objetivou-se avaliar a atividade ruminal em ovinos durante a intoxicação por <i>B. decumbens</i> . - Quatro ovinos mestiços Wiltshire, de ambos os sexos, com peso entre 12 e 17 kg foram fistulados para a mensuração da motilidade ruminal através de um transdutor de pressão e do pH por um eletrodo direto.	- Os animais desenvolveram sinais de FTS ao redor dos olhos, narinas e orelhas. - Icterícia ocorreu entre 3 a 4 semanas após o início do pastejo. - Os ovinos foram eutanasiados após desenvolverem sinais de ictéria e FTS no final da 4ª semana.	- Observaram graus variados de ictéria na carcaça. - Fígado mosqueado, icterício e aumentado de volume. - Rins congestos e aumentados. - Conteúdo ruminal muito reduzido (confirmando que o animal não se alimentava como resultado da toxidez).		- Além de anorexia, ictéria generaliza, aumento de volume do fígado e severa FTS, observaram estase ruminal (que ocorreu dentro de 3 semanas de pastejo) e diminuição do pH. - É provável que a estase ruminal ocorra devido a produção da toxina no rumem e não pela diminuição do pH.	
ZAMRI-SAAD et al., 1987.	(RC) Descrevem aspectos clínico-patológicos observados em casos de FTS em ovinos ocorridos na Malásia. - De doze ovinos em pastos de <i>B. decumbens</i> , 2 foram encontrados mortos e 5 eutanasiados “in extremis”. - Necropsia e exame histopatológico foram realizados.	- Apenas os animais que morreram apresentaram sinais clínicos. - Baixa condição corpórea, ulcerações cutâneas ao redor dos olhos, narinas e vulva e inchaço da língua.	- Fígado amarelado e firme, vesícula biliar distendida com bile espessa verde-enegegida, ictéria generalizada.	- Pele: derme espessada, severo acúmulo de neutrófilos e alguns eosinófilos, ulcerações em algumas áreas. - Língua com edema severo e infiltrado neutrofilico em toda sua extensão. - Fígado: graus variados de degeneração e necrose de hepatócitos, distribuídos aleatoriamente no parênquima, em especial, ao redor da veia centrolobular. - Rins: nefrose com degeneração de células tubulares.	- A severidade dos sinais clínicos não está diretamente relacionada ao grau de alterações morfológicas no fígado, já que FTS e ictéria foram observadas em animais com lesões moderadas.	- Há similaridades entre as lesões destes casos com as descritas no “eczema facial”, porém não observou-se o envolvimento de ductos biliares ou esporos do <i>P. chartarum</i> não foram isolados.
OPASINA, 1985.	(RC) Descrevem-se os aspectos clínicos e post-mortem em caprinos e ovinos associados à ingestão de <i>B. decumbens</i> na Nigéria. - Entre dezembro de 1981 e abril de 1982, 36 ovinos (2 machos e 34 fêmeas) e 16 cabras, com 6 a 15 meses de idade foram colocados em pastos de <i>B. decumbens</i> cv. Basilisk, importada da Austrália e estabelecida em junho de 1981.	- Dez dias após a introdução 58,3% dos ovinos apresentaram alguns sintomas: ictéria, conjuntivite e opacidade bilateral da córnea, dermatite exsudativa com alopecia corporal e facial, ataxia e paralisia dos membros torácicos. - Entre os caprinos, apenas 1 apresentou alopecia periorbital e ictéria.	- Dez dias após a manifestação dos primeiros sinais, 14 ovinos morreram; 1 das cabras morreu. - Observaram-se lesões como ictéria generalizada de órgãos e tecidos, “fígado gordo”, desidratação e aumento da VB.		- Presume-se haver associação com a <i>B. decumbens</i> . - Na Nigéria não há relatos em bovinos de FTS e ictéria associados a <i>B. decumbens</i> .	- Realizou-se a cultura fúngica nas pastagens e não foi evidenciada a presença do <i>P. chartarum</i> . - Os ovinos mostraram uma maior sensibilidade, já que a incidência foi de 38,8% em ovinos e de apenas 6,25% nos caprinos.

*FTS= fotossensibilização; ME= macrófago(s) espumoso(s); CBR= cristais birrefringentes; IMN= infiltrado mononuclear; DB= ducto(s) biliar (es)

Quadro 12 - Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por *Brachiaria* spp em caprinos.

Referência	Características do estudo	Quadro clínico	Achados macroscópicos	Achados microscópicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
FAGLIARI et al., 2000b.	Este artigo encontra-se descrito no Quadro 11.					
LEMOS et al., 1998.	(RC) Mato Grosso do Sul. - Maio e junho (1995), em pasto de <i>B. decumbens</i> , (volumosa, mas muito seca, devido a estiagem). - Surto 1: 18 caprinos e 50 ovinos de diferentes idades; 2 caprinos (1 e 2) adoeceram; o caprino 1 foi mantido em baia, alimentado com Napier; as lesões cutâneas regrediram e 30 dias após o aparecimento dos sinais, foi eutanasiado; o caprino 2 foi eutanasiado 4 dias após o aparecimento dos sinais. - Surto 2: 100 caprinos; 15 (entre 3 e 4 meses de idade) adoeceram e morreram entre 3 a 5 dias.	- Eritema, edema na região dos olhos, focinho e orelhas com vesículas coalescentes na região interna e formação de crostas, corrimento nasal e ocular amarelados, icterícia leve a severa. - AST:162-220 (cap.1) e 159 a 197,3 (cap.2); GGT: 109-241 (cap.1) e 206-212 (cap.2)	- Icterícia ausente ou generalizada severa. - Fígado: aumento acentuado de volume e leve de consistência, coloração amarelada a marrom-amarelada moderada e distensão acentuada da vesícula biliar. - Rins: castanho-escuros (só observado no animal 3)	- Fígado: tumefação difusa com vacúolos bem delimitados, fibrose periportal e proliferação de DB, numerosos CBR no interior dos DB, degeneração e necrose do epitélio biliar, retenção biliar moderada a acentuada nos canaliculos biliares, sinusóides e hepatócitos. - Pele: necrose da epiderme, hiperqueratose, crostas, infiltrado inflamatório predominantemente neutrofílico. - Rins: tumefação do epitélio tubular, acompanhado por material amorfo eosinofílico na luz dos túbulos.	- Este é o 1º relato em caprinos de FTS associada a presença de CBR. - Os caprinos parecem ser mais sensíveis, pois no 1º surto, os ovinos não adoeceram, embora mantidos no mesmo pasto. - Células multinucleadas não foram observadas. Possivelmente a ausência destas células está relacionada com a idade dos animais, uma vez que as mesmas, embora frequentes em bovinos acima de 2 anos, são pouco observadas em animais com idade inferior a 1 ano.	- Não foram encontrados esporos nas amostras coletadas durante o surto.
OPASINA, 1985.	Este artigo está descrito no Quadro 11.					

*FTS= fotossensibilização; ME= macrófago(s) espumoso(s); CBR= cristais birrefringentes; IMN= infiltrado mononuclear; DB= ducto(s) biliar (es)

Quadro 13 - Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por *Brachiaria* spp em búfalos.

Referência	Características do estudo	Quadro clínico	Achados macroscópicos	Achados microscópicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
BARBOSA et al. 2005.	(RC) Em uma fazenda no município de Mojú-Pa, com pastagem de <i>Brachiaria humidicola</i> foi observado em três búfalos com um quadro de FTS.	- Os sintomas apresentados foram desprendimento acentuado da pele principalmente na região do dorso, costado e cabeça.	-	-	-	- Não são apresentados pelo autor maiores detalhes.
FAGLIARI et al., 2000a.	(RC) Relata-se a ocorrência de FTS em 10 búfalos, da raça Murrah, recém-desmamados, com 8 a 10 meses de idade. Os animais faziam parte de um rebanho de 120 animais, criados em uma propriedade em Sorocaba, SP e eram mantidos em pastos de <i>B. decumbens</i> . - Os casos ocorreram entre novembro e janeiro. - Casos semelhantes foram observados na propriedade vizinha há meses atrás e em anos anteriores.	- Apatia, inapetência, icterícia, diarreia, bilirrubinúria, edema de barbeta e dermatite ulcerativa e necrótica, principalmente nos membros posteriores, região glútea, cabeça (orelhas) - Os animais foram retirados da pastagem, mantidos à sombra e alimentados com silagem de milho ou sorgo. Receberam drogas hepatoprotetoras, anti-inflamatórias e fluidos. - Seis morreram em 10 a 15 dias após a manifestação da dermatite. - GGT - 126 a 238 U/L, hiperbilirrubinemia e discreta leucocitose com neutrofilia.	-	- Fígado: colangite obliterativa, degeneração lipídica e necrose hepática	- Apesar de apresentarem lesões cutâneas menos extensas, quando comparadas às de bovinos, a taxa de mortalidade maior (60%). - As características destes casos de FTS estão relacionados ao consumo de <i>B. decumbens</i> que provavelmente continha esporidesmina e/ou saponinas hepatotóxicas.	- Os autores não determinaram a causa da FTS e não fizeram pesquisa de esporos de <i>P. chartarum</i> .

*FTS= fotossensibilização; ME= macrófago(s) espumoso(s); CBR= cristais birrefringentes; IMN= infiltrado mononuclear; DB= ducto(s) biliar (es)

Quadro 14 - Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por *Brachiaria* spp em equinos. (Continua).

Referência	Características do estudo	Quadro clínico	Achados macroscópicos	Achados microscópicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
BARBOSA et al., 2006.	<p>(RC) São apresentados os aspectos clínico-patológicos e epidemiológicos de doença, caracterizada por FTS, em equinos, no nordeste do Estado do Pará, no período de 1998-2005.</p> <p>- Eram registrados casos isolados. De um total de 40 animais examinados clinicamente, sete foram necropsiados, e tiveram fragmentos de órgãos examinados microscopicamente.</p> <p>- A maioria dos animais era da raça Mangalarga Paulista e de mestiços Mangalarga Mineiro com Quarto de Milha, com pelagem, em geral, alazã com extremidades brancas ou, por vezes, tordilha</p> <p>- Em geral, os casos se iniciavam 20-30 dias após o início do período de maior precipitação (dezembro-janeiro).</p>	<p>- Lesões: partes com pelagem branca e nos casos mais graves, também afetava as áreas pigmentadas</p> <p>- Pele avermelhada, com exsudação de um líquido citrino que coagulava e formava crostas; necrose e desprendimento das partes superficiais da pele e separação (fenda) entre a pele e a camada córnea do casco junto com a muralha, apresentava-se intensamente vermelha.</p> <p>- Parte dos animais evidenciava ulceração na borda da pálpebra e na conjuntiva, por vezes com opacidade de córnea.</p> <p>- Casos mais graves: emagrecimento e morte, em seis a oito semanas; casos menos acentuados: curso clínico de muitos meses, progressivo espessamento da pele com proliferação de tecido de granulação.</p> <p>- GGT (26,69 ± 22,14 a 199,81 ± 129,30), Bilirrubina direta (0,86 ± 0,33 a 1,29 ± 0,54) e leucócitos (11,28 ± 1,21 a 20,97 ± 7,60)</p>	<p>- Carcaça amarelada, fígado mais firme, com áreas esbranquiçadas (desenho arborizado) e superfície de corte esverdeada, sobretudo após fixação.</p>	<p>- Fígado: acentuada tumefação, necrose coagulativa ou lise de hepatócitos isolados ou de pequenos grupos, megalocitose, anisocariose, hepatócitos “em vidro fosco” e presença de macrófagos lembrando “foam cells”, fagocitose de macrófagos, ocasionalmente, pequenas fendas sugestivas de CBR.</p> <p>Espaços-porta: leves proliferação de fibroblastos deposição de colágeno, infiltração inflamatória mononuclear e proliferação epitélio biliar s e numerosos macrófagos com pigmento marrom, homogêneo; variáveis graus de retenção biliar.</p> <p>- Pele: marcada acantose, acentuada multiplicação de fibroblastos, proliferação de pequenos vasos, incontinência pigmentária nas áreas de necrose e ulceração da epiderme. Casos crônicos: edema e fibrose da derme, dilatação de glândulas sudoríparas e exuberante proliferação vascular.</p>	<p>- Em virtude das lesões características encontradas, sobretudo nas partes despigmentadas da pele, das lesões hepáticas macro e microscópicas, conclui-se, que essa doença fotossensibilizante foi determinada pelo pastoreio de <i>B. humidicola</i>, a qual contém saponinas.</p> <p>- A marcada reentrância da carioteca observada em alguns hepatócitos sugere divisão celular por amitose.</p>	<p>- O tratamento surtia poucos efeitos (sombra, medicação à base de corticóides, antibióticos e bacteriostáticos e aplicação de unguento à base de vitamina A nas feridas).</p> <p>- É possível, porém, que as saponinas esteroidais ajam diretamente sobre o núcleo, estimulando a produção de "nucleoproteínas" e a divisão nuclear, sem entretanto favorecer a divisão dos hepatócitos.</p> <p>- A patogenia do marcado espessamento da pele nas porções afetadas e, mesmo, a ulceração dessas áreas pode ter relação à dificuldade de drenagem linfática determinada pela fibrose e retração cicatricial da derme e do tecido celular subcutâneo.</p>

*FTS= fotossensibilização; ME= macrófago(s) espumoso(s); CBR= cristais birrefringentes; IMN= infiltrado mononuclear; DB= ducto(s) biliar (es)

Quadro 14 - Aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e toxicológicos na intoxicação por *Brachiaria* spp em equinos. (Continuação).

Referência	Características do estudo	Quadro clínico	Achados macroscópicos	Achados microscópicos	Conclusões	Observações, dúvidas e comentários
SCHENK et al., 1991.	(RN) Estudaram o efeito da permanência de equinos em pastos de <i>B. humidicola</i> , no estado do Mato Grosso do Sul. - Em julho de 1989, 24 potranças, mestiças Crioulas, recém-desmamadas foram colocadas em pastagens de <i>B. humidicola</i> , recebendo também suplementação mineral e concentrados.	- Após 5 meses, 7 animais apresentaram emagrecimento progressivo, queda de pelos, ressecamento da pele, escaras, “quebramento de orelhas” e lacrimejamento. - Tratados com protetor hepático e mantido no pasto, os animais se recuperaram, com morte de apenas um.	- Magro, escaras pelo corpo, icterícia acentuada, aumento dos linfonodos pré-escapulares e inguinais, fígado e baço aumentados de volume, congestão pulmonar difusa, petéquias no miocárdio e na córtex renal.	- Lesões que confirmaram os achados de necropsia. - Fígado com congestão e necrose centrolobular.	- Os animais de pelagem clara ou com pelos brancos nas extremidades foram os mais acometidos.	- As lesões histopatológicas não são detalhadas pelos autores e não há considerações finais, nem mesmo afirmativas que permitam incriminar um agente (em outras publicações, este grupo de pesquisa considera o <i>P. chartarum</i> como o responsável).

*FTS= fotossensibilização; ME= macrófago(s) espumoso(s); CBR= cristais birrefringentes; IMN= infiltrado mononuclear; DB= ducto(s) biliar (es)

4.2. Intoxicação por *Brachiaria* spp

4.2.1. Casos de fotossensibilização em pastos de *Brachiaria* sp

A. Bovino

Acompanhou-se um caso de fotossensibilização em uma novilha holandesa (ID 016148), de pelagem branca e preta na Pesagro, Bovino de Leite, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ. O rebanho era constituído por 29 bovinos, todos mantidos em pastos de *B. decumbens*, em manejo extensivo (24 horas por dia soltos no pasto).

O animal em questão tinha sido introduzido nesta pastagem há aproximadamente um mês. A primeira alteração observada foram “arranhaduras” e o tratador pensou que o animal pudesse ter se cortado ao passar por alguma cerca. O animal apresentava comportamento normal (continuava ao sol, com outros animais e alimentava-se normalmente). Há um ano atrás, outro animal havia adoecido.

Por ocasião da visita, o solo apresentava-se seco. Não havia chovido nos últimos dias, porém nesta época do ano (novembro/2005) há variações constantes entre dias de sol e chuva. Após vários dias ensolarados, ocorreu o caso. O capim estava com aproximadamente 40 cm de altura, bem verde e viçoso.

No curral, havia fragmentos de pele, que se soltaram devida à gangrena seca, espalhados pelo chão. Ao exame clínico, o animal apresentava linfonodos com acentuado aumento de volume (pré-crural, pré-escapular, submandibular), abdômem dilatado, sialorreia discreta, urina levemente amarelada, taquipneia (92-120 MR/min), FC 80 (bat/min), MR 2 em 2 min e TC 40,3°C. A parte da pelagem branca (dorso, focinho, região interdigital) apresentava-se hiperêmica, ressecada e, em algumas áreas, ulcerada e com desprendimento do epitélio (Figuras 41a, b, c, d). Sangue e urina foram coletados no 5º dia após o início da manifestação clínica, quando as lesões de pele apresentavam aspecto mais descamativo. Foi recomendada a retirada do animal do sol e o fornecimento de outra fonte de alimentação, porém nada foi mudado no manejo da propriedade e, ainda assim, o animal apresentou melhora gradativa e recuperou-se espontaneamente. O hemograma¹¹ evidenciou hematimetria $4,46 \times 10^6/\text{mm}^3$, volume globular 17,6%, hemoglobina 6,5 g/dl, VGM 39,5 fl, CHGM 37,1%, HGM 19,5-24,5 pg. Nos exames bioquímicos verificou-se GGT 65 UI/l, LDH 1.619 UI/l, CK 364,3 UI/l e triglicérides 13,0 mg/dl e a urinálise revelou aumento do pH (8,0).

B. Caprinos

Em 2005, verificou-se a ocorrência de fotossensibilização nas instalações da Caprinocultura, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, em Seropédica. Por ocasião da visita não foram observados animais doentes, mas de acordo com alguns funcionários alguns caprinos haviam sido afetados (mas não souberam precisar quantos). Soube-se que um deles, um caprino, fêmea, ID 4900, de pele e pelagem branca foi gravemente acometido. O rebanho era composto por cerca de 70 animais, alimentados com feno de tifton, capim picado (*B. decumbens* e colômbio), ração e pasto de *B. humidicola* (onde os animais permaneciam de 8h às 15h). O pasto já era formado há muitos anos, porém nunca foi adubado. Adicionalmente, foi informado que, com exceção do ano de 2005, queimadas eram sempre realizadas.

¹¹ Valores normais: hematimetria $5-10 \times 10^6/\text{mm}^3$, volume globular 24-46%, hemoglobina 8-15 g/dl, VGM 40-60 fl, CHGM 37,1% HGM 19,5-24,5 pg; GGT 11-24 UI/l, LDH 692-1445 UI/l, CK 4,8-12,1, UI/l e triglicérides 25-120 mg/dl.



Figuras 41a, b, c, d– Fotossensibilização por *Brachiaria* em bovino (ID 016148). (a) e (b) desprendimento do epitélio do dorso (partes brancas); (c) pele espessada, hiperêmica e ressecada; (d) região interdigital e da coroa do casco hiperêmicas.

Outra observação de fotossensibilização foi feita no CETUR, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ. O pasto, formado principalmente por *B. decumbens* não sofreu queimadas, adubação ou, tão pouco, ocorreram alterações climáticas que pudessem ser correlacionadas. Relatou-se que a doença ocorria há 8 anos, afetando em média 2 animais. Nunca houve mortes; os animais que adoecem são retirados do pasto (o responsável acredita ser um fungo do capim a causa do problema), mas permanecem no sol. No dia em que estivemos no local, cerca de 30 dias após o início dos sinais clínicos observados em um animal, as lesões cutâneas estavam secas e havia apenas ligeiro avermelhamento e alopecia na região dorsal (Figuras 42a, b). Foi obtida a informação de que no início, as lesões eram caracterizadas por hiperemia e queda progressiva da pelagem, principalmente do dorso, ponta das orelhas e membros.

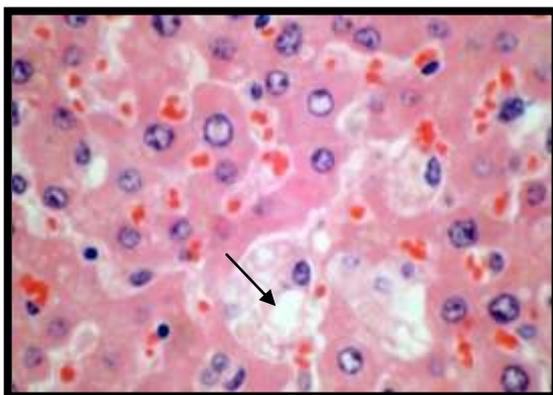


Figuras 42a, b– Fotossensibilização por *Brachiaria* em caprino. (a) animal magro com lesões de fotossensibilização, mais visíveis na face; (b) alopecia nas orelhas, focinho e em torno dos olhos e lesão ocular.

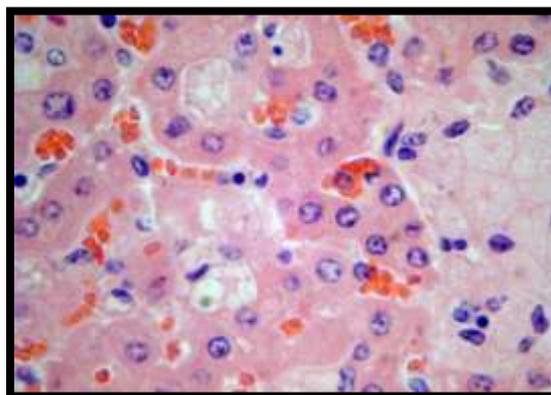
4.2.2. Registros do Setor de Anatomia Patológica (SAP), Projeto Sanidade Animal convênio Embrapa / Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (1976-2007)

Foram reexaminadas 66 amostras de fígado provenientes de bovinos, ovinos, búfalos e equinos mantidos em pastos de *Brachiaria* spp (com ou sem histórico e/ou diagnóstico de fotossensibilização). O histórico e a descrição histopatológica encontram-se detalhadas nos Quadros 15 a 18.

Foram detectadas alterações hepáticas compatíveis com a intoxicação por saponinas; em 10,6% das amostras verificou-se a presença de imagens negativas de cristais e em 42,4% delas, focos de macrófagos espumosos¹² (“foam cells”) (Figuras 43 a 52). Observou-se com frequência hepatócitos finamente vacuolizados, tumefeitos e com o citoplasma mais claro, de distribuição difusa, mais ou menos acentuada. Também verificaram-se necrose individual de hepatócitos e, em alguns fígados, hepatócitos isolados ou em grupos com citoplasma eosinofílico e cromatina condensada, discreta a moderada bilestase, leve proliferação de ductos biliares e focos discretos de infiltrado inflamatório mononuclear, em especial na região peri-portal. Adicionalmente, nos casos de fotossensibilização em equinos observou-se no fígado a presença de células com núcleos volumosos e atípicos. Em nenhuma das amostras examinadas foram evidenciadas alterações condizentes com às de pitomicototoxicose.



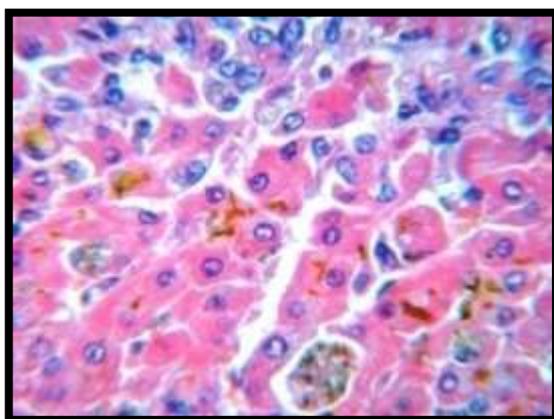
43



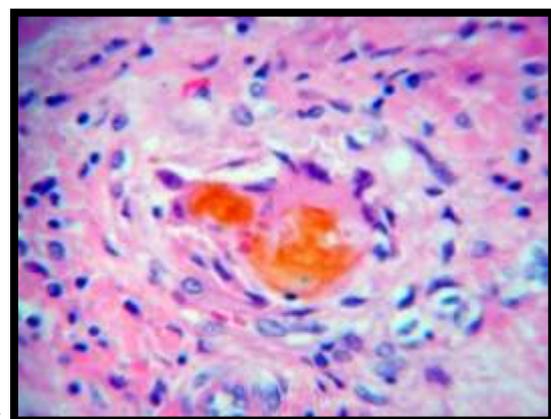
44

Figura 43. Vacuolização de hepatócitos e formação incipiente de “foam cells” (seta). HE. Ob 25 (4x). Bovino (SAP 24760).

Figura 44. Hepatócitos vacuolizados e foco de “foam cells”. HE. Ob 40 (3,3x). Bovino (SAP 24760).



45

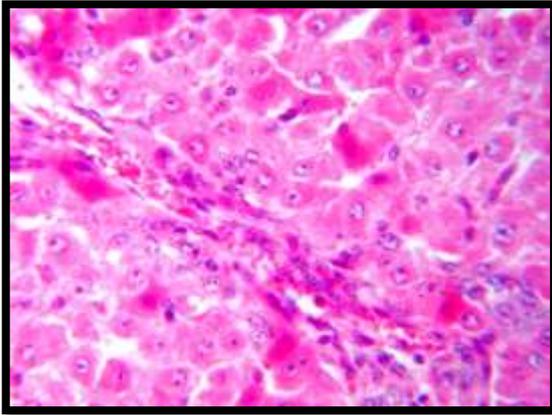


46

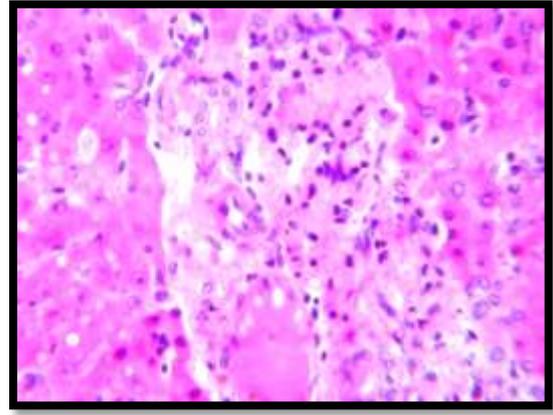
Figura 45. Bilestase intra-canalicular. HE. Ob. 16x. Bovino (SAP 30184).

Figura 46. Bilestase intra-ductal. HE. Ob. 25x. Bovino (SAP 22063).

¹² É importante ressaltar que nem sempre há a presença de macrófagos espumosos e que em animais clinicamente saudáveis que pastejam em *Brachiaria* spp estas células também são comumente observadas.



47



48

Figura 47. Hepatócitos com citoplasma eosinofílico e núcleo picnótico, indicativo de necrose incipiente. HE. Ob.25. Bovino (SAP 22163).

Figura 48. Leve fibrose inter-lobular e discreta infiltração de células mononucleares. HE. Ob. 25. Bupalino (SAP 23058).

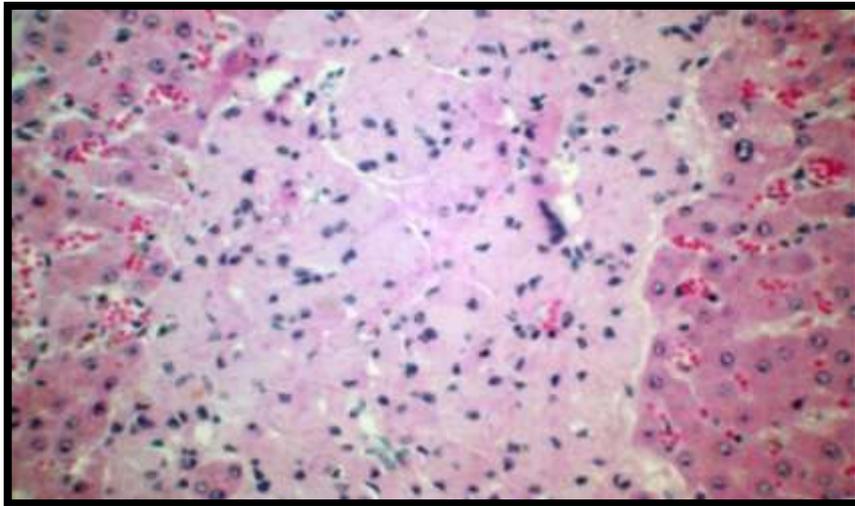


Figura 49. Formação de um grande grupo de macrófagos espumosos. HE. Ob. 16 (2,8x). Bovino (SAP 24760).

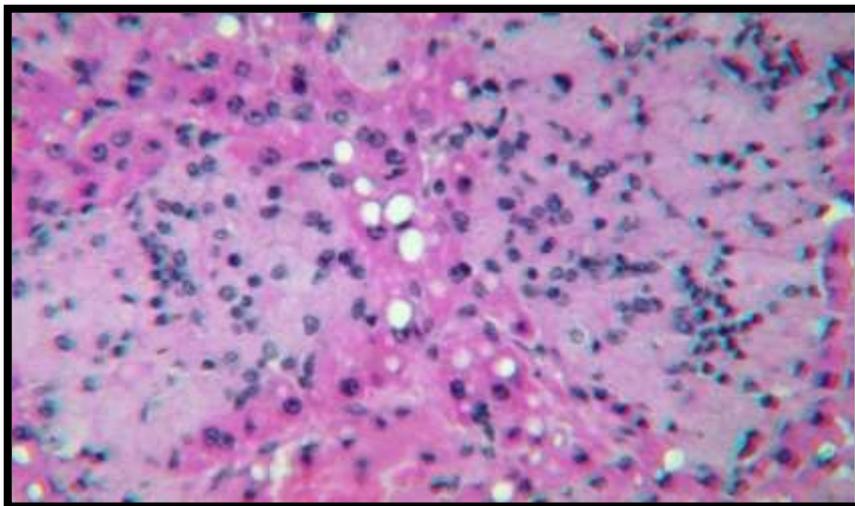


Figura 50. Hepatócitos vacuolizados e grupos de macrófago espumosos. HE. Ob. 25x. Bupalino (SAP 23058).



Figura 51. Imagens negativas de cristais em um ducto biliar.
HE. Ob. 25x. Ovino (SAP 22063).

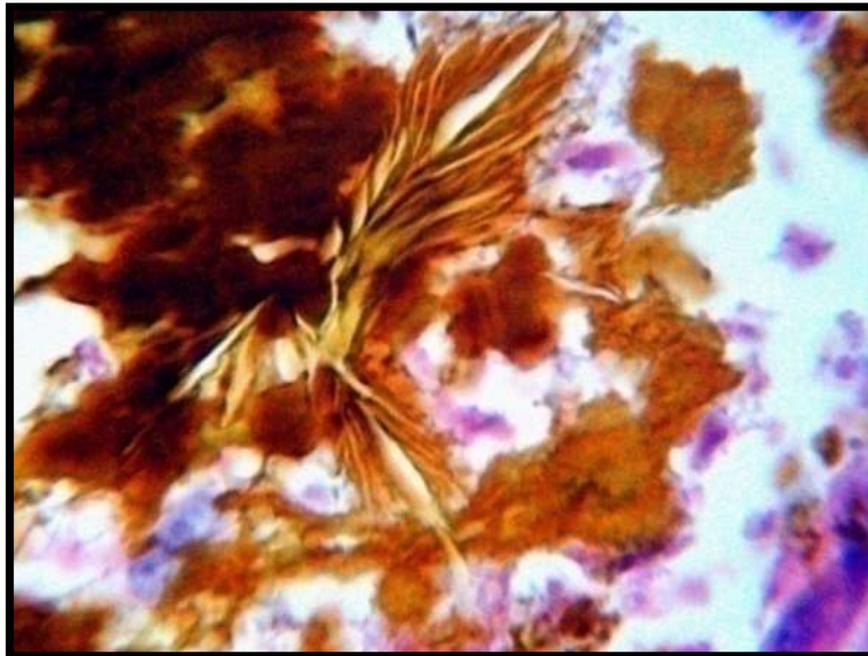


Figura 52. Cristais biliares.
HE. Ob 40x. Bovino (SAP 30184).

Quadro 15 – Achados anátomo-patológicos e histórico de bovinos mantidos em pastos de *Brachiaria*, SAP (1976-2007). (Continua).

Dados do animal Registros SAP e nº de necropsia, identificação e procedência	Histórico	Aspectos clínicos	Achados de necropsia	Achados histopatológicos
- SAP 22.063 - Bovino, 3798, macho, mestiço Nelore, 10 meses - Faz. T. ¹³ , município de Santo Antônio do Leverger, MT	Recém- desmamado, foi separado do lote após ter adoecido em pasto de <i>B. decumbens</i> onde permaneceu por 15 dias; um dos mais fracos do lote. Foi eutanasiado.	Animal magro, globos oculares retraídos, 36,7 °C, edema de barbela, conjuntivas congestionadas (+) ¹⁴	Fígado: amarelado + a ++, abscessos hepáticos no lobo quadrado com fibrose +++ e pús esbranquiçado com odor típico de <i>Corynebacterium pyogenes</i> , VB repleta de bile verde escura. Tecido subcutâneo e perimuscular na região da barbela com edema gelatinoso de cor cítrica; íntima da aorta e gordura pericárdica amareladas + (carcaça em geral, sem icterícia); infestação por <i>Haemonchus</i> ++, <i>Oesophagostomum</i> ++ e <i>Trichuris</i> +; intestino delgado quase vazio, ressecamento do conteúdo do cólon e reto com presença de muco +.	Fígado: eosinofilia de hepatócitos, isolados ou em pequenos grupos (necrose incipiente), (+) IMN (linfócitos e monócitos) e PMN nos EP; presença de bile em alguns DB e CBR ++. Rins: presença de substância eosinofílica nos espaços de Bowmann. Baço: acúmulo de PMN na periferia dos folículos linfóides.
- SAP 22.064 - Bovino, 3799, fêmea, mestiço Nelore, 12 meses - Faz. T., município de Santo Antônio do Leverger, MT	Pertencia ao mesmo lote do Bovino 3798; foi visto no curral, ocasião em que se mostrara excitado, até o dia anterior a sua morte (20.05.76 às 9:50).	-	Animal magro, globos oculares retraídos, conjuntivas congestionadas, pele com pequenas escaras na região da paleta e pescoço. Fígado amarelado, bile de cor verde escura, fluida. Íntima da aorta, endocárdio e aponeuroses amareladas +; equimoses no endocárdio do ventrículo esquerdo; intestino delgado quase vazio, com um pouco de muco e conteúdo do cólon ligeiramente ressequido.	Fígado: necrose incipiente de hepatócitos (+), vacuolização difusa ++ do parênquima, presença de PMN nos sinusóides, bilestase capilar ++. Rins: presença de substância eosinofílica nos espaços de Bowmann e na luz dos túbulos uriníferos proximais. Baço: congestão ++ e presença de PMN ao redor dos folículos linfóides.

* Lesão: (+) discreta; + leve; ++ leve a moderada; +++ moderada a grave; ++++ grave; IMN= infiltrado inflamatório mononuclear; PMN= polimorfonuclear (es); DB= ducto (s) biliar (es); VB= vesícula biliar; EP= espaço (s)-porta; PP= peri-portal; CL= centro-lobular; FC= frequência cardíaca; FR= frequência respiratória; MR= movimento(s) ruminal (is); S/A= sem alteração

*SAP 22.063, 22.064, 22.123, 22.124, 22.179, 22.162 e 22.163, o relato de fotossensibilização destes animais estão incluídos na publicação de DÖBEREINER et al. (1976), porém foram descritos como casos de pitomictotoxicose.

Na Fazenda T., situada no Alto Pantanal, no município de Santo Antônio do Leverger, ocorreram dois surtos. O primeiro foi em maio (1976), de um total de 200 animais, 31 **bezerros** mestiços Nelore recém-desmamados, com 8 a 12 meses de idade já haviam adoecido, sendo que 5 deles morreram em pastos de *B. decumbens* semeados há 3-4 meses; o gado adulto colocado no mesmo pasto no mês anterior (abril) não adoeceu. No início de junho, haviam sido roçados à máquina os 180 hectares de *B. decumbens* e, nos primeiros dias de julho, colocou-se no pasto outro lote de 150 bezerros, com 10 a 14 meses de idade. O segundo surto ocorreu depois de 20 dias, quando um bezerro adoeceu e por isso, os animais foram retirados deste pasto e colocados em pastos de capim-colonião. Os bezerros dos lotes afetados pela doença estavam magros e tinham lesões de fotossensibilização. No primeiro surto, dois foram eutanasiados para estudo (Bov.3798 e Bov. 3815) e outro morreu na ocasião da primeira visita (Bov.3799); um animal que adoeceu no primeiro e no segundo surto (Bov. 3816) e que estava em recuperação, também foi necropsiado.

Quadro 15 – Achados anátomo-patológicos e histórico de bovinos mantidos em pastos de *Brachiaria*, SAP (1976-2007). (Continuação).

Dados do animal Registros SAP e nº de necropsia, identificação e procedência	Histórico	Aspectos clínicos	Achados de necropsia	Achados histopatológicos
- SAP 22.123 - Bovino, 3815, fêmea, mestiço Nelore, 14 meses - Faz. T., município de Santo Antônio do Leverger, MT	O animal tinha adoecido em maio de 1976 e estava em recuperação. Foi eutanasiado.	Mau estado nutricional, lesões cutâneas, em vias de cura, nas orelhas, nos dorso, nas virilhas e principalmente nos membros posteriores (traseira); conjuntivas pálidas.	Parede da VB esbranquiçada e espessada (fibrose). Pulmão com áreas de broncopneumonia; infestação por <i>Dictyocaulus</i> ++ e <i>Trichuris</i> ++.	Fígado: hepatócitos eosinofílicos de distribuição irregular, megacariocitose (+), células de Kupffer numerosas e muito evidentes, pequenos infiltrados linfocitários e + proliferação de DB nos EP. Baço: acúmulo de PMN na periferia dos folículos linfóides. - Pele da orelha: processo inflamatório agudo no estrato papilar.
- SAP 22.124 - Bovino 3816, fêmea, Mestiço Nelore, 14 meses - Faz. T., município de Santo Antônio do Leverger, MT	Primeiro animal a apresentar sinais de fotossensibilização no 2º surto. Foi eutanasiado.	Mau estado nutricional, lesões de fotossensibilização nas orelhas, face, barbela, axilas, virilhas e nádegas, com desprendimento de fragmentos necrosados da pele.	Fígado marrom-amarelado, ao corte endurecido + e com desenho lobular; Rins úmidos ao corte +++, de coloração marrom-amarelada. Pulmão com algumas áreas de broncopneumonia verminótica; infestação por <i>Trichuris</i> +.	Fígado: maior eosinofilia dos hepatócitos, megalocitose +, estase biliar ++(+), presença de tecido mixomatoso (edema) ao redor de grandes DB, proliferação de DB + e de fibroblastos nos EP. Pulmão: broncopneumonia verminótica. - Pele da orelha: processo inflamatório agudo.
- SAP 22.179 - Bovino, EGC 002, fêmea, mestiço Zebu, 15 meses. - Faz. S.R., município de Corguinho, MT	De um lote de 221 bovinos, 18 foram afetados e 8 morreram (mestiços de Zebu), entre julho e agosto de 1976. Os animais estiveram em pastejo contínuo sobre <i>B. decumbens</i> por 2 a 3 semanas; o pasto foi formado por semeadura nos meses de outubro a dezembro de 1975, juntamente com o plantio de arroz.	Animal necropsiado para estudo (Bov. EGC 002). Magro, lesões de fotossensibilização com parcial desprendimento das camadas necrosadas da pele	Atrofia gelatinosa da gorduras. Fígado amarelado. Pulmão com infestação por <i>Dictyocaulus</i> +.	Fígado: hepatócitos eosinofílicos dispersos +, células de Kupffer evidentes ++, infiltrados linfocitários +, principalmente nos EP. Rins: focos de IMN entre os túbulos, em especial, próximos aos glomérulos, bilestase (+) e atipia nuclear (+).
- SAP 24.760 - Bovino, fêmea - Cantagalo, RJ	-	-	-	Fígado: hepatócitos tumefeitos e vacuolizados ++, “foam cells” ++(+), individuais ou em grupos, bilestase capilar, bile com CBR em um DB, IMN no EP +. Rim: tumefação e vacuolização de células epiteliais, pigmento marrom-amarelado no citoplasma e lúmen, CBR entre e no citoplasma das células epiteliais. Pulmão: broncopneumonia supurativa; Baço: hemossiderose +++.

* Lesão: (+) discreta; + leve; +(+) leve a moderada; ++ moderada; ++ (+) moderada a grave; +++ grave; PMN= polimorfonuclear (es); DB= ducto (s) biliar (es); VB= vesícula biliar; EP= espaço (s)-porta; PP= periportal; CL= centro-lobular; FC= frequência cardíaca; FR= frequência respiratória; MR= movimento(s) ruminal (is); S/A= sem alteração

Quadro 15 – Achados anátomo-patológicos e histórico de **bovinos** mantidos em pastos de *Brachiaria*, SAP (1976-2007). (Continuação).

Dados do animal Registros SAP e nº de necropsia, identificação e procedência	Histórico	Aspectos clínicos	Achados de necropsia	Achados histopatológicos
- SAP 27.391 - Bovino - Campo Grande, MS	-	Fotossensibilização.	-	Fígado: hepatócitos tumefeitos, vacuolizados ++, necrose individual de hepatócitos +, diversas DB com CBR, “foam cells” + e bilestase (+).
- SAP 27.534 - Bezerra - Alto Araquáia, MT	-	Fotossensibilização leve.	-	Fígado: vacuolização difusa de hepatócitos +.
- SAP 27.535 - Bovino - Alto Araquáia, MT	-	Sequela de fotossensibilização.	-	Fígado: vacuolização CL, em forma de finos grânulos moderadamente evidentes e necrose incipiente.
- SAP 27.536 - Bovino - Alto Araquáia, MT	-	Fotossensibilização inicial, 2º dia.	-	Fígado: IMN PP (+), peri-colangite, alguns pequenos focos de células mononucleares no parênquima.
- SAP 27.537 - Bovino - Alto Araquáia, MT	-	Fotossensibilização nas orelhas.	-	Fígado: presença de “foam cells” (+).
- SAP 27.538 - Bovino - Alto Araquáia, MT	-	S/A	-	Fígado: vacuolização de hepatócitos +, “foam cells” +.
- SAP 27.539 - Bovino - Nova Xantina	Teve fotossensibilização há 4-5 meses.	-	-	Fígado: peri-colangite + a ++, vacuolização hepática CL +.
- SAP 27.540 - Bovino - Nova Xantina	Teve dermatofitose.	-	-	Fígado: “foam cells” (+).
- SAP 27.541 - Bovino - Nova Xantina	-	Sequela de fotossensibilização	-	Fígado: “foam cells” ++.
- SAP 27.552 - Bovino - Várzea Grande, MT	Animal em pasto de braquiária.	S/A	S/A Fragmento de fígado coletado durante o abate.	Fígado: tumefação e microvacuolização difusa.
27.572 - Bovino - Cuiabá, MT	Animal em pasto de braquiária.	S/A	S/A Fragmento de fígado coletado durante o abate.	Fígado: tumefação e vacuolização difusa +(+) . -Linfonodos: numerosos focos de “foam cells”.

* Lesão: (+) discreta; + leve; +(+) leve a moderada; ++ moderada; ++ (+) moderada a grave; +++ grave; PMN= polimorfonuclear (es); DB= ducto (s) biliar (es); VB= vesícula biliar ; EP= espaço (s)-porta; PP= periportal; CL= centro-lobular; FC= frequência cardíaca; FR= frequência respiratória; MR= movimento(s) ruminal (is); S/A= sem alteração

Quadro 15 – Achados anátomo-patológicos e histórico de **bovinos** mantidos em pastos de *Brachiaria*, SAP (1976-2007). (Continuação).

Dados do animal Registros SAP e nº de necropsia, identificação e procedência	Histórico	Aspectos clínicos	Achados de necropsia	Achados histopatológicos
- SAP 27.573 - Bovino - Cuiabá, MT	Animal em pasto de braquiária.	S/A	S/A Fragmento de fígado coletado durante o abate.	Fígado: hepatócitos vacuolizados ++(+), diversos focos de “foam cells”, hiperplasia de DB +(+) , proliferação de fibroblastos (+) e IMN na região PP (+), necrose individual de hepatócitos. Linfonodos: focos de “foam cells” +(+) , hemossiderose +.
- SAP 27.574 - Bovino - Cuiabá, MT	Animal em pasto de braquiária.	S/A	S/A Fragmento de fígado coletado durante o abate.	Fígado: hepatócitos vacuolizados ++(+), “foam cells” (+), hiperplasia de DB ++(+), proliferação de fibroblastos (+) e IMN na região PP (+), necrose individual de hepatócitos. Linfonodos: focos de “foam cells” ++(+)
- SAP 27.575 - Bovino - Cuiabá, MT	Animal em pasto de braquiária.	S/A	S/A Fragmento de fígado coletado durante o abate.	Fígado: microvacuolização difusa +, alguns hepatócitos necróticos. Linfonodos: focos de “foam cells” ++(+)
- SAP 27.576 - Bovino - Cuiabá, MT	Animal em pasto de braquiária.	S/A	S/A Fragmento de fígado coletado durante o abate.	Fígado: tumefação difusa +, microvacuolização, algumas vezes com evolução para lise. Linfonodos: focos de “foam cells” ++(+)
- SAP 27.577 - Bovino - Cuiabá, MT	Animal em pasto de braquiária.	S/A	S/A Fragmento de fígado coletado durante o abate.	Fígado: há poucas áreas em que os hepatócitos estão tumefeitos e com microvacuolização +, pequenos e poucos focos de “foam cells” (+), (+) IMN dispersos no parênquima. Linfonodos: numerosos focos de “foam cells” ++.
- SAP 27.578 - Bovino - Cuiabá, MT	Animal em pasto de braquiária.	S/A	S/A Fragmento de fígado coletado durante o abate.	Fígado: tumefação difusa +, microvacuolização, algumas vezes com evolução para lise, há áreas com grandes vacúolos intracitoplasmáticos, proliferação de DB (+). Linfonodos: numerosos focos de “foam cells” ++

* Lesão: (+) discreta; + leve; ++(+) leve a moderada; ++ moderada; ++ (+) moderada a grave; +++ grave; PMN= polimorfonuclear (es); DB= ducto (s) biliar (es); VB= vesícula biliar ; EP= espaço (s)-porta; PP= periportal; CL= centro-lobular; FC= frequência cardíaca; FR= frequência respiratória; MR= movimento(s) ruminal (is); S/A= sem alteração.

Quadro 15 – Achados anátomo-patológicos e histórico de bovinos mantidos em pastos de *Brachiaria*, SAP (1976-2007). (Continuação).

Dados do animal Registros SAP e nº de necropsia, identificação e procedência	Histórico	Aspectos clínicos	Achados de necropsia	Achados histopatológicos
- SAP 27.579 - Bovino - Cuiabá, MT	Animal em pasto de braquiária	S/A	S/A Fragmento de fígado coletado durante o abate	Fígado: tumefação difusa +, microvacuolização, algumas vezes com evolução para lise, congestão + e raros “foam cells”. Linfonodos: numerosos focos de “foam cells” +(+) , ectasia de vasos linfáticos.
- SAP 27.580 - Bovino - Cuiabá, MT	Animal em pasto de braquiária	S/A	S/A Fragmento de fígado coletado durante o abate.	Fígado: tumefação difusa +, microvacuolização, algumas vezes com evolução para lise. Linfonodos: focos de “foam cells” +(+) , hemossiderose.
- SAP 27.729 - Bovino, 5231 - Feijó, Acre	Surto de fotossensibilização ocorrem sempre em animais jovens mantidos em <i>Brachiaria</i> . No total seis animais adoeceram, sendo que 3 morreram, 1 foi eutanasiado e 2 sobreviveram.	Em geral, os animais ficam com a pele ressecada, têm mucosas amareladas e urina escura; O animal que foi eutanasiado apresentou icterícia +++, congestão e edema nas orelhas, hipotricose, pele ressequida, temperatura de 40,3°C.	Um dos animais foi eutanasiado. Icterícia generalizada +++, edema gelatinoso de coloração amarelo-forte na região esternal, fígado amarelo-alaranjado, bile mais espessa, urina amarelo-alaranjado, rins alaranjado-esverdeado.	Fígado: vacuolização difusa, proliferação de DB +(+) , megalocitose e bilestase.
- SAP 28.762 - Bovino (1), 1,5 anos, Nelore - Castanhal, PA	Biópsia hepática	-	-	Fígado: “foam cells” isolados.
- SAP 28.763 - Bovino (2), 1,5 anos, Nelore - Castanhal, PA	Biópsia hepática	-	-	Fígado: vacuolização de hepatócitos ++ na zona intermediária do lóbulo hepático.
- SAP 28.764 - Bovino (5), 1,5 anos, Nelore - Castanhal, PA	Biópsia hepática	-	-	Fígado: IMN + no EP.
- SAP 28.765 - Bovino (9), 1,5 anos, Nelore - Castanhal, PA	Biópsia hepática	-	-	Fígado: vacuolização difusa dos hepatócitos ++, “foam cells” ++.
- SAP 28.766 - Bovino (12), 1,5 anos, Nelore - Castanhal, PA	Biópsia hepática	-	-	Fígado: vacuolização difusa dos hepatócitos +.
- SAP 28.776 - Nec. 01/99 - Bovino, 1 ½ ano, Nelore - Seropédica, RJ	De 200 animais comprados há 30 dias, 1 adoeceu. Nos últimos 30 dias eram mantidos em pastos sem braquiária, antes não se sabe o capim com que os animais eram alimentados	Apatia seguida de decúbito	Fígado: amarelo; Abomaso: conteúdo líquido escuro	Fígado: focos de necrose com infiltrado inflamatório (salmonelose); “foam cells” no fígado e baço.

* Lesão: (+) discreta; + leve; +(+) leve a moderada; ++ moderada; ++ (+) moderada a grave; +++ grave; PMN= polimorfonuclear (es); DB= ducto (s) biliar (es); VB= vesícula biliar ; EP= espaço (s)-porta; PP= periportal; CL= centro-lobular; FC= frequência cardíaca; FR= frequência respiratória; MR= movimento(s) ruminal (is); S/A= sem alteração.

Quadro 15 – Achados anátomo-patológicos e histórico de **bovinos** mantidos em pastos de *Brachiaria*, SAP (1976-2007). (Continuação).

Dados do animal Registros SAP e nº de necropsia, identificação e procedência	Histórico	Aspectos clínicos	Achados de necropsia	Achados histopatológicos
- SAP 28.798 - Bezerro, 7 meses - HVGA, UFRRJ	-	-	-	Fígado: acúmulo de cristais dentro de DB, tumefação de hepatócitos. Linfonodos: acúmulo de macrófagos nos seios.
- SAP 28.952; Fc 115 - Bovino, fêmea, 5-6 anos - IPIXUNA, PA	Apresentou reação positiva ao teste de tuberculização.	Animal em pasto de <i>B. brizantha</i> , com emagrecimento progressivo. Estado nutricional ruim.	Não foram observadas lesões compatíveis com as de tuberculose ou qualquer outra alteração importante.	Fígado: vacuolização CL + e “foam cells” +.
- SAP 28.953; Fc 116 - Bovino, fêmea, 5-6 anos - Castanhal, PA	Apresentou reação positiva ao teste de tuberculização.	Animal em pasto de <i>B. brizantha</i> , com emagrecimento progressivo.	Não foram observadas lesões compatíveis com as de tuberculose ou qualquer outra alteração importante.	Fígado: “foam cells”. Baço: hemossiderose ++ a +++. Rins: glomerulonefrite segmentar.
- SAP 28.954; Fc 117 - Bovino, fêmea, 5-6 anos - Castanhal, PA	Apresentou reação positiva ao teste de tuberculização.	Animal em pasto de <i>B. brizantha</i> , com emagrecimento progressivo.	Não foram observadas lesões compatíveis com as de tuberculose ou qualquer outra alteração importante.	Fígado: “foam cells” +++. Baço: hemossiderose ++(+). Linfonodos: hemossiderose +. Rins: presença de substância albuminosa nos espaços de Bowmann, células epiteliais dos túbulos uriníferos com citoplasma granular.
- SAP 28.955; Fc 118 - Bovino, fêmea, 5-6 anos - Castanhal, PA	Apresentou reação positiva ao teste de tuberculização.	Animal em pasto de <i>B. brizantha</i> , com emagrecimento progressivo.	Não foram observadas lesões compatíveis com as de tuberculose ou qualquer outra alteração importante.	Fígado: hemossiderose + no EP, grande quantidade de “foam cells” no fígado +++ e linfonodos +. Rins: proteína filtrada nos espaços de Bowmann +++.
- SAP 29.122; Fc 144 - Bovino, 10 meses - Paragominas, PA	A propriedade possuía aproximadamente 5.000 animais e há 5 anos perdia animais com histórico de emagrecimento progressivo. Apesar de atingir todas as faixas etárias, os jovens eram os mais afetados. Após a adição de cobre ao sal mineral os animais se recuperaram.	Animais em pasto de <i>B. brizantha</i> , em péssimo estado nutricional, mucosas hipocoradas, aumento da FC com alteração do ritmo.	Fígado amarelado, carcaça pobre em tecido adiposo e muscular.	Fígado: hepatócitos tumefeitos, algo vesiculares, grupos de “foam cells”.
- SAP 30.184 - Bovino, 6 meses - Resende, RJ	-	-	-	Fígado: proliferação de células de DB, fibrose PP, “foam cells”, cristais nos DB e hepatócitos, bilestase intracanalicular.

* Lesão: (+) discreta; + leve; +(+) leve a moderada; ++ moderada; ++ (+) moderada a grave; +++ grave; PMN= polimorfonuclear (es); DB= ducto (s) biliar (es); VB= vesícula biliar; EP= espaço (s)-porta; PP= periportal; CL= centro-lobular; FC= frequência cardíaca; FR= frequência respiratória; MR= movimento(s) ruminal (is); S/A= sem alteração.

Quadro 15 – Achados anátomo-patológicos e histórico de **bovinos** mantidos em pastos de *Brachiaria*, SAP (1976-2007). (Continuação).

Dados do animal Registros SAP e nº de necropsia, identificação e procedência	Histórico	Aspectos clínicos	Achados de necropsia	Achados histopatológicos
- SAP 30.389; - Fc 326 - Bovino, macho, 1 ano - São Francisco, PA	Em pasto <i>B. brizantha</i> .	Emagrecimento progressivo e desprendimento da pele da região do dorso e região glútea.	-	Fígado: tumefação de hepatócitos, necrose individual e de grupos de hepatócitos, proliferação de células dos DB +.
- SAP 30.532 - Nec.03/05 - Bovino, fêmea, 5 anos - Paracambi, RJ	-	-	Fígado: amarelado (+). Conteúdo ruminal ressequido.	Numerosos “foam cells” nos linfonodos +++ e no fígado +(+).
- SAP 30.656; Fc 341/05 - Bovino - PE	De 120 bovinos, 5 vacas apresentaram sintomatologia nervosa, após receberem o dobro da dose da vacina anti-rábica.	Sintomas nervosos.	Fígado: amarelado +. Rúmen: conteúdo ressequido +.	Linfonodos: numerosos “foam cells”.
- SAP 30.806 - Bovino, macho, Nelore, 5 meses - Seropédica, RJ	Desmamado há 15 dias em pasto de <i>B. decumbens</i> ; apresentou-se prostrado, desidratado +++ e com lesões de fotossensibilização.	FC 60 bat/min, FR 60 MR/min, 43,3°C.	Icterícia generalizada. Fígado: aumentado de volume, friável e amarelado, VB repleta de bile densa e escura. Rins: aumentados e amarelados. Pulmão: edema e hemorragia. Coração: sufusões sub-epicárdicas.	Fígado: vacuolização difusa dos hepatócitos, bilestase +.

* Lesão: (+) discreta; + leve; +(+) leve a moderada; ++ moderada; ++ (+) moderada a grave; +++ grave; PMN= polimorfonuclear (es); DB= ducto (s) biliar (es); VB= vesícula biliar ; EP= espaço (s)-porta; PP= periportal; CL= centro-lobular; FC= frequência cardíaca; FR= frequência respiratória; MR= movimento(s) ruminal (is); S/A= sem alteração.

Quadro 16 - Achados anátomo-patológicos e histórico de ovinos mantidos em pastos de *Brachiaria*, SAP (1976-2007). (Continua).

Dados do animal Registros SAP e nº de necropsia, identificação e procedência	Histórico	Aspectos clínicos	Achados de necropsia	Achados histopatológicos
- 22.162 - Ovino, 4101, fêmea, mestiço, 4 meses. - Faz. N., município de Terrenos	- Um lote de 21 ovinos trazidos do Pantanal foram colocados em pastos de <i>B. decumbens</i> plantada juntamente com arroz, em novembro/dezembro de 1975. - No princípio de agosto de 1976, sete ovinos de varias idades apresentaram sinais de FTS 5 a 6 dias após a introdução em pastos de <i>B. decumbens</i> ; bovinos que já estavam neste mesmo pasto há 2 meses não adoeceram. - Morreram dois ovinos e os outros se recuperaram. Apenas um ovino foi necropsiado.	- Tumefação com presença de crostas e áreas alopécicas e avermelhadas na parte anterior da região nasal, ao redor dos olhos e na face externa das orelhas.	- Fígado ocre, com áreas de superfície rugosa e desenho fino esbranquiçado na superfície visceral; ao corte, DB bem evidentes. Infestação por <i>Haemonchus</i> ++.	- Fígado: eosinofilia de hepatócitos na periferia dos lóbulos, áreas com infiltrados linfocitários nos EP, presença de aglomerados de PMN + no parênquima, proliferação de DB, em algumas áreas bastante acentuada; proliferação de fibroblastos +. - Rim: presença de substância levemente eosinofílica nos espaços de Bowmann. - Orelha: necrose da epiderme e infiltração acentuada do córion por PMN.
22.163 -Ovino, 4102, fêmea, mestiço, 3 meses. -Faz. A.L., município de Bandeirante.	- O pasto de <i>B. decumbens</i> havia sido plantado em outubro de 1975 e o rebanho de 100 ovinos, colocado neste pasto em maio de 1976. Após 4 meses, começaram os surtos; 15 animais haviam morrido da doença. Quando colocados em pasto de capim nativo, a doença desaparecia. Um dos animais afetados pela doença foi eutanasiado.	- Alopecia com crostas na parte anterior da região nasal, ao redor dos olhos e na face posterior dos membros anteriores, tumefação ao redor dos olhos, bordos das orelhas virados para fora e sua face externa levemente tumefeita e coberta por crostas, parcialmente vermelhas; grande parte do dorso alopécica e com desprendimento da pele.	- Fígado de coloração alaranjada clara, com desenho fino esbranquiçado. Infestação por <i>Haemonchus</i> .	- Fígado: eosinofilia de hepatócitos da periferia dos lóbulos, + proliferação de DB e fibroblastos nos EP e vacuolização difusa de hepatócitos ++(+). - Rim: substância levemente eosinofílica nos espaços de Bowmann +. - Baço: infiltração + difusa por PMN na medular. - Pele da orelha: necrose da epiderme e infiltração acentuada de PMN em todas as camadas.
23.425 Ovino Bahia	-	- Manifestação aguda de fotossensibilizaçãp	-	- Hepatócitos vacuolizados, com citoplasma quase branco; no centro do lóbulo, células hepáticas com vacúolos pequenos/médios.

* Lesão: (+) discreta; + leve; +(+) leve a moderada; ++ moderada; ++ (+) moderada a grave; +++ grave; PMN= polimorfonuclear (es); DB= ducto (s) biliar (es); VB= vesícula biliar ; EP= espaço (s)-porta; PP= periportal; CL= centro-lobular; FC= frequência cardíaca; FR= frequência respiratória; MR= movimento(s) ruminal (is); S/A= sem alteração.

Quadro 16 - Achados anátomo-patológicos e histórico de ovinos mantidos em pastos de *Brachiaria*, SAP (1976-2007). (Continuação).

Dados do animal Registros SAP e nº de necropsia, identificação e procedência	Histórico	Aspectos clínicos	Achados de necropsia	Achados histopatológicos
23.801 Nec. 11/86 Ovino, fêmea Paraíba do Sul, RJ	- Em 18.02.86, 252 animais foram trazidos do RS. No dia 23.04.86 já haviam morrido 23 e posteriormente, morreram mais 7, principalmente os menores. Apresentavam icterícia, prostração, edema na face e lacrimejamento. Todos estavam em pastos de <i>B. decumbens</i> ; após serem transferidos para outra forrageira houve melhora.	- Prostração, dispnéia, 40,5°C, cabeça e orelhas inchadas ++, mucosa oral ictérica.	- Icterícia generalizada +++, fígado mais claro, rins escuros, baço pequeno e firme, intestino delgado congesto +.	- Fígado: congestão +, bilestase ++, vacuolização difusa de hepatócitos (sendo mais acentuada na região CL), megalocitose +, células com citoplasma esparso, finamente granular, alguns vacuolizados e tumefeitos, núcleos volumosos e atípicos, hepatócitos isolados ou em grupos com citoplasma eosinofílico e cromatina condensada, proliferação dos DB no EP +. - Rim: degeneração vesicular no córtex +++, dilatação dos túbulos uriníferos no córtex e medular, pigmentos biliares localizados e formando massas, compostas de células epiteliais e estruturas semelhantes a cristais, focos neutrofilicos.
23.809 Nec. 12/86 Ovino Paraíba do Sul, RJ	- Idem ao 23.801.	- Conjuntivas anêmicas e ictéricas +++, cabeça ++ e orelhas +++ inchadas, polidipsia +.	- Icterícia generalizada +++, fígado mais claro, rins escuros, baço pequeno e firme, intestino delgado congesto +, intestino grosso com fezes escuras e ressequidas (6 cm de diâmetro) contendo sementes de <i>Brachiaria</i> sp.	- Fígado: bilestase +(+) , tumefação e vacuolização difusa de hepatócitos +, necrose individual de hepatócitos de distribuição irregular + (citoplasma claro e núcleo picnótico), em uma VB havia imagem negativa (sugestivo de cristais), proliferação de VB no EP +(+) . - Rim: dilatação de túbulos na cortical + e presença de cilindros biliares na medular. Coração: um pequeno foco de necrose acentuada de fibras cardíacas. Intestino delgado: linfócitos com cromatina condensada nas camadas epitelial e própria. Baço: congestão +.
27.389 Ovino Sud Mennucci, SP	- Animal em pasto de estrela-africana (<i>Brachiaria</i>)	-	-	- Fígado: hepatócitos tumefeitos +, com citoplasma mais claro e granular, tornando as limitações intercelulares mais evidentes; infiltrado inflamatório misto (PMN e linfócitos) disperso no parênquima +, principalmente ao redor dos EP ++, megalocitose (+).

Lesão: (+) discreta; + leve; +(+) leve a moderada; ++ moderada; ++ (+) moderada a grave; +++ grave; PMN= polimorfonuclear (es); DB= ducto (s) biliar (es); VB= vesícula biliar ; EP= espaço (s)-porta; PP= periportal; CL= centro-lobular; FC= frequência cardíaca; FR= frequência respiratória; MR= movimento(s) ruminal (is); S/A= sem alteração.

Quadro 16 - Achados anátomo-patológicos e histórico de ovinos mantidos em pastos de *Brachiaria*, SAP (1976-2007). (Continuação).

Dados do animal Registros SAP e nº de necropsia, identificação e procedência	Histórico	Aspectos clínicos	Achados de necropsia	Achados histopatológicos
27.413 Ovino, fêmea Silva Jardim, RJ	-	- Fotossensibilização	- Biópsia hepática	- Fígado: degeneração de hepatócitos +
27.414 Ovino, fêmea Silva Jardim, RJ	-	- Fotossensibilização	- Biópsia hepática	- Fígado: degeneração e tumefação de hepatócitos +
29.297 Fc 193 Ovino, fêmea, 2 anos São Francisco, PA	- Intoxicação por cobre	- Apatia, anemia, icterícia, urina avermelhada	- Rins: escuros; - Bexiga: urina avermelhada; - Mucosas e tecido subcutâneo ictericos	- Fígado: bilestase, “foam cells” fagocitando pigmentos amarelados, megalocitose, células bi e trinucleadas, necrose individual de hepatócitos, vacuolização até lise de hepatócitos, proliferação de DB, presença de corpúsculo de Councilman. - Fígado e rins: presença de cristais +++
29.628 Ficha 236/03 Ovino, 3 meses Garanhus, PE	-	- Fotossensibilização e broncopneumonia	-	- Fígado: presença de cristais nos DB +
30.840 Ovino	-	-	-	- Fígado: vacuolização + de hepatócitos
31.112 Ovino	Biópsia	SA	SA	- Fígado: necrose incipiente de hepatócitos e áreas com hepatócitos com citoplasma claro

* Lesão: (+) discreta; + leve; +(+) leve a moderada; ++ moderada; ++ (+) moderada a grave; +++ grave; PMN= polimorfonuclear (es); DB= ducto (s) biliar (es); VB= vesícula biliar ; EP= espaço (s)-porta; PP= periportal; CL= centro-lobular; FC= frequência cardíaca; FR= frequência respiratória; MR= movimento(s) ruminal (is); S/A= sem alteração.

Quadro 17 - Achados anátomo-patológicos e histórico de bubalinos mantidos em pastos de *Brachiaria*, SAP (1976-2007).

Dados do animal Registros SAP e nº de necropsia, identificação e procedência	Histórico	Aspectos clínicos	Achados de necropsia	Achados histopatológicos
- SAP 23.058 - Bubalino, 4456, fêmea, adulta. - Campo Experimental de Zootecnia da UEPAE situado no Distrito Agropecuário da SUFRAMA, km 54 da BR 174, Manaus-AM.	- Do total de 43 búfalos, 25 tinham sido afetados por uma doença de causa obscura, que resultou na morte de 9 animais e na eutanásia de 1 deles para estudo. - A doença vinha sendo observada desde o primeiro semestre de 1980, caracterizada por anorexia, emagrecimento progressivo, vermelhidão da pele, sobretudo nas regiões axilar e da virilha e na base das orelhas, com desprendimento em placas destas áreas; urina de coloração amarelo-alaranjada a castanho-avermelhada, fezes ressequidas ou diarréicas. Nos casos de morte, a evolução, na maioria dos casos, foi de 1 a 3 meses e nos casos de recuperação, ocorre lentamente (meses). - Pasto de <i>B. humidicola</i> em abundância.	- Um animal que apresentava-se magro, com anorexia, diarreia e a pele avermelhada na virilha foi eutanasiado. - Esclera de coloração cinza-amarelada, mucosas oral e vaginal + amareladas, áreas na parte inferior da barbeta, axilas e virilhas alopecicas, com escamas e + avermelhadas; 38,5 °C, FC 48, FR 16, rumem sem movimentos, somente com ocasionais ruídos metálicos. Micções frequentes e urina bastante amarelada. - Foram feitos exames de sangue em 5 búfalos (uma no auge da doença que já havia adoecido nos dois anos anteriores, outra que já havia adoecido no ano anterior e as outras três que serviram como controle). Os valores de TGO, TGP, bilirrubina direta e total no animal doente foram bastante elevados	- Icterícia +++ no tecido subcutâneo, cavidades torácica e abdominal; - Fígado de coloração ocre, com + desenho esbranquiçado ao corte e de consistência aumentada+; vesícula biliar cheia de bile bem fluida, de cor amarelo claro. - Extensas hemorragias no endocárdio do ventrículo esquerdo. Rumem com grande quantidade de líquido de cor cinza, praticamente sem sólidos. Conteúdo intestinal líquido e esverdeado.	- Fígado: perda da organização trabecular homogênea característica, hepatócitos tumefeitos + a +++, núcleos hipercromáticos e nucléolos bem evidentes. Numerosas áreas de distribuição irregular com “foam cells”. Células com grandes vacúolos, com reação positiva pelo Sudam III. Nos EP e partindo deles, por entre os lóbulos hepáticos, há proliferação ++ de células epiteliais dos DB ++ e fibroblastos +
- 23.313 - Bubalino, - CPATU, Belém, PA	-	-	-	- Fígado: numerosos focos de hepatócitos tumefeitos, com citoplasma mais claro e núcleo picnótico. Rim: esferas eosinofílicas na luz
29.294 Fc 187 Bubalino, fêmea, 6 meses Ipixuna, PA	-	- Incoordenação motora congênita	-	- Fígado: focos de “foam cells” ++
30.423 Fc 342 Bubalino, fêmea, 2 anos	- Suspeita de deficiência de fósforo	- Eutanasiado (lesões ósseas)	- Fígado: áreas amareladas na superfície capsular e no parênquima, lobulação evidente	Fígado: focos de “foam cells” +++, hepatócitos frouxos

* Lesão: (+) discreta; + leve; +(+) leve a moderada; ++ moderada; ++ (+) moderada a grave; +++ grave; PMN= polimorfonuclear (es); DB= ducto (s) biliar (es); VB= vesícula biliar ; EP= espaço (s)-porta; PP= periportal; CL= centro-lobular; FC= frequência cardíaca; FR= frequência respiratória; MR= movimento(s) ruminal (is); S/A= sem alteração.

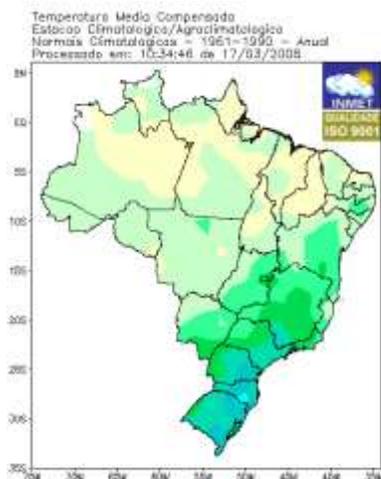
Quadro 18 - Achados anátomo-patológicos e histórico de equinos mantidos em pastos de *Brachiaria*, SAP (1976-2007).

Números de registros SAP, necropsia	Identificação do animal	Histórico	Achados de necropsia	Achados histopatológicos
29.603 e 29.631* Fc 244	- Equino, fêmea, 7 anos - Faz. Sidergil, Castanhal, PA	- De um total de 30 animais, 10 apresentaram a doença (1999-2000); após uma evolução de 15 dias, este animal foi eutanasiado	- Fígado com desenho de arborização esbranquiçada	- Fígado: tumefação +, vacuolização +(+) , necrose +(+) e lise de hepatócitos, megalocitose ++, hepatócitos bi e trinucleados +, anisocariose +(+) , retenção biliar ++, fibrose +(+)
29.630 Fc 142	- Equino, fêmea, 2 anos - Faz. Sidergil, Castanhal, PA	- De um total de 30 animais, 10 apresentaram a doença (1999-2000); após evolução crônica, este animal morreu de doença intercorrente	- Carcaça amarelada +; - Fígado esverdeado com desenho de arborização esbranquiçada	- Fígado: tumefação ++, vacuolização +, necrose individual (+), megalocitose +, hepatócitos bi e trinucleados +++, anisocariose +, retenção biliar +, proliferação de DB (+), fibrose (+)
29.662 Fc 251	- Equino, fêmea, 12 anos - Mosqueteiro, PA	- De 6 animais, 1 apresentou FTS (2003), após evolução crônica, o animal foi eutanasiado	- Fígado moderadamente endurecido	- Fígado: tumefação +, megalocitose (+), retenção biliar ++, proliferação de DB +, fibrose portal +
30.107 Fc 279	- Equino, fêmea, 10 anos - Faz. Santa Terezinha, Castanhal, PA	- Três entre 10 animais adoeceram (2004); após um período superior a um ano, um deles foi eutanasiado	- Carcaça amarelada +; - Fígado moderadamente endurecido	- Fígado: tumefação +(+) , necrose individual (+), megalocitose +(+) , retenção biliar, proliferação de DB, fibrose
30.451 Fc 350	- Equino, macho, idoso - Centro da cidade, Castanhal, PA	- Em 2005, um animal foi observado nas ruas de Castanhal apresentando FTS; após evolução crônica, foi eutanasiado	- Carcaça amarelada ++; - Fígado com manchas um pouco mais claras	- Fígado: tumefação, vacuolização, necrose, megalocitose, hepatócitos bi e trinucleados, anisocariose, retenção biliar +, focos de esteatose +
30.490 Fc: 357	- Equino, macho, 2 anos - São Francisco do Pará, PA	- De 5 animais, 1 apresentou FTS; com evolução de 15 dias, foi eutanasiado (2005)	- Carcaça amarelada +; - Fígado com superfície de corte levemente esverdeada	- Fígado: tumefação ++, vacuolização (+), necrose e lise de hepatócitos +, megalocitose (+), hepatócitos bi e trinucleados +(+) , anisocariose +, retenção biliar +, proliferação de DB (+)
30.491 Fc 358	- Equino, fêmea, 2 anos - Castanhal, PA	- De um total de 11 animais, 9 apresentaram FTS e 5 morreram; um deles, foi eutanasiado com 20 dias de evolução da doença	- Carcaça amarelada +; - Fígado com consistência levemente aumentada e superfície de corte esverdeada	- Fígado: tumefação +++, necrose +, megalocitose +, hepatócitos bi e trinucleados +, retenção biliar +++, fibrose +, “foam cells” +

* Lesão: (+) discreta; + leve; +(+) leve a moderada; ++ moderada; ++ (+) moderada a grave; +++ grave; PMN= polimorfonuclear (es); DB= ducto (s) biliar (es); VB= vesícula biliar ; EP= espaço (s)-porta; PP= periportal; CL= centro-lobular; FC= frequência cardíaca; FR= frequência respiratória; MR= movimento(s) ruminal (is); S/A= sem alteração.** Os casos de fotossensibilização SAP n°s 29603, 29.630, 29.662, 30.107, 30.451, 30.490, 30.491 fazem parte da publicação de Barbosa et al., 2006.

4.2.3. Dados meteorológicos – Brasil

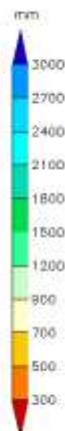
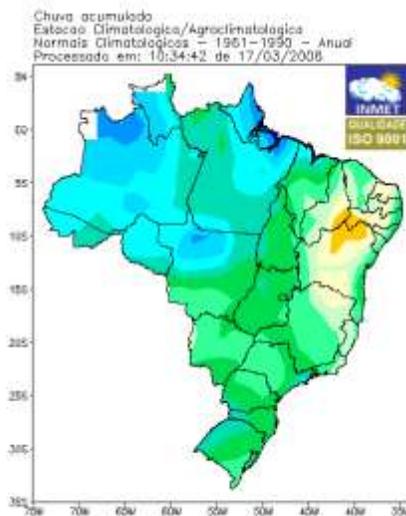
O território brasileiro é bem extenso e a diversidade de formas de relevo, altitude e dinâmica das correntes e massas de ar, possibilitam uma grande variação de climas no Brasil. Atravessado na região norte pela Linha do Equador e ao sul pelo Trópico de Capricórnio, o Brasil está situado, na maior parte do território, nas zonas de latitudes baixas, chamadas de zona intertropical, nas quais prevalecem os climas quentes e úmidos, com temperaturas médias em torno de 20 °C. No entanto há grandes variações de médias de temperatura e umidade (Figuras 53a, b, c) de acordo com a região (ANEXO C).



(a)



(b)



(c)

Figuras 53a, b, c. Dados Meteorológicos, Brasil. (a) Temperatura média; (b) Umidade relativa do ar, média; (c) Precipitação média.

4.3. Intoxicação por *Pithomyces chartarum*

Nos Açores, um dos principais setores leiteiros de Portugal, são comuns os relatos de doenças fotossensibilizantes e, com frequência, são observadas sequelas da doença na prática clínica e na inspeção sanitária no matadouro, o que resulta em prejuízos significativos tanto em função da rejeição de fígados para consumo, como pela drástica redução na produção de leite. Segundo associações agrícolas, somente em São Miguel, a maior ilha do arquipélago, a doença resultou em uma diminuição na produção diária de 118 mil litros de leite, com um prejuízo de 28.500 euros por dia para os lavradores com animais afetados; na ilha Terceira, a produção foi reduzida em cerca de 74 mil litros de leite por dia, o que corresponde a um prejuízo de cerca de 18 mil euros.

Em reportagens locais estimou-se que os prejuízos diários aos produtores giram em torno dos 46 mil euros, em função de uma queda de 70 a 80 % da produção de leite (disponível em <http://www.agroportal.pt/>. Acesso em 05.11.04).

No entanto, durante o período de estudo na região, poucos foram os casos de fotossensibilização observados a campo, em função: 1) da dificuldade de contato com os veterinários das associações agrícolas, que foram previamente contactados e comprometeram-se a atuar como colaboradores do estudo, porém não o fizeram de maneira satisfatória; 2) da não comunicação dos casos pelos proprietários rurais, que por terem conhecimento da doença, logo que ela inicia, já utilizam sais de zinco, recomendado como principal método profilático pelo “Programa de Controle do Eczema Facial dos Bovinos”, do Serviço de Desenvolvimento Agrário de São Miguel. Devido a eficiência deste programa, como método profilático, há cada vez menor número de surtos e de chamadas para atendimento dos veterinários para o auxílio local; 3) do envio de animais doentes ao matadouro. Em função da existência do programa do Governo Regional, que pela sua política de subsídios estimula o abate de bovinos enfermos, os proprietários não recorrem a terapias ou a outras medidas que impliquem em gastos financeiros e optam pelo abate (mesmo que o animal não seja aprovado pela inspeção veterinária oficial). Por isso, o acompanhamento dos animais no matadouro foi muito importante para a realização do estudo epidemiológico e clínico-patológico da doença.

4.3.1. Casos de fotossensibilização por *P. chartarum* observados a campo

Foram observados três casos isolados de fotossensibilização durante o ano de 2007, que ocorreram em propriedades rurais na ilha de São Miguel, Açores, Portugal.

- Local: Arrifes, São Miguel (Figuras 54a, b, c, d). Data: 25 de Maio de 2007. Histórico: De um rebanho de 80 animais, apenas uma vaca adulta apresentou sinais leves de fotossensibilização. Ao exame clínico, além das lesões cutâneas, a única alteração observada foi icterícia discreta. Recomendou-se a utilização de zinco e a retirada do animal do sol. Fez-se o acompanhamento por algumas semanas. O animal recuperou-se completamente. A contagem de esporos foi negativa.



(a)



(b)



(c)

Figuras 54a, b, c. Suspeita de fotossensibilização por *P. chartarum* em bovino. (a) Arrifes, São Miguel; (b) pastagem apresentava-se verde, porém um pouco seca; (c) animal com lesões leves de fotossensibilização no dorso.

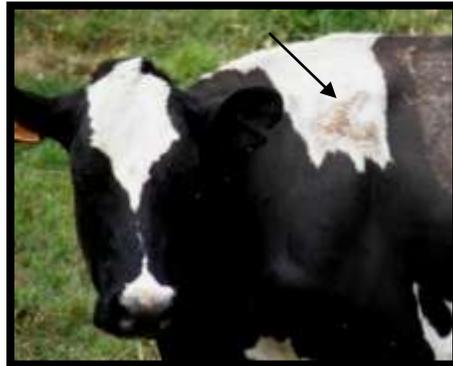
- Local: Lagoa Seca, Furnas, São Miguel (Figuras 55a, b, c). Data: 23 de Agosto de 2007. Histórico: Uma novilha apresentou redução de 70 % na produção de leite e, dias após, pele avermelhada e queda de pelos nas áreas afetadas. Casos semelhantes ocorreram nos anos anteriores, sempre no mês de agosto. O uso do zinco havia sido interrompido acerca de 1 mês. O rebanho era composto de 87 animais e apenas 1 novilha apresentou sinais leves de fotossensibilização ao exame clínico. Fez-se as recomendações preconizadas. Houve recuperação completa do animal e nenhum outro caso foi observado. Amostras de pastagens apresentaram 70.000 esporos/g.



(a)



(b)



(c)

Figuras 55a, b, c. Fotossensibilização por *P. chartarum* em bovino. (a) Furnas, São Miguel - parte baixa da pastagem úmida e com material vegetal morto; (b) animal com lesões leves de fotossensibilização; (c) avermelhamento e alopecia na parte branca do dorso.

- Local: Curva Grande, Ponta Garça, São Miguel (Figuras 56a-j). Data: 29 de Setembro de 2007. Histórico: Os animais estavam em uma pastagem a cerca de 300m de altitude. De um rebanho de 80 animais, sinais de fotossensibilização foram verificados em 3 vacas e 1 vitelo. Os sinais clínicos começaram em 17/09/07. Foi observada diarreia, cólicas e procura por sombra. No dia 28/09/07 o proprietário notou agravamento dos sinais e o animal morreu no fim do dia. À necropsia, realizada no dia 29/09/07, verificaram-se icterícia, hepatomegalia, fígado amarelado, com fibrose nos bordos e com a cápsula de Glisson espessada, avermelhamento da mucosa da bexiga. Não foi coletado material para a histopatologia devido ao adiantado estado de autólise. As pastagens apresentaram altas contagens de esporos (555.000).



(a)



(b)

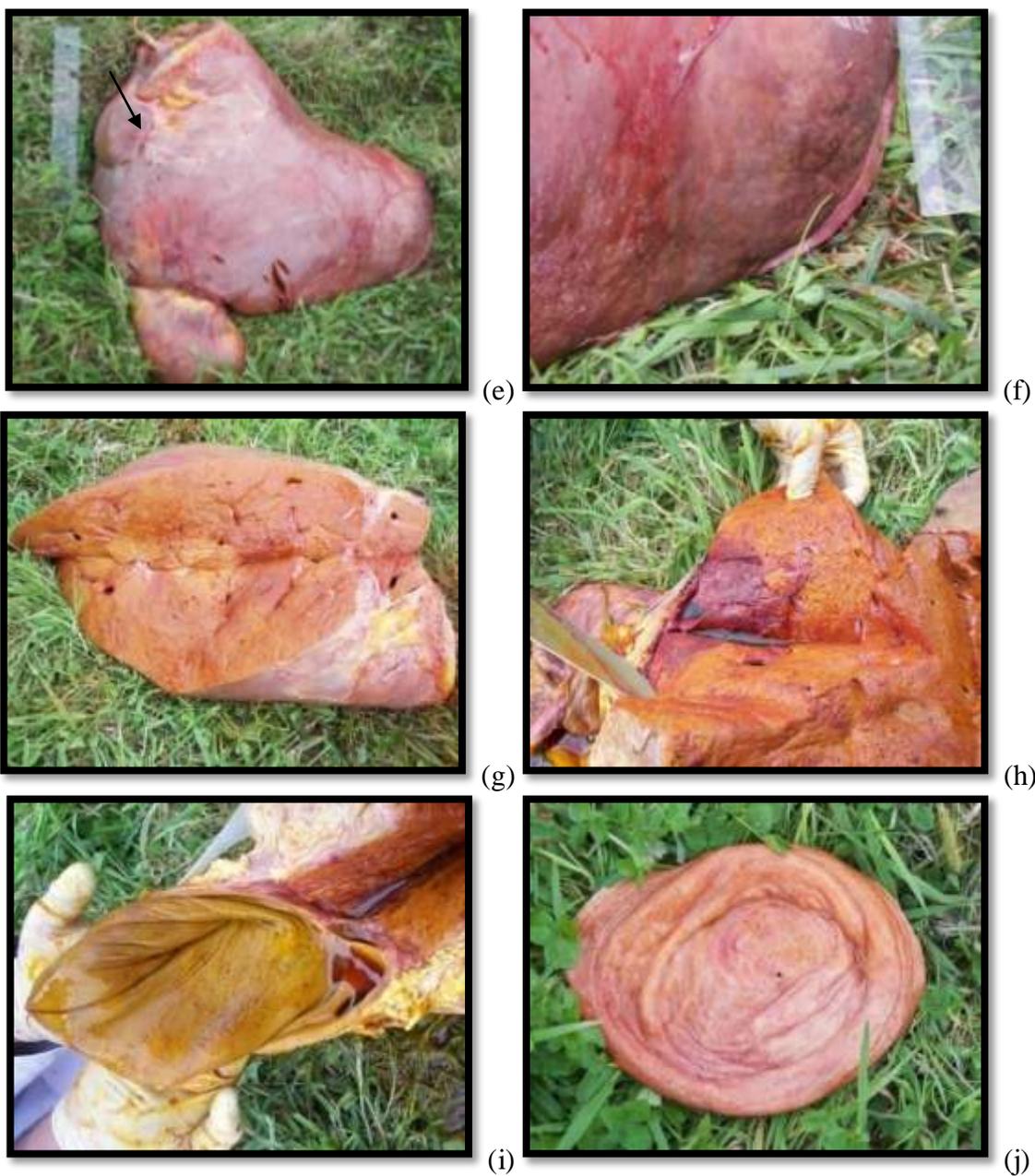


(c)



(d)

Figuras 56a- d. Fotossensibilização por *P. chartarum* (com alta contagem de esporos) em bovino, em Ponta Garça, São Miguel. (a) animal com alopecia e ulcerações cutâneas nas partes brancas. Achados de necropsia de um bovino com fotossensibilização por *P. chartarum*. (b) ao exame externo verificou-se pele da base dos tetos avermelhada e (c) mucosa vaginal icterícia; (d) à visão geral das cavidades abdominal e torácica, nota-se icterícia, fígado e vesícula biliar aumentados de volume.



Figuras 56 e-j. Achados de necropsia de um bovino com fotossensibilização por *P. chartarum*. (e) fígado com formato mais arredondado, com coloração mais clara e lobo acessório diminuído de tamanho e aderido (seta); (f) detalhe da borda do fígado, percebe-se uma área de fibrose e o aspecto irregular da superfície do órgão; (g) fígado ao corte, com coloração amarelada; (h) área avermelhada próxima à vesícula biliar, que apresentava (i) mucosa irregular e pontos avermelhados; (j) mucosa da bexiga levemente avermelhada.

4.3.2. Inquérito epidemiológico

Foram avaliados 20 inquéritos provenientes de diversas localidades da ilha de São Miguel (Figura 57).

Sobre os aspectos epidemiológicos constatou-se que já houve casos de fotossensibilização em todas as propriedades, na maioria das vezes, diagnosticadas ou identificadas como pitomicotoxicose. Nestas, a pastagem era constituída por *Lolium perrene* (“azevém”), *Trifolium repens* (“trevo”) e/ou *Holcus latanus* (“erva mole”). Quanto à sazonalidade, observou-se que em 65% das propriedades a doença não ocorria em todos os anos; a incidência era sempre maior no final do verão e início do outono (60%).

O início da doença manifestou-se sob certas condições, como de mudanças climáticas, relacionadas, principalmente, a alta umidade relativa do ar. Os sinais clínicos observados com maior frequência no início da doença foram lesões cutâneas (45%), queda de produtividade (40%), fotofobia e diarreia (35%), emagrecimento (30%) e alterações urinárias (disúria, poliúria, estrangúria, bilirrubinúria e/ou hemoglobínúria) (25%).

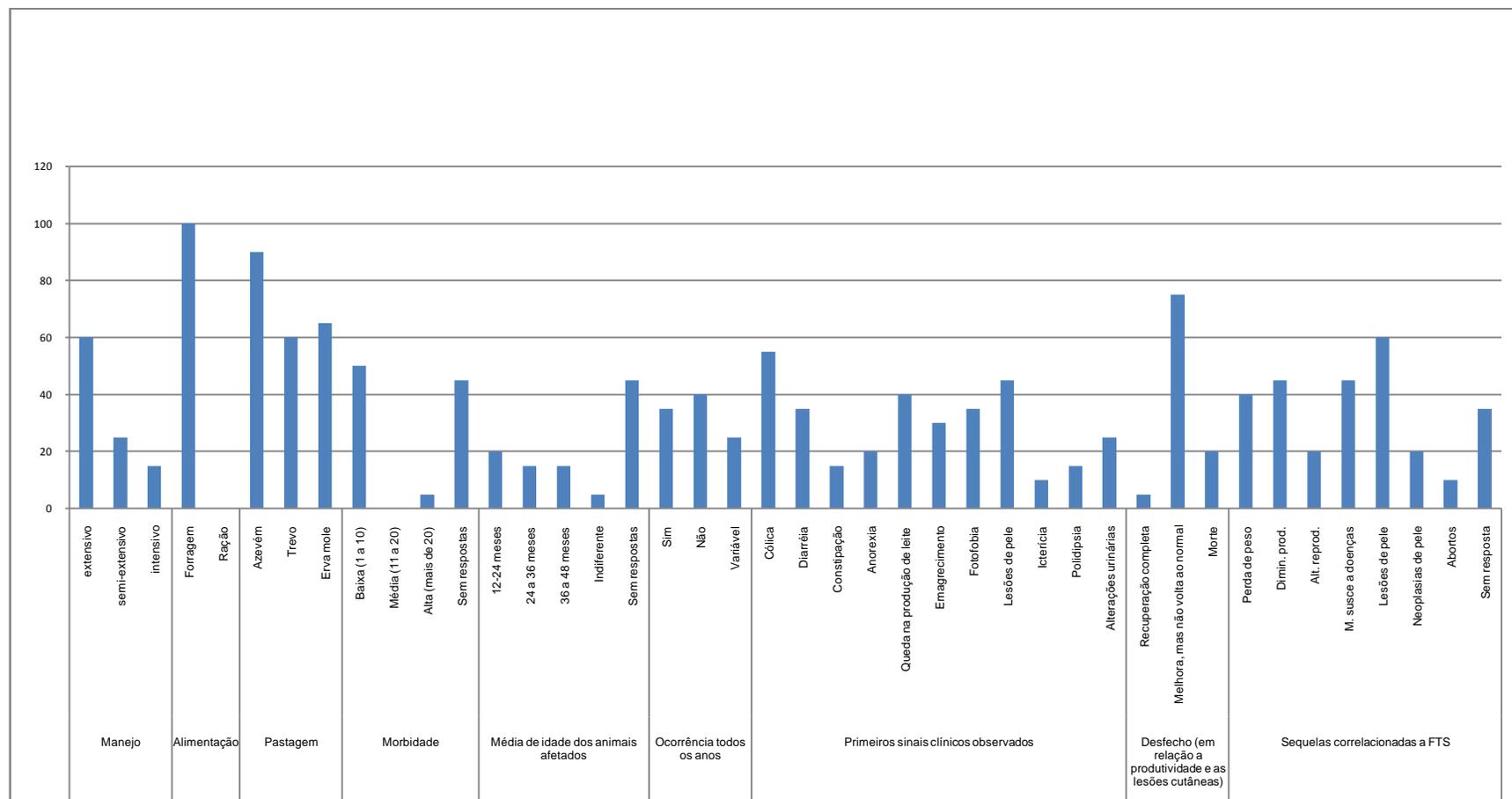


Figura 57. Gráfico representativo das respostas dos produtores ao inquérito epidemiológico com relação à pitomycotoxicose, Ilha de São Miguel, Açores, Portugal.

4.3.3. Estudo retrospectivo dos casos de fotossensibilidade na ilha de São Miguel

Nos anos de 2000 a 2007, no Matadouro Industrial da ilha de São Miguel (MISM), foram detectados, no exame *ante-mortem*, 132 animais com sinais clínicos de fotossensibilização (Figura 58), na maioria dos casos, associada à caquexia, o que resultou em rejeição de 100% destas carcaças. Os meses de maior incidência foram setembro, outubro e novembro, o que corresponde a 19,7, 33,3 e 17,4% dos casos no período em estudo, respectivamente (Figura 59). As vacas adultas constituíram o maior número de animais afetados; 16, 6% dos casos ocorreram em animais jovens (categorias LO e LA) (Figura 60).

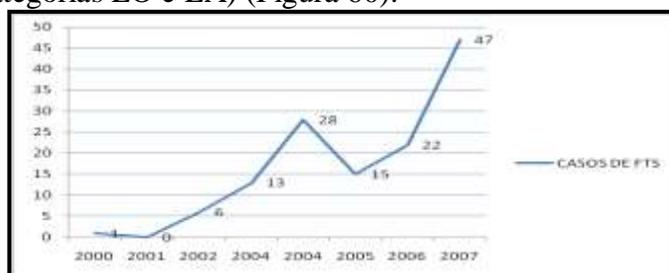


Figura 58. Gráfico dos casos de fotossensibilização registrados no MISM

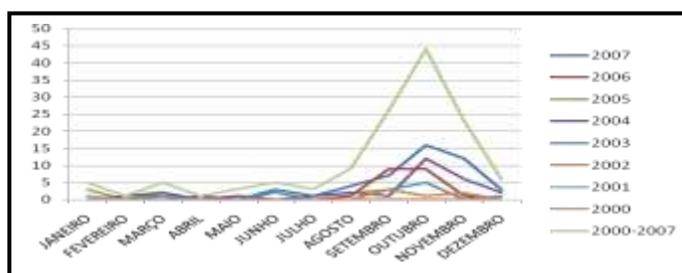


Figura 59. Gráfico da distribuição anual dos casos de fotossensibilização registrados no MISM

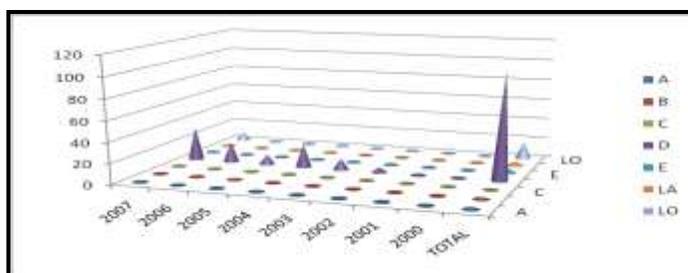


Figura 60. Gráfico da categoria¹⁵ dos animais com fotossensibilização abatidos no MISM

¹⁵ Categorias: A = novilho menor 24 meses; B = novilho maior 24 meses; C = macho castrado; D = fêmeas paridas; E = fêmeas não paridas; LA = menor 6 meses, com até 80 kg carcaça; LO = maior 6 meses, com até 80 kg carcaça

4.3.4. Mapeamento dos casos de fotossensibilização na ilha de São Miguel

O mapa da ocorrência da doença na região (Figura 61) foi feito com o auxílio do sistema de informação geográfica, disponibilizado pelo Serviço de Desenvolvimento Agrário da Ilha de São Miguel, Governo Regional, Açores, Portugal.

Foram utilizados para este estudo, dados de 125 bovinos com fotossensibilização recebidos para abate no MISM entre os anos de 2002-2007.

Observa-se que nas áreas do mapa correspondentes a Ponta Delgada (48 casos) e a Ribeira Grande (35 casos), houve maior incidência da doença.

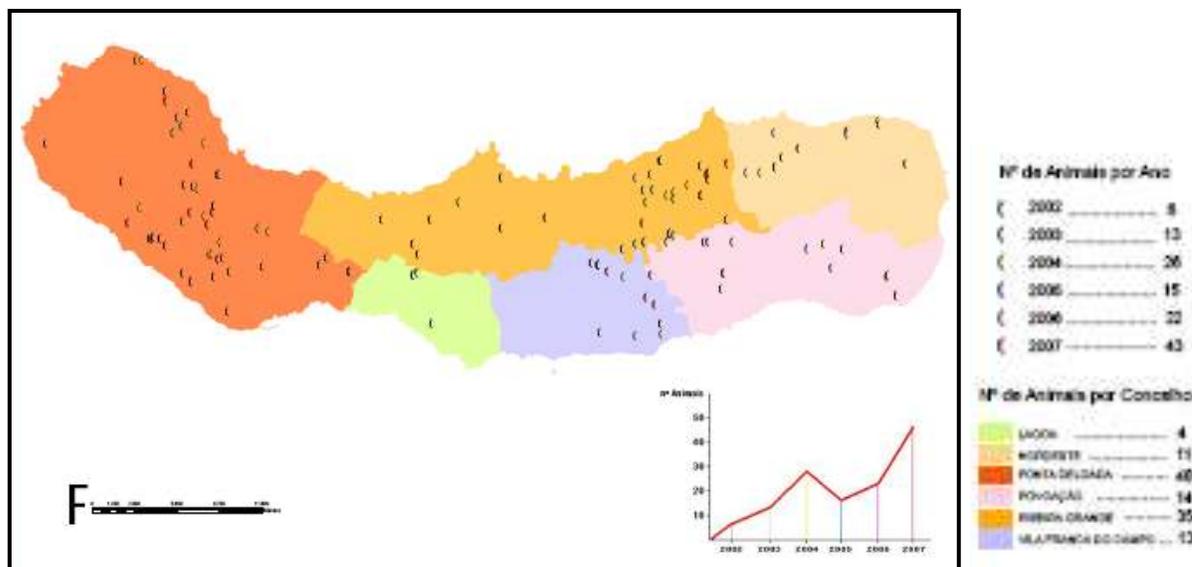


Figura 61. Mapeamento dos casos de fotossensibilização, no período de 2002-2007.

4.3.5. Monitoramento das lesões hepáticas compatíveis com às de pitomicototoxicose

Foram coletados, para o estudo das lesões histopatológicas, 164 fígados provenientes de animais com manifestações clínicas e/ou com lesões hepáticas compatíveis com doença fotossensibilizante.

No entanto, ao exame pormenorizado do órgão, percebeu-se, em muitos casos, alterações bastante diferentes daquelas descritas para a pitomicototoxicose. Assim, foram excluídos do estudo, por exemplo, os fígados com *Fasciola hepatica*, que foi verificada nos ductos biliares de muitos fígados previamente selecionados. Portanto, de 164 fígados, foram avaliados os aspectos macro e microscópicos de 17 fígados (Quadros 19 e 20); nove de animais com doença fotossensibilizante de evolução aguda a sub-aguda (Figuras 62 a 64) e oito de animais sem alterações clínicas perceptíveis.

Em geral, as alterações macroscópicas (Figuras 65 a 71) consistiam em fígados diminuídos de tamanho e com formato globoso; cápsula de Glisson espessa e esbranquiçada. Ao corte, percebia-se textura firme e coloração mais clara. Foram evidenciadas áreas com intensa fibrose e atrofia (em especial, no lobo esquerdo ou acessório e nas bordas), espessamento das vias biliares, além de nódulos de regeneração.

Em alguns casos, aparentemente, nos de evolução mais aguda, o fígado apresentava-se pesado, aumentado de volume, amarelado, com dilatação de vasos sanguíneos (parênquima) e linfáticos (sub-capsulares), lobulação evidente e com a superfície de corte de textura firme; a

vesícula biliar encontrava-se dilatada e espessada, com mucosa avermelhada e edemaciada. Mesmo nos casos com lesões mais leves, graus de fibrose variados foram observados, especialmente nas bordas.



Figuras 62a, b, c, d. Lesões de fotossensibilização em bovino (EF 92), MISM. (a) pele com áreas ulceradas, restritas às partes de pelagem clara; (b) plano nasal com pequenas erosões e crostas; (c) perda de parte do epitélio na região da vulva, edema e icterícia; (d) úbere e tetos com áreas de espessamento e hiperpigmentação da pele.





(c)



(d)

Figuras 63a, b, c, d. Lesões de fotossensibilização em bovino (EF 151), MISM. (a,b) Diversas partes do corpo ulceradas e com desprendimento da epiderme; (c) na parte branca da face, nota-se lesões circunscritas e um leve avermelhamento; (d) detalhe, mostando alopecia e crostas.



(a)



(b)



(c)



(d)

Figuras 64a, b, c, d. Lesões de fotossensibilização em bovino (EF 164), MISM. (a) Animal magro, com dorso arqueado, cabeça baixa; (b) opacidade da córnea e lacrimajamento; (c) úbere intensamente avermelhado com áreas ulceradas e descamadas; (d) parte branca, próximo a coroa do casco hiperêmica.

Quadro 19. Dados de identificação dos animais com fotossensibilização ou com lesões sugestivas de pitomicotxicose.

Nº ESTUDO	Nº BRINCO	EXPLORAÇÃO/ ORIGEM OU CRIAÇÃO	DATA NASCIMENTO	DATA ABATE	IDADE (meses)	CATEGORIA	SEXO	PESO	EXAME ANTE MORTEM
EF 9	PT 92470654	Ponta Delgada	17/07/2000	18/07/2007	84	D	F	269	S/A
EF 49	PT 31206778	Ribeira Grande	31/10/1994	30/07/2007	152	D	F	239	S/A
EF 64	PT 92651808	Ponta Delgada	11/12/2003	08/08/2007	43	D	F	210	FTS, caquexia
EF 66	PT 92659698	Ponta Delgada	08/02/2004	08/08/2007	42	D	F	255	FTS aguda
EF 77	PT 92550591	Ponta Delgada	26/12/2002	13/08/2007	55	D	F	215	FTS leve
EF 92	PT 292511235	Ponta Delgada	22/09/2001	20/08/2007	70	D	F	271	R.V., FTS aguda
EF 105	PT I 283109	Ponta Delgada	28/01/1997	27/08/2007	126	D	F	326	S/A
EF 108	PT I 342147	Nordeste	02/04/1998	29/08/2007	112	D	F	372	FTS
EF 112	PT 292614757	Nordeste	21/12/2003	29/08/2007	44	D	F	250	A.U., FTS
EF 113	PT 492563658	Ponta Delgada	21/06/2002	03/09/2007	62	D	F	216	S/A
EF 127	PT 092724921	Ribeira Grande	19/03/2005	17/09/2007	29	D	F	214	S/A
EF 132	PT 392657893	Lagoa	28/04/2004	17/09/2007	40	D	F	196	S/A
EF 141	PT 92434755	Ribeira Grande	01/07/2001	24/09/2007	74	D	F	238	R.V., caquexia
EF 151	PT 292575058	Ponta Delgada	28/10/2002	02/10/2007	59	D	F	191	A.U., R.V. FTS aguda, caquexia
EF 152	PT 892769072	Ribeira Grande	01/04/2006	02/10/2007	18	A	M	81	A.U., FTS
EF 156	PT 92565571	Vila Franca do Campo	12/01/2003	08/10/2007	56	D	F	258	S/A
EF 157	PT 92568940	Ribeira Grande	09/04/2002	08/10/2007	65	D	F	240	S/A
EF 164	PT 92569901	Nordeste	19/03/2002	15/10/2007	66	D	F	191	A.U., R.V., FTS aguda, caquexia

*S/A= sem alteração; FTS= fotossensibilização; R.V.= rejeitado em vida; A.U.= abate de urgência; D= fêmeas paridas; F= fêmea; M= macho

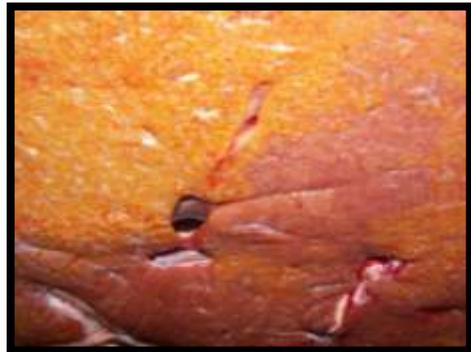
Quadro 20. Aspecto macroscópico dos fígados de animais com fotossensibilização ou com lesões sugestivas de pitomicotxicose.

Nº de estudo	Órgão	Lobo acessório	Forma	Cor	Textura	Cápsula de Glisson	Parênquima	Bordos	Lobo acessório	Parede	Presença de bile	Nódulo de regeneração	Observações
Tamanho		Aspectos Gerais				Fibrose			Ducto Biliar				
EF 9	↓++ / 47 cm	N	GL++	N	F++(+)	ES++(+), B++	++	+++	-	-	++	-	-
EF 49	↓++ / 48 cm	↓+(+)	GL+(+)	N	F+	N	++	++(+)	++	ES +(+)	+(+)	(+)	-
EF 64	↓+(+) / 50 cm	↓+++	GL++	N	F++	ES++, B++	++	++	++	ES +++	++	-	ABC++
EF 66	↓(+)/ 57 cm	N	GL+++	A++	M++	N	-	+(+)	-	-	-	-	VB↑, CONG+
EF 77	↓+(+) / 47 cm	↓+++	GL++	B-A++	F+++	B-A++	+++	+++	+++	-	-	-	VB AV +++
EF 92	↓+ / 51 cm	NO	GL+++	B-A++	F+++	ES++, B+++	++	+++	NO	-	-	-	VB AV +, VSG DIL, LOB EV +++
EF 105	↓++ / 43 cm	NO	GL+++	B-A+(+)	F++	B-A++(+)	+(+)	-	-	-	-	+++	-
EF 108	↓+ / 54 cm	↓+++	GL++	N	N, bordos F++	N	+	(+)	+++	-	-	-	VB AV +, VSG DIL
EF 112	↓+ / 55 cm	↓+(+)	GL++	B++	F+++	ES+, B+	++(+)	-	++	ES (+)	++	-	LINF ↑, LOB EV +
EF 113	↓+++ / 35 cm	↓+++	GL+++	B+	F+++	ES+	++(+)	++	+++	ES ++	-	-	LOB EV +
EF 127	↓+ / 57 cm	N	GL+(+)	N	F++	ES(+)	+(+)	-	(+)	ES +(+)	(+)	-	LOB EV +
EF 132	↓+ / 53 cm	N	N	N	F++	N	++	-	++	ES +(+)	-	-	-
EF 141	↓+(+) / 48 cm	↓+++	GL++	B++	F++	ES+,B+	++	++	+++	ES +(+)	-	-	VB ↑++, VSG EV., MUCOSA AV
EF 151	↓+(+) / 47 cm	↓++	GL++	B+	F++	B+	++	++	+++	-	-	-	LINF ↑, VB ES+++, MUCOSA AV
EF 152	↓++ / 45 cm	↓+(+)	N	B(+)	F+	B(+)	+(+)	+(+)	+	-	-	-	LINF ↑
EF 156	↓(+)/ 56 cm	↓++	N	N	F+++	N	++	-	(+)	-	-	-	MUCOSA AV
EF 164	↓+(+) / 54 cm	N	GL+(+)	A++	M++	B+(+)	-	-	-	-	-	-	BD. ARR. +(+), BEXIGA ES++

EF= número de estudo dos casos de pitomicotxicose; ↓= diminuído; ↑= aumentado; Intensidade das lesões : (+) = discreto; + = leve; ++ = moderado; +++ = acentuado; N= normal; GL= globoso; F= firme; M= friável; ES= espesso (o espessamento da cápsula de Glisson conferia uma coloração esbranquiçada a mesma e devia-se a intensa fibrose – que pôde ser vista ao exame microscópico); B= esbranquiçada; A= amarelada; AV= avermelhada; VB= vesícula biliar; V. LIN= vaso linfático; VSG= vaso sanguíneos; LOB. EV.= lobulação evidente; BD. ARR.= bordos arredondados; ABC= abscesso; NO= não observado (a cápsula estava completamente espessada e impediu a identificação do lobo acessório).



(a)



(b)

Figuras 65a, b. Aspecto macroscópico. Fígado. Bovino (EF 66). (a) Fígado de aspecto globoso e superfície amarelada; (b) ao corte, nota-se uma área avermelhada e desenho da lobulação pelo tecido conjuntivo entremeado.



(a)



(b)

Figuras 66a, b. Aspecto macroscópico. Fígado. Bovino (EF 164). (a) Fígado globoso, com superfície externa de coloração levemente esbranquiçada; (b) parênquima amarelado (à palpação era friável).

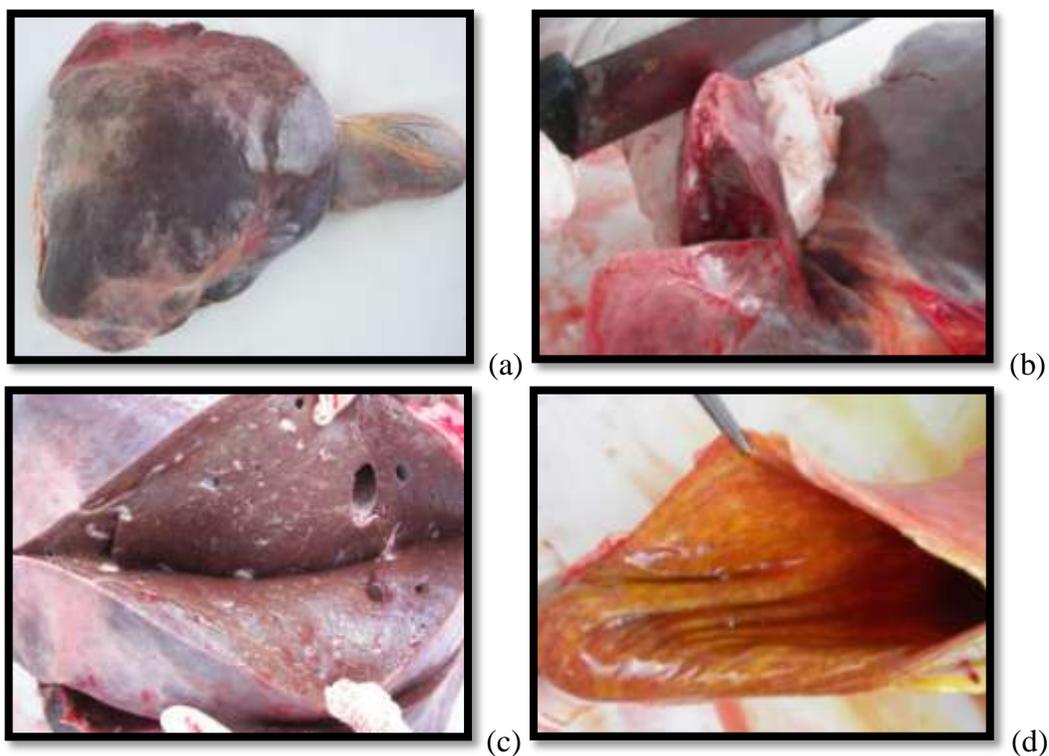


(a)



(b)

Figuras 67a, b. Aspecto macroscópico. Fígado. Bovino (EF 92). (a) Fígado diminuído de tamanho, globoso, com cápsula de Glisson branca-amarelada; (b) cápsula bastante espessada e parênquima irregular e amarelado.



Figuras 68a, b, c, d. Aspecto macroscópico. Fígado e vesícula biliar. Bovino (EF 141).
 (a) Fígado globoso, com áreas de intensa fibrose, resultando em focos de depressão e irregularidades da superfície; (b) ao corte, nota-se a intensa fibrose da borda; (c) parênquima firme ao corte, com feixes esbranquiçados de tecido conjuntivo e vasos dilatados; (d) mucosa da vesícula biliar com pequenos pontos/linhas avermelhados.

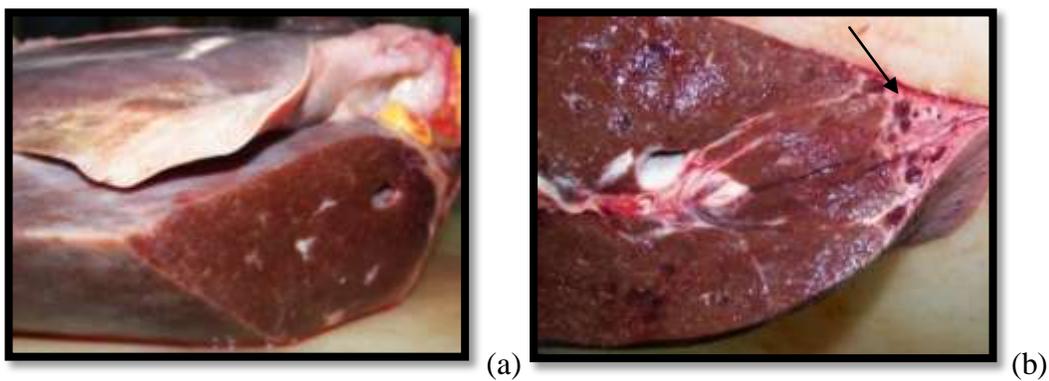
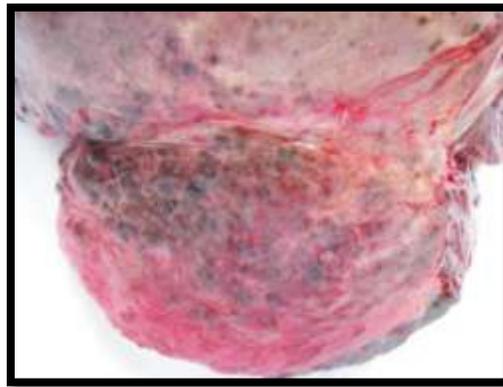


Figura 69a, b. Aspecto macroscópico. Fígado. Bovino (EF 49). (a) Fibrose de parênquima e lobo acessório diminuído de tamanho e completamente fibrosado; (b) fibrose da borda do fígado com “nódulos de regeneração” (seta) e coloração finamente amarelada.



(a)



(b)

Figura 70a, b. Aspecto macroscópico. Fígado. Bovino (EF 105). (a) Fígado globoso, com superfície externa espessada, esbranquiçada e com nódulos de regeneração; (b) detalhe da borda, com evidente fibrose e presença de numerosos nódulos de regeneração.



(a)



(b)



(c)



(d)

Figuras 71a, b, c, d. Aspecto macroscópico. Fígado. Bovino (EF 9). (a) Fibrose difusa em todo o parênquima com numerosos nódulos de regeneração; (b) cápsula espessa, se estendendo ao parênquima, com vasos sanguíneos dilatados e nódulos de regeneração em meio a fibrose, nota-se também a coloração finamente amarelada; (c) serosa da vesícula biliar com vasos bem evidentes; (d) ao corte, áreas avermelhadas na mucosa.

Ao exame microscópico (Figuras 72-84), verificaram-se lesões que caracterizavam-se por marcada fibrose interlobular, em especial no espaço-porta, acompanhada de hiperplasia células originárias de ductos biliares (formando ductos ou não). Observaram-se ainda, em muitos fígados, ilhas de hepatócitos, remanescentes ou em regeneração, extensas áreas de fibrose com ausência de hepatócitos, associada à proliferação de ductos biliares, que por vezes, era a alteração predominante nessas áreas. Havia acentuada proliferação de tecido muscular e/ou conjuntivo da média de vasos sanguíneos.

Em alguns casos, em meio ao tecido conjuntivo (frouxo ou já com deposição de colágeno maduro) observou-se proliferação de músculo liso, associada ou não a vasos arteriais hipertróficos. Em parte dos casos verificou-se ectasia de ductos biliares e linfáticos, bilestase, vacuolização de hepatócitos e infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear, em graus variados (Quadro 21).

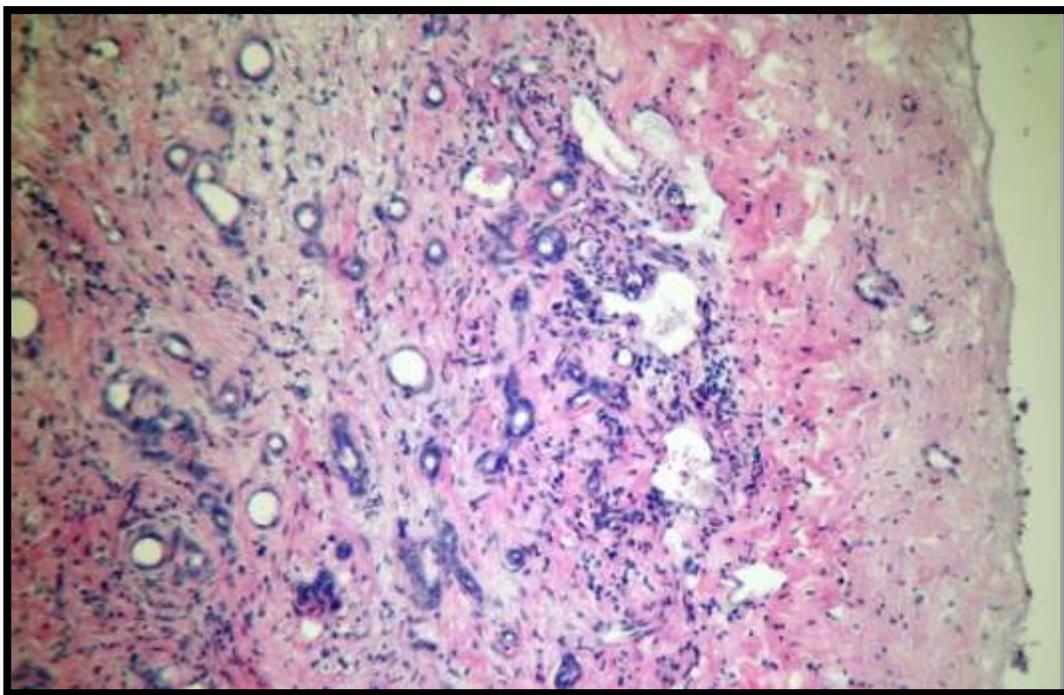


Figura 72. Cápsula de Glisson com acentuada fibrose e proliferação de ductos biliares. HE.
Ob.10 (2x). Bov. EF 92.

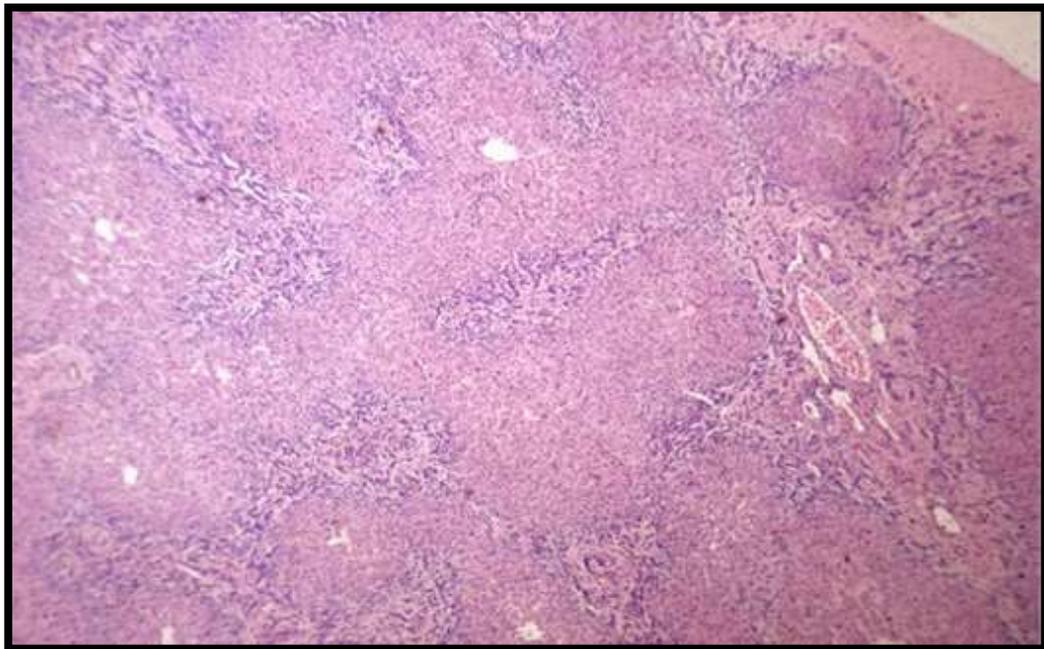


Figura 73. Distorção da arquitetura hepática pela marcada proliferação de tecido conjuntivo entre os lóbulos e na cápsula. Nota-se a formação de diversas “ilhas de hepatócitos”. HE. Ob. 4 (1,7x). Bov. EF 152.

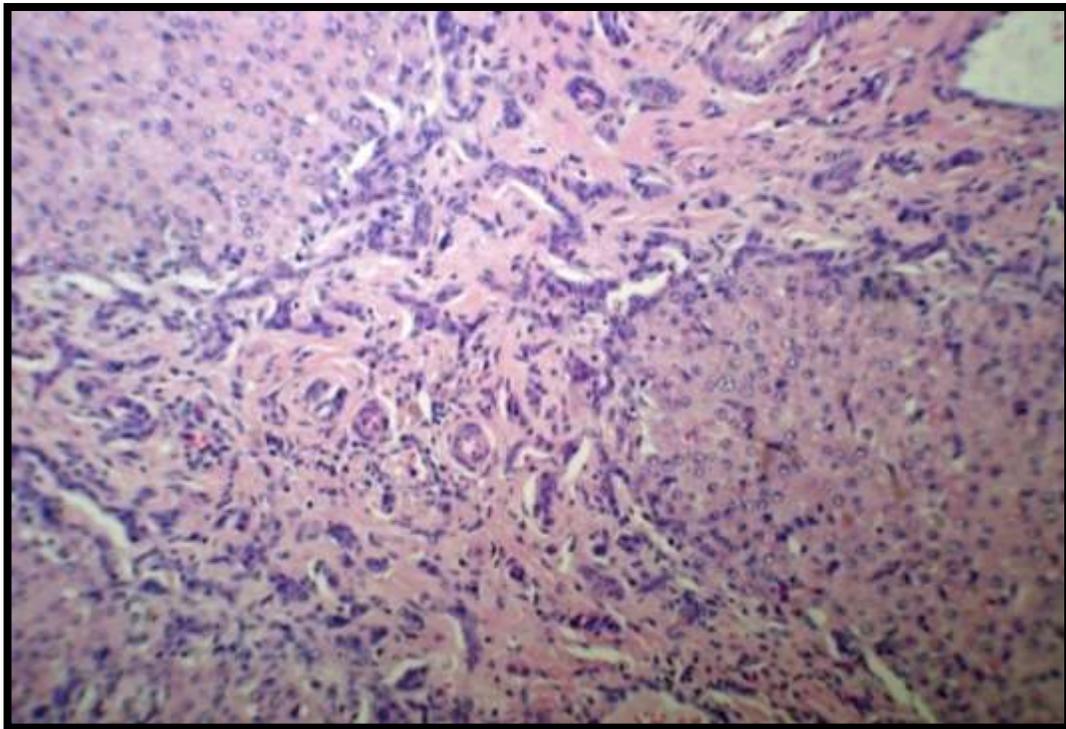


Figura 74. Intensa fibrose inter-lobular acompanhada de acentuada proliferação de células imaturas do epitélio biliar. HE. Ob. 16 (1,7x). Bov. EF 152.

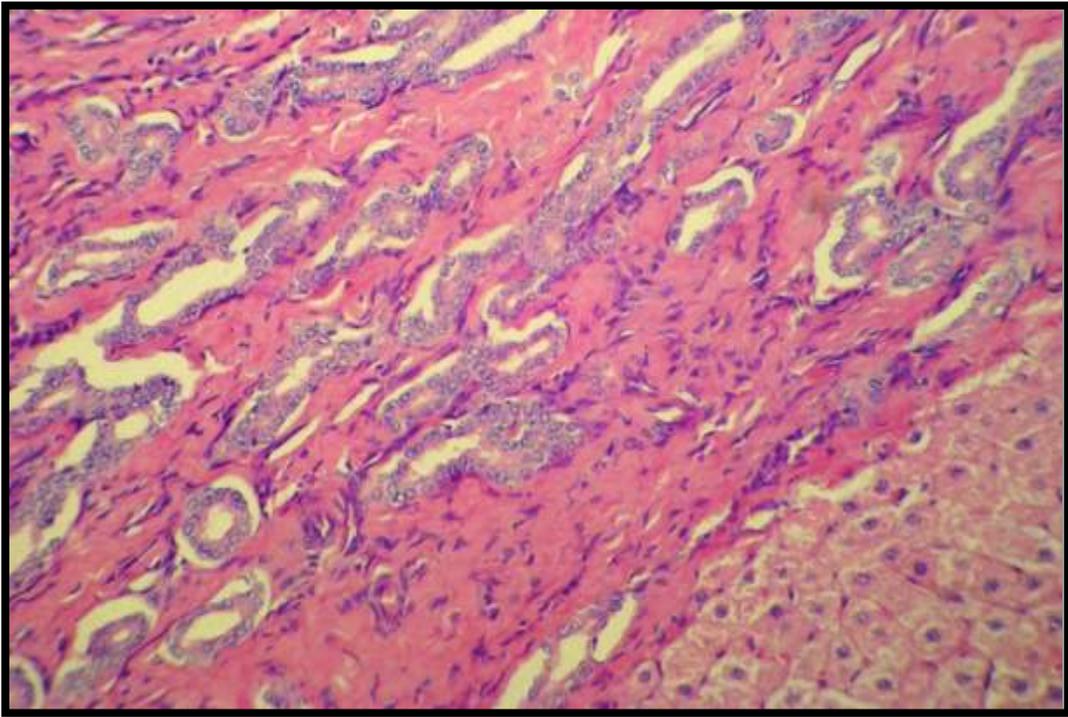


Figura 75. Marcada proliferação de tecido conjuntivo e de ductos biliares; hepatócitos com leve vacuolização. HE. Ob. 16 (2,4x). Bov. EF 108.

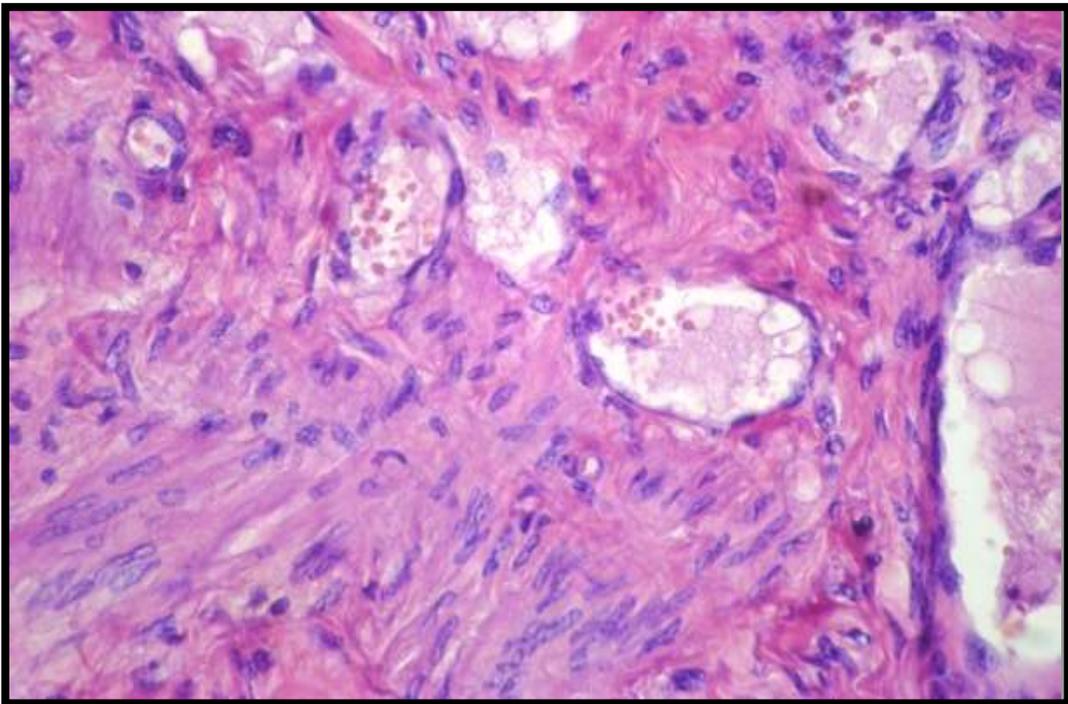


Figura 76. Proliferação de células musculares lisas. HE. Ob. 25 (2,8x). Bov. EF 127.

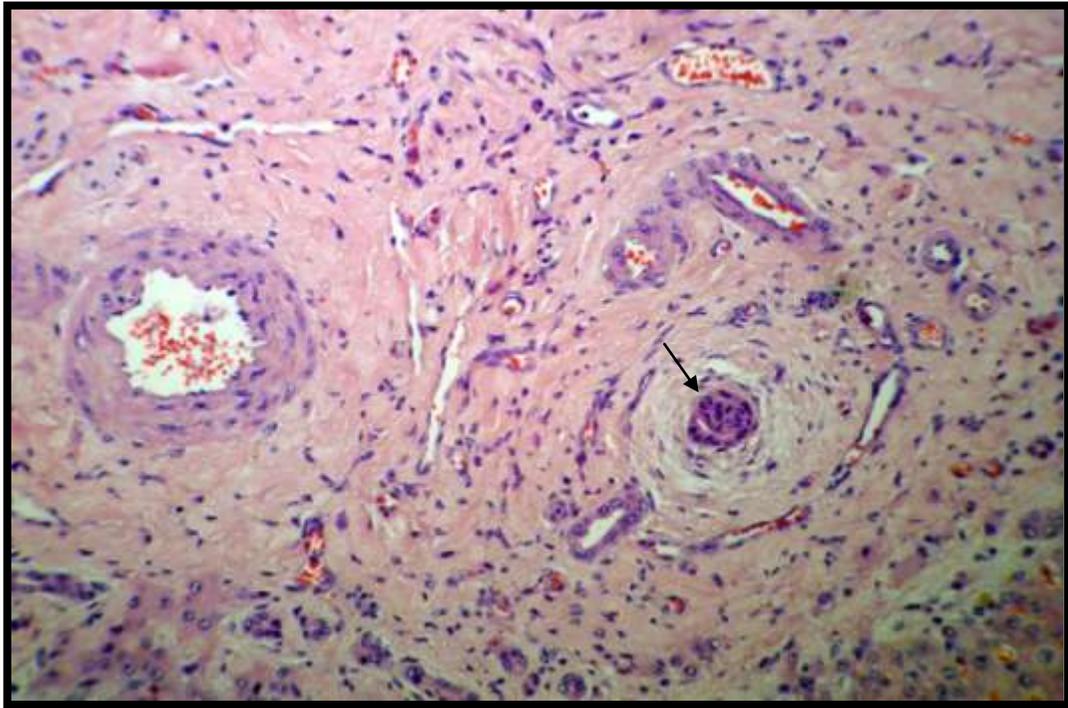


Figura 77. Hiperplasia da parede vascular e proliferação de células do epitélio biliar, com oclusão parcial da luz (seta), circundada por tecido fibroso edemaciado. HE. Ob. 16 (3,3x). Bov. EF 164.

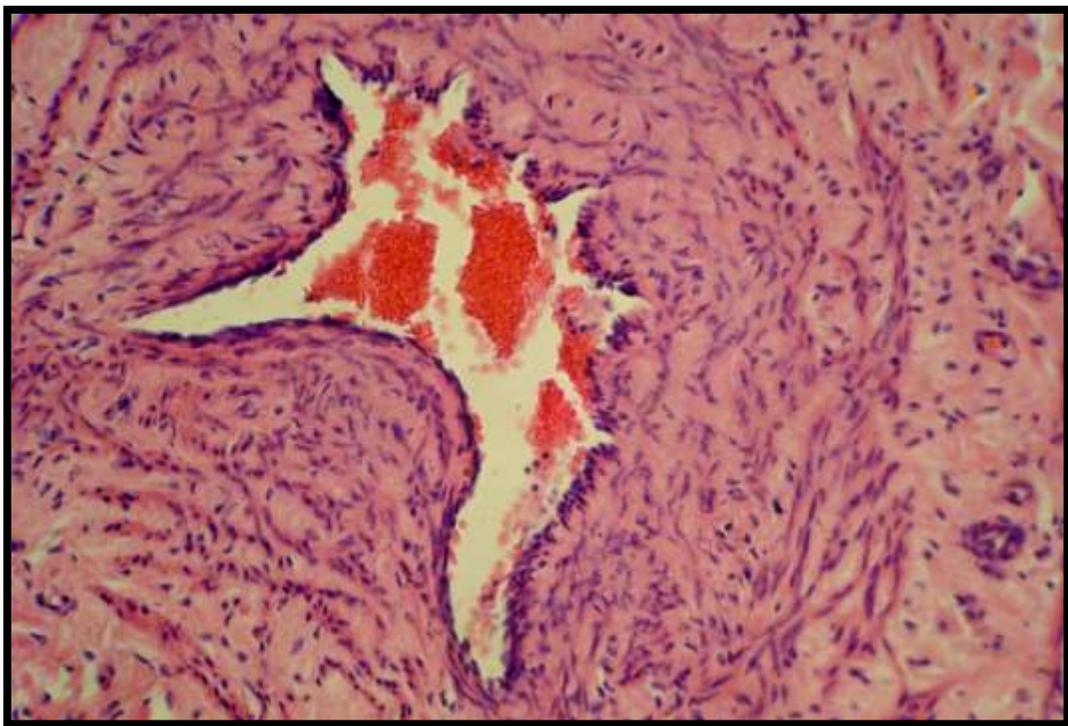
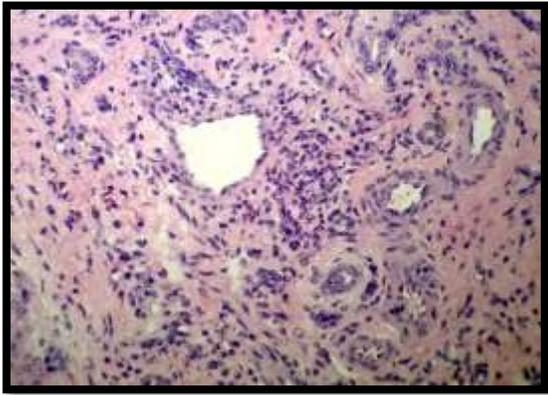
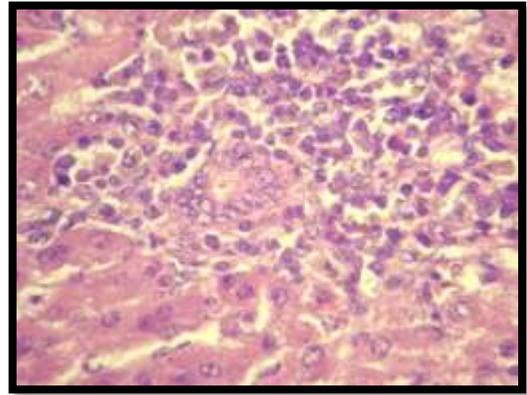


Figura 78. Espessamento da parede vascular pela proliferação de tecido conjuntivo e também de células musculares lisas. HE. Ob. 25 (2,4x). Bov. EF 108.

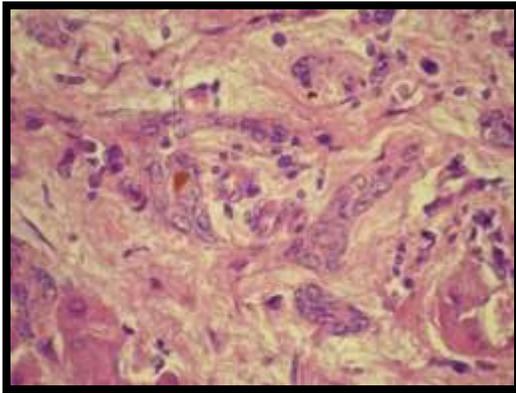


79

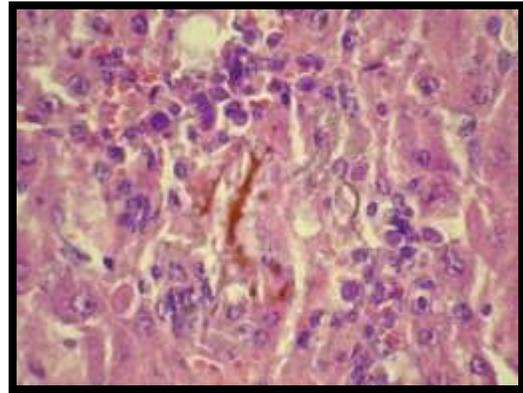


80

Figura 79. Presença de infiltrado inflamatório mononuclear em meio a fibrose. HE. Ob. 16 (2,4x). Bov. EF 151. **Figura 80.** Foco de infiltrado mononuclear em torno de ducto biliar. HE. Ob. 25 (4,3x). Bov. EF 92.

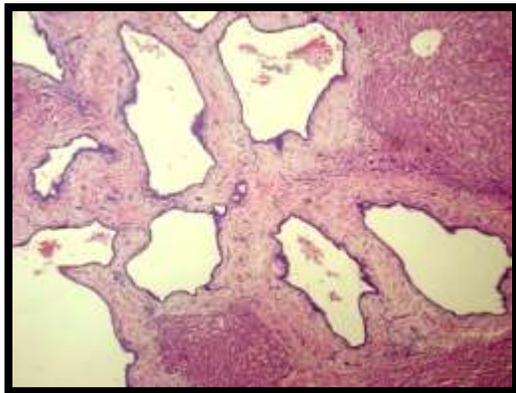


81

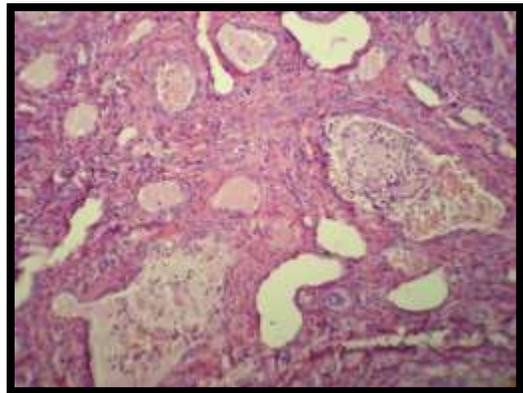


82

Figura 81. Discreta retenção biliar com proliferação de ductos biliares imaturos. HE. Ob. 25 (4,4x). Bov. EF 92. **Figura 82.** Trombo biliar acompanhado de infiltrado inflamatório. HE. Ob. 25 (4,7x). Bov. EF 92.



83



84

Figura 85. Área com marcada ectasia de ductos biliares proliferados, circundados por tecido conjuntivo frouxo, no qual há grupos de hepatócitos remanescentes (“pseudo-nódulo de regeneração). HE. Ob. 4 (2,4x) Bov. EF 108. **Figura 86.** Proliferação vascular e ectasia dos vasos sanguíneos. HE. Ob. 16 (1,7x). Bov. EF 127..

Quadro 21. Descrição das alterações histopatológicas dos fígados de bovinos com fotossensibilização e/ou lesões compatíveis com a pitomicotoxicose. (Continua).

Bov.	Achados histopatológicos
EF 9	Intensa fibrose peri-lobular com áreas de acentuada hiperplasia de ductos biliares (imaturos e maduros). Observaram-se grupos de hepatócitos envolvidos por tecido conjuntivo (“nódulo de regeneração”) frouxo, acompanhado por focos de infiltrado inflamatório compostos por células mononucleares e eosinófilos. Havia moderada vacuolização de hepatócitos. Vesícula biliar com epitélio levemente vacuolizado (citoplasma claro, núcleo achatado e periférico).
EF 49	Espaço-porta envolto por discreto infiltrado inflamatório, predominantemente mononuclear e leve fibrose; em algumas áreas, a fibrose estava acompanhada por moderada proliferação de ductos biliares ou circundava uma porção de tecido hepático remanente. Verificaram-se também ectasia de vasos sanguíneos e hipertrofia da média dos vasos.
EF64	Moderada fibrose portal com leve a moderada hiperplasia de ductos biliares. Em uma grande área havia extensa fibrose com marcada hiperplasia de células epiteliais de ductos biliares, proliferação e ectasia vascular. Observaram-se hiperplasia da média de arteríolas e alguns focos de infiltração linfocítica, além de discreta bilestase (grumos de bile).
EF 66	Vacuolização acentuada de hepatócitos, de distribuição irregular e leve congestão. Havia proliferação de tecido conjuntivo no espaço-porta acompanhada de hiperplasia de ductos biliares, dilatação de vasos sanguíneos e infiltrado inflamatório. Na cápsula de Glisson observou-se moderada fibrose.
EF 77	Moderada fibrose portal com leve hiperplasia de ductos biliares, numerosos “nódulos de regeneração” e moderada vacuolização.
EF92	Formação de numerosos “nódulos de regeneração”, com marcada hiperplasia de ductos biliares imaturos e maduros associada à extensa fibrose e inflamação mista variável (mononuclear, macrófágica e focos eosinofílicos). Verificaram-se proliferação vascular, ectasias de vasos sanguíneos e linfáticos, trombose, hiperplasia da média da arteríolas e de tecido muscular liso estromal. Em algumas áreas, havia discreta retenção biliar canalicular, focos de colangite mononuclear, vacuolização de hepatócitos na região centro-lobular e necrose individual de hepatócitos.
EF105	Moderadas fibrose portal e hiperplasia de ductos biliares, formação incipiente de “nódulos de regeneração”, tumefação, vacuolização e lise de hepatócitos. Observaram-se ainda leve megalocitose e moderado pleomorfismo de hepatócitos remanescentes. Em algumas áreas, a fibrose e a hiperplasia de ductos biliares era mais marcadas e desorganizavam o parênquima hepático. Em outras áreas, havia inflamação mista variável (mononuclear, macrófágica e focos eosinofílicos) associada à fibrose. Havia também proliferação vascular, ectasias de vasos sanguíneos e linfáticos, trombose, espessamento da parede dos vasos e de tecido muscular liso estromal, hemorragia e discreta retenção biliar em hepatócitos.
EF108	Leve fibrose periportal com focos de hepatite mononuclear e tumefação de hepatócitos. Área com marcada ectasia de ductos biliares proliferados, circundados por tecido fibroso edemaciado (frouxo) no qual, por vezes, encontraram-se raros grupos de hepatócitos. Em outra área havia marcada fibrose capsular e ainda, tumefação e necrose individual de hepatócitos. Na pele observaram-se marcada fibrose focal com deposição de grande quantidade de colágeno na derme papilar, ausência de folículos pilosos, hiperplasia e ectasia de glândulas sudoríparas. A epiderme acima desse local apresentava marcadas acantose e hiperqueratose.
EF112	Fibrose portal (leve a acentuada, com variações entre os fragmentos examinados) com leve a moderada hiperplasia de ductos biliares e formação incipiente de “nódulos de regeneração”. Em algumas áreas, a fibrose e a hiperplasia de ductos biliares eram marcadas, por vezes, associadas a focos de inflamação mista variável, acompanhados por hemorragia. Observaram-se ainda megalocitose e necrose individual de hepatócitos, hipertrofia da média de arteríolas. Linfonodo com edema em seios subcapsular e medular, fibrose subcapsular e hiperplasia linfo-reticular.

Quadro 21. Descrição das alterações histopatológicas dos fígados de bovinos com fotossensibilização e/ou lesões compatíveis com a pitomicotoxicose. (Continuação).

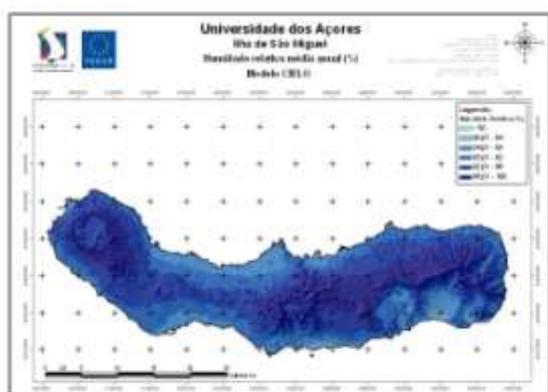
Bov.	Achados histopatológicos
EF113	Tumefação difusa e necrose individual de hepatócitos, leve a moderada fibrose no espaço-porta e sob a cápsula. Marcada hiperplasia de ductos biliares imaturos e maduros associada à extensa fibrose e inflamação mista variável (mononuclear, macrófágica e focos eosinofílicos) e focos de hepatite mononuclear. Verificaram-se proliferação vascular, ectasias de vasos sanguíneos e linfáticos, hiperplasia da média de arteríolas, com áreas de calcificação das mesmas, proliferação de tecido muscular liso estromal e diversas “ilhas de hepatócitos”, que conferiram um aspecto lobular bastante marcado.
EF 127	Fibrose inter-lobular e em muitas áreas com acentuada dilatação de vasos sanguíneos em meio ao tecido conjuntivo.
EF 132	Fibrose peri-portal. Nas áreas com maior proliferação de tecido conjuntivo (com deposição de colágeno), havia muitos vasos sanguíneos ectásicos, nos quais verificaram-se a presença de infiltrado linfo-plasmocitário na parede e no entorno. Na vesícula biliar observaram-se perda de parte do epitélio, focos inflamatórios mononucleares, algumas vezes, em torno de vasos; adicionalmente, foi observada moderada hiperplasia da média das arteríolas. Linfonodo hepático com leve edema.
EF 141	Acentuada fibrose sub-capsular e inter-lobular, com maior quantidade de tecido conjuntivo nos espaço-porta, que estavam repletos de ductos biliares (principalmente de ductos já formados, cujas células epiteliais estavam tumefeitas, com núcleos vesiculares). Sob a cápsula havia marcada proliferação de músculo liso (nesta área era menor a proliferação de tecido conjuntivo e de ductos biliares). Em algumas áreas, em especial, nas de mais fibrose, havia vasos proliferados, com suas paredes moderadamente espessadas; em outras áreas, quase não havia hepatócitos, e o tecido conjuntivo denso difuso, apresentava intensa proliferação de pequenos ductos biliares. Também verificaram-se alguns focos linfocíticos e edema peri-ductal. Na vesícula biliar observaram-se moderada congestão e diversos focos de infiltração linfocitária na camada profunda da mucosa, em torno das células epiteliais.
EF 151	Fibrose e hiperplasia de ductos biliares no espaço-porta, diversos focos de infiltrado inflamatório mononuclear, moderada vacuolização de hepatócitos e leve congestão. Observaram-se em meio a extensa proliferação do tecido conjuntivo, “ilhas de hepatócitos” (remanescentes e/ou regenerados). Vesícula biliar com moderada hiperplasia do epitélio (com núcleos vesiculares), leve a moderada congestão na mucosa profunda e pequenos focos de infiltrado mononuclear.
EF 152	Intensa proliferação de tecido conjuntivo sob a cápsula e entre os lóbulos, em especial no espaço-porta, acompanhada de hiperplasia de células do epitélio biliar (imaturas e maduras). Discreta vacuolização de hepatócitos. Vesícula biliar sem alteração e linfonodo com leve edema. Na pele havia uma pequena pústula no epitélio queratinizado (intacto).
EF 156	Fibrose sub-capsular e inter-lobular. Em meio a intensa proliferação de tecido conjuntivo havia acentuada hiperplasia do epitélio biliar, ainda sem a formação de ductos e outros já maduros. Leve vacuolização dos hepatócitos remanescentes .
EF 164	Proliferação de tecido conjuntivo edemaciado no espaço-porta e região inter-lobular, com intensa hiperplasia de células do epitélio biliar. Discreta a marcada vacuolização (com variações entre os fragmentos examinados), em especial, na região intermediária e centro-lobular, e na periferia do lóbulo, ductos biliares proliferados estavam envoltos por tecido conjuntivo edemaciado.

4.3.6. Dados meteorológicos – Ilha de São Miguel, Açores, Portugal

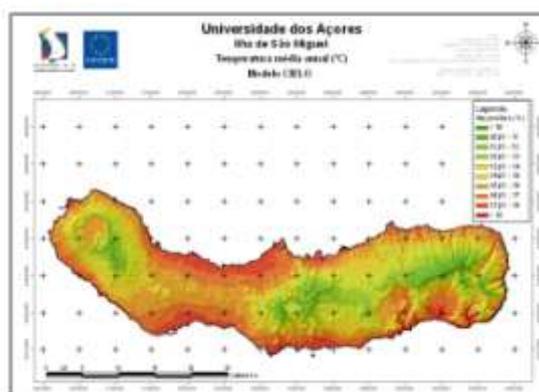
O arquipélago dos Açores situa-se entre as latitudes de 36° 45'N e 39° 43'N e as longitudes de 24° 45'W e 31° 17'W. É constituído por 9 ilhas, que estão distribuídas por três grupos: Oriental (Ilhas de São Miguel e Santa Maria), Central (Ilhas Terceira, Graciosa, São Jorge, Pico e Faial) e Ocidental (Ilhas das Flores e Corvo).

Os Açores são caracterizados por um clima temperado úmido (Figura 85). Em São Miguel (maior ilha do Arquipélago) a temperatura média anual (1961-1990) (Figura 86) varia entre 9°C no Pico da Vara e 17°C junto à orla costeira. A média da temperatura mínima no inverno desce abaixo dos 4°C nas zonas mais elevadas, e ultrapassa ligeiramente os 11°C no litoral Sul e Oeste. A média das temperaturas máximas no verão apresenta um mínimo de 13°C (nos pontos mais altos da ilha) e um máximo de 23°C (no litoral Sul e Oeste).

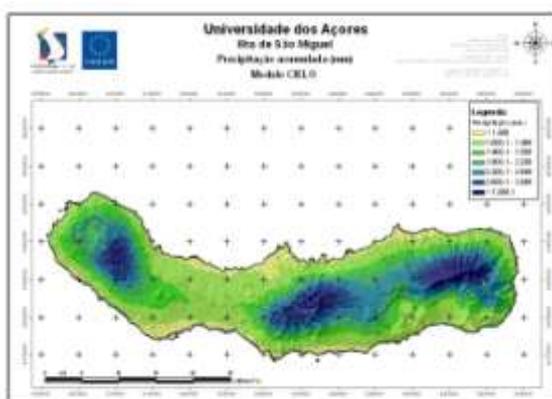
A precipitação anual (Figura 87) é superior a 3000 mm nas áreas de altitude mais elevada e pode atingir valores próximos de 4000 mm. A precipitação acumulada no inverno varia entre 400 mm e 1200 mm e no verão entre 100 e 400 mm. O clima de São Miguel é, em geral, mais chuvoso do que o de Portugal continental.



85



86



87

Figura 85. Dados meteorológicos, Ilha de São Miguel. Umidade relativa do ar média.

Figura 86. Dados meteorológicos, Ilha de São Miguel. Temperatura média anual.

Figura 87. Dados meteorológicos, Ilha de São Miguel. Precipitação média.

DISCUSSÃO

Após a avaliação das condições epidemiológicas e das lesões macro e microscópicas verificadas nas intoxicações por *Brachiaria* sp e por *P. chartarum* não há dúvida de que a própria *Brachiaria* sp seja a causa primária da fotossensibilização que ocorre nessas pastagens no Brasil.

Ao que parece, no início, o que houve foi a intenção de registrar rapidamente a ocorrência dos surtos de fotossensibilização no Brasil (CAMARGO et al., 1976; DÖBEREINER et al., 1976; NOBRE & ANDRADE, 1976; SCHENK & SCHENK, 1981; FAGLIARI et al., 1983, 1985, 1993a,b,c; ALESSI et al., 1994). Diante da divulgação dos efeitos comprovadamente tóxicos da esporidesmina produzida por *P. chartarum*, através dos estudos realizados na Nova Zelândia, e da presença desses esporos em pastos brasileiros (sem, no entanto, verificar a contagem e a toxidez dos esporos), na época a doença foi atribuída ao fungo, sem haver a preocupação de comparar as características epidemiológicas e sobretudo, clínico-patológicas, que caracterizavam esses surtos com aqueles da pitomicototoxicose. Além do mais, o isolamento de saponinas e o seu envolvimento nos casos de fotossensibilização só foram comprovados anos mais tarde.

Ainda assim, é difícil entender porque até hoje esses surtos de fotossensibilização são atribuídos ao fungo, uma vez que essas diferenças são irrefutáveis.

O fato da fotossensibilização no Brasil ter se transformado em problema após a introdução da *B. decumbens* de procedência australiana, cuja importação foi iniciada em 1972, tem sido atribuído a uma possível maior toxidez deste cultivar (NOBRE & ANDRADE, 1976; DRIEMEIER et al., 1998, 1999). Driemeier et al. (1999) ao verificarem a presença de macrófagos espumosos no fígado de bovinos em casos de fotossensibilização ocorridos somente a partir de 1976, correlacionaram esta lesão (e conseqüentemente, a doença) à introdução (e grande difusão) da gramínea *B. decumbens* var. australiana no Brasil. Além disso, sabe-se que gramíneas com potencialidade genética para uma maior produção de massa verde, como é o caso da var. australiana, podem produzir quantidades maiores de saponinas sob situações adversas e estressantes (plantio em solos de baixa fertilidade e deficientes em minerais, períodos prolongados de seca, entre outras condições, como ocorre no Cerrado brasileiro). É provável que os teores de saponinas encontrados nesta variedade sejam superiores aos existentes nas outras espécies de braquiárias.

Condições em que ocorre a intoxicação

Através dos históricos obtidos no SAP dos casos de fotossensibilização determinados pela ingestão de *Brachiaria* spp (1976 a 2007) verificou-se que, em geral a doença inicia-se no começo ou logo após períodos de chuvas.. Esta constatação é semelhante à observada em estudos mais recentes que associam os surtos de fotossensibilização ao aumento da pluviosidade e consumo de pastagem em início de brotação (LEMOS et al., 1996, 1997b; FIORAVANTI et al., 2003), fatores estes que resultam em teores mais elevados de saponinas nas pastagens (WILKINS et al., 1994; MEAGHER et al., 1996; SOUZA et al., 2006; BRUM et al., 2007; MOREIRA et al., 2007a). Outras circunstâncias que também resultem em rebrotas do capim, como queimadas, poderiam, teoricamente, constituir períodos favoráveis ao aparecimento de novos casos e/ou serem responsáveis pela natureza esporádica dos surtos. Por outro lado, surtos de fotossensibilização podem ocorrer em qualquer época do ano, no caso de introdução de animais muito jovens, mais sensíveis ou que não tiveram contato prévio com as braquiárias.

Em Portugal, verificamos que os principais fatores responsáveis pela ocorrência da pitomicotoxicose são condições climáticas simultâneas de aumento da temperatura e umidade (temperaturas superiores a 16°C e umidade relativa do ar acima de 90%). Em certas localidades, onde tais condições não ocorrem em decorrência de elevadas altitudes, a doença não tem sido observada ou apenas ocorre após alterações anormais do clima. No entanto, na Ilha de São Miguel, Arquipélago dos Açores, muitos locais oferecem as condições ideais à esporulação do fungo. Já no Brasil, com base na avaliação das médias de temperatura e umidade, não são verificadas condições favoráveis ao desenvolvimento do *P. chartarum* na maior parte do território, e talvez, em raras circunstâncias e somente em alguns locais possa ocorrer. Em microrregiões da região Sul são registradas temperaturas favoráveis. Na Região Norte há intensa umidade, mas normalmente, não verificam-se condições simultâneas de temperatura e umidade adequadas ao desenvolvimento do fungo..

Especula-se que possa haver intoxicação em bezerros alimentados exclusivamente com leite materno. Neste ponto há alguns aspectos controversos. Animais mais jovens têm se mostrado mais susceptíveis à fotossensibilização, mesmo quando alimentados “somente” com o leite materno. Contudo, não foram feitas análises que comprovem a presença (ou a passagem) de saponinas pelo leite. Ainda, é sabido que bezerros começam a ingerir capim (em pequenas quantidades) já na segunda semana de vida (MALAFAIA, 2008); assim, é mais provável que os animais desenvolvam fotossensibilização hepatógena devido à ingestão direta de saponinas contidas na *Brachiaria*.

Sensibilidade às saponinas

Aparentemente, os ovinos são mais sensíveis à fotossensibilização que os bovinos, tanto a causada por *Brachiaria* sp como por *P. chartarum*, embora, no Brasil, seja bem mais comum observarem-se surtos de fotossensibilização em bovinos, uma vez que a pecuária ovina do país é bem mais restrita. Recentemente, a criação de ovinos no Cerrado brasileiro teve grande crescimento e a intoxicação por saponinas poderá constituir uma preocupação para os pecuaristas da região (BRUM et al., 2007).

É possível que animais adultos desenvolvam uma capacidade crescente de metabolização das saponinas e por isso, mostram-se mais resistentes.

Quadro clínico

De uma maneira geral, não há diferenças marcantes entre as manifestações clínicas observadas em animais com fotossensibilização hepatógena causadas pelos diferentes agentes etiológicos.

Em casos de pitomicotoxicose há ocorrência frequente de cólica, diarreia, micções constantes ou mais demoradas (devidas à cistite) e, eventualmente, hemólise e hemoglobinúria, sinais estes não observados na intoxicação por *Brachiaria* sp.

Clinicamente, muitos casos de pitomicotoxicose são observados logo após o aparecimento das condições favoráveis à proliferação do fungo (e conseqüentemente, maior número de esporos e esporidiesmina), o que nos faz pensar em intoxicação aguda. No entanto, as lesões macro ou microscópicas associadas à pitomicotoxicose usualmente são de natureza crônica, provavelmente, decorrentes de reincidências da doença. Lesões residuais, de episódios antigos, vão agravando-se progressivamente (ano após ano) e, quando uma certa quantidade dessas hepatotoxinas é novamente ingerida, pode acabar por sobrepular a capacidade metabólica do fígado em realizar suas funções, resultando em fotossensibilização em curto período após a ingestão. Já no caso de intoxicação pelas saponinas, usualmente não verificam-se lesões hepáticas de caráter crônico

Achados macroscópicos

As alterações macroscópicas verificadas no fígado de animais que desenvolvem fotossensibilidade pela ingestão de plantas do gênero *Brachiaria* são de certa forma sutis, com exceção à coloração intensamente amarelada (ou amarelo-alaranjada) no fígado de bovinos. Embora esse seja um dos achados mais comuns em animais fotossensibilizados, também ocorre em animais hígdos mantidos nestas pastagens.

Nos casos de pitomicotoxicose há modificações significativas na morfologia ou na textura do fígado, em especial, nos casos em que há desenvolvimento de cirrose (com atrofia, marcada fibrose e nódulos de regeneração).

Achados histopatológicos e patogênese

Numerosas alterações microscópicas têm sido descritas na intoxicação por *Brachiaria*, contudo, ao nosso ver, não é possível determinar até que ponto ou se todas essas lesões podem ser associadas à ação direta das saponinas.

A presença de cristais é considerada uma alteração histológica significativa nos casos de intoxicação por plantas que contêm saponinas¹⁶ (KELLERMAN & COETZER, 1985; GRAYDON et al., 1991; KELLY, 1993; MILES, 1993; DRIEMEIER et al., 2002).

Os cristais birrefringentes são observados com maior frequência no fígado de ovinos quando comparado ao de bovinos, porém, muitas vezes, não estão presentes. As estruturas cristalóides observadas são insolúveis em acetona e xilol, apresentando-se refringentes ao exame microscópico de luz polarizada, porém dissolvem-se pelo etanol, de maneira que raramente são vistas nos cortes histológicos (BRIDGES et al., 1987). Há ainda outras explicações que justificam a não observação dos cristais: a) na microscopia ótica são visualizados apenas as imagens negativas dos cristais mais evidentes, no entanto, em todos os casos, comprovados por microscopia eletrônica, há cristais em hepatócitos (DRIEMEIER et al., 2002); b) as amostras teciduais examinadas, muitas vezes não representam todo o órgão e assim, os grandes ductos biliares intra e extra-hepáticos e o ducto colédoco podem não ter sido examinados e, c) a oclusão pelo material cristalóide pode ser transitória e os cristais podem ter sido eliminados juntamente com a bile (KELLERMAN et al., 1991).

Nas intoxicações causadas por plantas que contêm saponinas (“geeldikkop” e “dikoor”) ficou evidente que a lesão mecânica, nos ductos biliares maiores, causada pelos cristais, nunca progride a um estágio avançado, como visto na pitomicotoxicose; também está ausente o espessamento acentuado dos ductos biliares e a hiperplasia da parede de vasos sanguíneos adjacentes aos ductos biliares afetados (KELLERMAN et al., 2005). Nos exames histopatológicos por nós realizados, estes aspectos também constituíram as principais diferenças verificadas e por isso, podem auxiliar a diferenciação dos casos de intoxicação por *Brachiaria* spp aqui no Brasil. No entanto, não observamos cristais ou lesões causadas pela sua presença nos ductos biliares que justifiquem a oclusão e/ou obstrução do fluxo biliar, conforme são descritos nas intoxicações por *T. terrestris* e por *Panicum* sp (KELLERMAN et al., 2005). A fibrose concêntrica peri-ductal e proliferação do epitélio de ductos biliares, lesões muito semelhantes às causadas pelo *P. chartarum*, também são descritas com

¹⁶ Lesões hepáticas semelhantes aos casos naturais de intoxicação por *B. decumbens* foram reproduzidas experimentalmente através da administração de saponinas brutas extraídas de *T. terrestris* (Kellerman et al. 1991). Graydon et al. (1991) ao estudarem, em Java, dois surtos de fotossensibilização com icterícia em ovinos em pastos de *B. decumbens*, verificaram nos canalículos biliares, nos ductos biliares, nas células de Kupffer e nos hepatócitos, presença de cristais, semelhantes aos vistos nas intoxicações por *T. terrestris* e *Panicum* spp. Relatam ainda que tentativas de isolar *P. chartarum* de *B. decumbens* na Malásia e Indonésia não têm sido bem sucedidas e especulam que outros fungos poderiam desempenhar papel semelhante, o que explicaria a natureza esporádica da toxicidade dessa gramínea, apesar de outros fatores, ligados à planta e ao ambiente, poderem ser igualmente importantes.

frequência nessas intoxicações, porém não têm sido associadas a intoxicação por *Brachiaria* sp.

Está claro que as lesões causadas pela pitomicotoxicose afetam sobretudo as vias biliares. No entanto, acreditamos que a intoxicação que se desenvolve após a ingestão de *Brachiaria* sp poderia ser incluída no grupo de plantas fotossensibilizantes que causam lesões primárias ao parênquima hepático, decorrentes do armazenamento das saponinas e suas consequências (degeneração, lise, bloqueio da função do hepatócito, com retenção biliar e de filoeitrina). Além da lesão funcional dos hepatócitos pela ação direta das saponinas, é possível que a obstrução física do fluxo biliar seja resultante da combinação dos efeitos causados pela vacuolização celular, acúmulo de macrófagos espumosos e presença de material cristalóide. Tais observações divergem da opinião de alguns autores (KELLERMAN et al., 1980; COETZER et al., 1983), que acreditam que a colangite obstrutiva é o mecanismo principal tanto para o desenvolvimento da pitomicotoxicose como da intoxicação por saponinas. Esta discussão, a respeito da ação das saponinas, se sobre o hepatócito ou sobre o ducto biliar, também foi levantada na intoxicação pelo *N. ossifragum* (FLÅØYEN et al., 1991a), na qual tem sido considerada que o dano ao hepatócito é maior do que os efeitos nas vias biliares.

Tão importante quanto a observação de cristais é a presença dos macrófagos espumosos. Contudo, o achado desses macrófagos indica apenas que o animal ingeriu braquiária ou outro vegetal que contenha saponinas esteroidais e não, necessariamente, que tenha desenvolvido fotossensibilização, que só ocorrerá quando houver elevação dos níveis séricos de filoeitrina determinados pela disfunção hepática secundária ao acúmulo de saponinas no fígado. De fato, é muito comum a observação destas células em fígados de bovinos abatidos hígidos (DRIEMEIER et al., 1998). No entanto, em parte dos casos de intoxicação em ovinos, os macrófagos espumosos não estiveram presentes ou foram menos conspicuos e evidentes - talvez pela maior sensibilidade dos ovinos, que quando expostos à grandes quantidades de saponinas, morrem de insuficiência hepática antes da formação dessas células, ou por sua formação demandar mais tempo nessa espécie. Em equinos com fotossensibilização causada por *B. humidicola*, as “foam cells” não ocorrem. Portanto, parece haver uma relação entre a quantidade e o tempo de ingestão das saponinas e a sensibilidade do animal. Além disso, vale lembrar que é possível que os animais adquiram uma progressiva capacidade de metabolização das saponinas.

Também levanta-se a probabilidade de que exista uma relação entre macrófagos espumosos e graus variados de obstrução biliar (ALESSI et al., 1994; GOMAR et al., 2005). Ainda não se conhece a composição da substância contida nos macrófagos espumosos, mas provavelmente contêm células e/ou saponinas. Características morfológicas e histoquímicas sugerem que uma inibição na lipase ácida lisossomal possa estar envolvida na patogênese deste processo (GOMAR et al., 2005). Em humanos, a deficiência congênita desta enzima é conhecida como “Wolman’s disease” e induz ao desenvolvimento de células espumosas com acúmulo de ésteres de colesterol e triglicerídeos (KURIWAKI & YOSHIDA, 1999 apud GOMAR et al., 2005). Esta doença é uma desordem de acúmulo lipídico, caracterizada pela formação de células que foram mencionadas como “xanthoma cells”¹⁷ (TAKAHASHI & NAITO, 1983 apud GOMAR et al., 2005).

Em um estudo em ratos, provocou-se um estado de hiperlipidemia e hiperglicemia para que pudessem ser estabelecidas a origem e as características morfológicas das “foam cells” (este interesse surgiu da observação destas células em pacientes humanos com

¹⁷ Seria interessante mencionar que outras toxinas vegetais inibem diferentes hidrolases lisossomais, entre estas a beta-galactosidase e a N-acetil-D-galactosaminidase (BALYAEVA et al., 2003 apud GOMAR et al., 2005). Estas inibições poderiam, provavelmente, levar ao acúmulo de materiais positivos a PNA, SBA e WGA (GOMAR et al., 2005).

diabetes). Os pesquisadores observaram que “foam cells” são originárias de macrófagos teciduais residentes já que suas localizações são coincidentes (e consideram também que, quando aparecem em locais onde normalmente não há macrófagos “fixos”, pode ter ocorrido uma infiltração; há ainda a possibilidade de que nos rins, elas tenham origem a partir de células do mesângio). Através da coloração Oil red e dos achados ultramicroscópicos comprovou-se que o conteúdo destas células é lipídico). Nos experimentos com ratos, em situação semelhante a de um paciente diabético, chegou-se a conclusão de que a ingestão de uma dieta com altos níveis de colesterol resulta no aumento de sua absorção, diminuição de seu catabolismo e inativação da lipoproteína lipase. Os autores acreditam que a causa da incorporação excessiva de lipídios nos macrófagos seja uma manifestação da desnaturação protéica no plasma e da alta concentração de lipídios (SANO et al., 2004).

Verifica-se hipocolesterolemia após a instituição de dietas ricas em saponinas. Ainda não está bem esclarecido o tipo de interação que ocorre entre as saponinas, as moléculas de colesterol e outros compostos ligantes possivelmente envolvidos, mas sabe-se que da interação entre as saponinas e os ácidos biliares, são formadas grandes micelas contendo colesterol, para sua eliminação. Isso resulta em aceleração do metabolismo do colesterol e sua consequente redução na corrente sanguínea (FRANCIS et al., 2002). Desta forma, é possível que os macrófagos espumosos observados nos casos de intoxicação por saponinas em animais contenham lipídios (oriundos desta micela formada) e que a grande quantidade de “foam cells” observada nas lesões de intoxicação por *B. decumbens* não seja apenas um achado característico, mas seja a causa e a consequência das lesões degenerativas e necróticas observadas nos hepatócitos, bem como, nas outras células envolvidas.

Considerações finais

Tudo indica que o *P. chartarum* não tenha sido o agente primário responsável pela esmagadora maioria dos surtos de fotossensibilização que ocorreram em pastagens de *Brachiaria* spp (talvez existam raras exceções) no Brasil.

Apesar de haver diversos relatos de reprodução de fotossensibilização somente pela administração das saponinas, alguns autores de outros países (e também no Brasil), ainda acreditam que poderia haver interação entre as saponinas e a esporidesmina (COETZER et al., 1983; KELLERMAN et al., 1991; MILES et al., 1994a; KELLERMAN et al., 2005).

Sobre a possibilidade de haver exacerbação dos casos de intoxicação por saponinas pelos efeitos da esporidesmina há controvérsias e algumas considerações podem ser feitas. 1) Teores mais elevados de saponinas são verificados em plantas jovens, o que difere de uma das condições necessárias ao desenvolvimento do fungo, que é a quantidade abundante de plantas mortas – substrato, 2) Sabe-se que as saponinas são metabólitos secundários produzidos por muitas plantas que atuam como uma barreira química ou sistema de defesa; e em geral, são encontradas em maiores quantidades quando estão mais vulneráveis ao ataque de fungos, bactérias e insetos predadores (WINA et al., 2005). Teoricamente, a proliferação do *P. chartarum* seria capaz sim de exacerbar a intoxicação por saponinas, já que, em geral, a contaminação de uma planta por fungos tem a capacidade de estimular a maior produção de saponinas. 3) No entanto, assim como também ocorre na maioria dos países, verificou-se que no Brasil predominam estirpes não-toxigênicas, ao contrário do que ocorre na Nova Zelândia, onde os esporos são sempre tóxicos (SMITH & MILES, 1993). Nas amostras obtidas de locais onde ocorriam surtos de fotossensibilização havia baixas contagens de esporos, não houve produção de esporidesmina (MEAGHER et al., 1996; LEMOS et al., 1997a,b, 1998; CRUZ et al., 1999, 2000; SEITZ et al., 2001; CRUZ et al. 2001; DRIEMEIER et al., 2002) e na maioria dos casos relatados como pitomicototoxicose, não foram feitas contagem de esporos e/ou isolamento da toxina.

De qualquer forma, no Brasil, a fotossensibilização que ocorre em pastos de *Brachiaria* pode ser reduzida ou, pelo menos, ter suas manifestações clínicas diminuídas através da adoção de medidas simples, sobretudo, no início da época de chuvas, em que há teores mais elevados de saponinas nas pastagens (que constitui o “período crítico” da intoxicação por *Brachiaria* sp) e/ou logo após a ocorrência dos primeiros casos de fotossensibilização. Recomendamos a utilização uma alimentação alternativa ou que a ingestão exclusiva das braquiárias seja evitada, em especial, nos períodos mais críticos.

A seguir, serão apresentados alguns dados importantes (Quadros 22 a 25) sobre a fotossensibilização causada por *Brachiaria* e a pitomicotoxicose, com o objetivo de deixar bem claro os aspectos toxicológicos, epidemiológicos e clínico-patológicos que permitam a correta diferenciação dessas intoxicações.

Quadro 22. Epidemiologia comparada das intoxicações por *Brachiaria* spp e *P. chartarum*.

Epidemiologia	Intoxicação por <i>Brachiaria</i> sp	Intoxicação por <i>P. chartarum</i>
<u>Plantas</u>	<i>Brachiaria</i> spp (capim verde e viçoso)	<i>Lolium perrene</i> (quantidade abundante de material vegetal morto e sob pastejo intenso)
<u>Princípio tóxico responsável</u>	Saponinas esteroidais	Esporidesmina
<u>Presença de esporos na pastagem</u>	Poucos ou nenhum esporo	Constante em todos os surtos; 50.000 a 300.000
<u>Cepas de <i>P. chartarum</i> produtoras de esporidesmina</u>	Maioria das cepas não são toxigênicas (Brasil, Texas, Colômbia, América do Norte)	Absoluta maioria são toxigênicas (Nova Zelândia, África do Sul, Austrália, França, Portugal, Espanha, Uruguai, Argentina)
<u>Época do ano</u>	Todas as épocas, principalmente na estação chuvosa	Fim do verão e outono
<u>Condições climáticas</u>	Principalmente após o início das chuvas	Temperatura maior que 12,2°C por mais de 72h, URA acima de 90%
<u>Espécies afetadas em casos naturais</u>	Ovinos +++ Bovinos +++ Caprinos +, Equinos + Búfalos +	Ovinos +++ Bovinos ++ Caprinos+ Equinos -
<u>Idade dos animais</u>	Ovinos - qualquer idade; jovens são mais sensíveis Bovinos – jovens, com até 2 anos	Ovinos - qualquer idade; jovens são mais sensíveis Bovinos – lactantes+++ , bezerras desmamados++ até 1 ano de idade+,
<u>Início das manifestações clínicas</u>	Ovinos – 5 a 89 dias Bovinos - 10 dias a meses	Ovinos – 2 a 24 dias Bovinos – 10 a 24 dias
<u>Evolução</u>	Poucos dias a 4 meses	Poucos dias a meses
<u>Morbidade</u>	Ovinos – 2,5 a 58,3% Bovinos – 1 a 20%	Ovinos – 10 a 100% Bovinos – 1 a 90%
<u>Mortalidade</u>	Ovinos – 0 a 50% Bovinos – 0 a 50%	Ovinos – 0 a 20% Bovinos – 0 a 16%

Susceptibilidade: += menos; += moderada; +++alta; - não susceptível; URA= umidade relativa do ar. Fonte: Peixoto et al., 2009; SEIXAS et al., 2009.

Quadro 23. Diferenciação das manifestações clínicas observadas em bovinos e ovinos nas intoxicações por *Brachiaria* spp e *P. chartarum*.

Clínica	Intoxicação por <i>Brachiaria</i> sp	Intoxicação por <i>P. chartarum</i>
Lesões de pele	Presente	Presente
Icterícia	Leve a moderada	Moderada a marcada
Diarreia transitória	Ausente	Presente
Hemoglobinúria	Ausente	Algumas vezes presente
Hemólise	Ausente	Algumas vezes presente
Sinais de cistite	Ausente	Algumas vezes presente
Anemia	Ausente	Moderada
Desordens neurológicas	Rara	Rara

Fonte: Peixoto et al., 2009; SEIXAS et al., 2009.

Quadro 24. Comparação dos achados macroscópicos observados em bovinos e ovinos nas intoxicações por *Brachiaria* spp e *P. chartarum*.

Órgãos	Intoxicação por <i>Brachiaria</i> sp	Intoxicação por <i>P. chartarum</i>
<u>Fígado</u>	<ul style="list-style-type: none"> - coloração amarelada a marrom-amarelada - pontos brancos multifocais, circundados por halos avermelhados 	<p><u>Forma aguda:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - coloração amarelada a amarelo-esverdeado - aumentado de volume e mosqueado - ductos biliares espessados <p><u>Forma crônica:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - diminuído de tamanho e firme - formato globoso - espessamento dos ductos biliares - fibrose da cápsula e/ou do parênquima - áreas de marcada atrofia - nódulos de regeneração
<u>Vesícula biliar</u>	<ul style="list-style-type: none"> - sem lesão 	<ul style="list-style-type: none"> - aumento de volume, edema, hemorragia, ulcerações
<u>Linfonodos hepáticos e mesentéricos</u>	<ul style="list-style-type: none"> - nódulos ou estriações esbranquiçadas dispostas em forma radiada na superfície de corte - associados a focos de aspecto hemorrágicos 	<ul style="list-style-type: none"> - aumentados - na maioria dos casos, sem lesões
<u>Bexiga</u>	<ul style="list-style-type: none"> - sem lesão 	<ul style="list-style-type: none"> - Hemorragia, edema e ulceração da mucosa - em alguns casos, inflamação e necrose

Fonte: Peixoto et al., 2009; SEIXAS et al., 2009.

Quadro 25. Comparação dos achados histopatológicos observados em bovinos e ovinos nas intoxicações por *Brachiaria* spp e *P. chartarum*.

Microscopia	Intoxicação por <i>Brachiaria</i> sp	Intoxicação por <i>P. chartarum</i>
Fígado	<u>Forma aguda:</u>	<u>Forma aguda:</u>
• Presença de “foam cells”	• Presente, na maioria dos casos; ausente em equinos	• Ausente
• Cristais birrefringentes nos ductos biliares	• Algumas vezes presente	• Ausente
• Vacuolização das células epiteliais dos ductos biliares (estenose)	• Ausente	• Presente
• Pericolangite multifocal	• Algumas vezes presente	• Presente
• Bilestase (grandes ductos)	• Ausente	• Presente
• Hiperplasia das camadas dos vasos	• Ausente	• Presente
	<u>Forma crônica:</u>	<u>Forma crônica:</u>
• Necrose/mineralização de ductos biliares	• Raro	• Presente
• Hiperplasia de ductos biliares	• Leve	• Moderada a marcada
• Fibrose/atrofia na tríade	• Leve	• Moderada a marcada
• Nódulos de regeneração	• Ausente	• Presente
Linfonodos hepáticos e mesentéricos		
• Presença de “foam cells”	• Algumas vezes presente	• Ausente
Baço		
• Presença de “foam cells”	Raro	• Ausente
Intestino		
• Presença de “foam cells”	• Raro	• Ausente
Cérebro		
• <i>Status spongiosus</i>	• Raro	• Raro

Fonte: Peixoto et al., 2009; SEIXAS et al., 2009.

CONCLUSÕES

- As condições epidemiológicas e as lesões macro e microscópicas evidenciadas nas intoxicações por *Brachiaria* sp e por *P. chartarum* são muito diferentes e após a avaliação desses parâmetros em relação à doença observada no Brasil, não há dúvida de que a própria *Brachiaria* sp seja a causa primária.
- No Brasil, os surtos de fotossensibilização causados por *Brachiaria* sp podem ocorrer em qualquer época do ano, em especial quando há aumento da pluviosidade e acesso dos animais à pastagens em início de brotação.
- Para a ocorrência da pitomicotoxicose numa localidade é essencial que existam cepas toxigênicas e que haja condições ideais para a esporulação de *P. chartarum*, em quantidade suficiente, o que talvez, em raras circunstâncias e somente em algumas microrregiões, poderia ocorrer no Brasil.
- As lesões observadas na intoxicação por saponinas, provavelmente são decorrentes do armazenamento e efeito direto dessas substâncias nos hepatócitos, que resultam em vacuolização celular, acúmulo de macrófagos espumosos e presença de material cristalóide, que por sua vez, culminam com a obstrução física do fluxo biliar.
- O principal mecanismo de desenvolvimento das lesões verificadas na pitomicotoxicose deve-se, sobretudo, às lesões das vias biliares e o agravamento progressivo da doença, possivelmente está relacionado à reincidência anual da doença, quando ocorrem condições favoráveis à proliferação de *P. chartarum*.
- Animais mantidos em pastos de *Brachiaria* sp por longos períodos não desenvolvem lesões hepáticas crônicas e progressivas, como vistas nos casos de pitomicotoxicose, o que poderia estar relacionada a aquisição de uma capacidade de metabolização das saponinas.
- Está claro que as condições de ocorrência das intoxicações por *Brachiaria* sp e pela esporidesmina são diferentes. Desta forma, a adoção de medidas profiláticas simples, como a retirada dos animais da pastagem no início de períodos chuvosos e a utilização de uma alimentação alternativa em situações de risco, são eficazes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AAS, O. & ULVUND, M. J. Do microfungi help to induce the phototoxic disease alved in Norway? **Vet Rec.** 27; 124(21): 563, 1989.
- ABDELKADER, S. V.; CEH, L.; DISHINGTON, I. W.; HAUGE, J. G. Alved-producing saponins. **Acta Vet. Scan.** 25: 76-85, 1984.
- ALCÂNTARA, P. B. Origem das braquiárias e suas características morfológicas de interesse forrageiro. In: **Encontro sobre capins do gênero *Brachiaria***. Anais... Nova Odessa: Instituto de Zootecnia, 1986. p.1-18.
- ALESSI, A. C.; FAGLIARI, J. J.; OKUDA, H. T.; PASSIPIERI, M. Intoxicação natural de bovinos pela micotoxina esporidesmina. 4. Lesões hepáticas. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootéc.** 46 (4): 319-328, 1994.
- ALI, M. K.; PRAMANIK, A. K.; GUHA, C.; MISRA, S. K. Efficacy of certain drug treatments in *Lantana camara* poisoning in goats. **Indian J. Vet. Med.** 16: 10-13, 1996.
- ALISCIONI, S. S.; GIUSSANI, L. M.; ZULOAGA, F. O.; KELLOGG, E.A. A molecular phylogeny of *Panicum* (Poaceae: Paniceae). Test of monophyly and phylogenetic placement with the Panicoideae. **Am. J. Bot.** 90 (5): 796-821, 2003.
- ALLEN, J. G. & SEAWRIGHT, A. A. The effect of prior treatment with phenobarbitone, dicophane (DDT) and β -diethylaminoethylphenylpropyl acetate (SKF 525 A) on experimental intoxication of sheep with the plant *Myoporum deserti*. **Cunn. Res. Vet. Sci.** 15:169-179, 1973.
- ALLEN, J. G.; SEAWRIGHT, A. A.; HRDLICKA, J. The toxicity of *Myoporum tetrandrum* (Boobialla) and myoporaceous furanoid essential oils for ruminants. **Aust. Vet. J.** 54: 287-292, 1978.
- ALUJA, A. S. Further investigation regarding the toxicity of members of the genus *Lantana* in Mexico. In: **XIX Congr. Mundial Veterinaria**. Anais... Mexico. 1: 327-331, 1971.
- ALUJA, A. S. *Lantana camara* poisoning in cattle in Mexico. **Vet. Rec.** 86: 628, 1970.
- AMARAL, R. E. M.; MALAVOLTA, V. M. A.; BUFARAH, G.; CAMPOS, B. E. S.; OLIVEIRA, A. A. D. Ocorrência do fungo *Pithomyces chartarum* (Berk & Curt) M. B. Ellis, no campo de introdução de forrageiras do Instituto de Zootecnia, Nova Odessa, São Paulo. **Arqs Inst. Biológico.** 48 (1/4): 11-18, 1981.
- AMARAL, R. E. M.; NAZARIO, W; ANDRADE, S. O. O. Ocorrência do fungo *Pithomyces chartarum* (Berk & Curt) M. B. Ellis em grãos e forrageiras no Brasil. In: **IX Congresso Brasileiro de Fitopatologia**. Anais... Campinas, 2 a 5 de fevereiro de 1976. p. 82.
- AMJADI, A. R.; AHOURAI, P.; BAHARSEFAT, M. First report of geeldikkop in sheep in Iran. **Arch. Inst. Razi.** 29: 71-78, 1979.
- ANDRADE, R. P.; BOAS, H. D. V.; SILVEIRA, G. C.; PAIVA, L. Parceria Embrapa-Unipastos e seu impacto na pesquisa e desenvolvimento de pastagens tropicais do Brasil. **Materia Técnica Embrapa 2004.** Disponível em: <http://www.abrasem.com.br/materiatecnica/2004/0008parceriaembrapaunipastos.htm>. Acesso em: 06/09/05.

- ANDRADE, S. O. & MATTOS, J. R. Contribuição ao estudo de plantas tóxicas no Estado de São Paulo. **Arqs Inst. Biológico**. 122: 39-41, 1968.
- ANDRADE, S. O.; LOPES, S. H. O.; BARROS, M. A.; LEITE, G. G.; DIAS, S. M. C.; SAUERESSIG, M.; NOBRE, D.; TEMPERINI, J. A. Aspectos da fotossensibilização em bovinos em pastagens de *Brachiaria decumbens* Stapf infestadas por *Pithomyces chartarum* (Berk & Curt.) M. B. Ellis. **Arq. Inst. Biol.** 45 (2): 117-136, 1978.
- ANÔNIMO, 1975. Relatório sobre os achados de necropsia e outros dados obtidos sobre o surto com sintomas de fotossensibilização havido em bovinos nas Fazendas S.T.Z e V., Rio Verde, Goiás. 5 p. (Datilografado).
- ASLANI, M. R.; MOVASSAGHI, A. R.; MOHRI, M.; EBRAHIM-POUR, V.; MOHEBI, A. N. Experimental *Tribulus terrestris* poisoning in goats. **Small Rum. Res.** 51: 261-267, 2004.
- ASLANI, M. R.; MOVASSAGHI, A. R.; MOHRI, M.; PEDRAM, M.; ABAVISANI, A. Experimental *Tribulus terrestris* poisoning in sheep: Clinical, laboratory and pathological findings. **Vet. Res. Commun.** 27 (1): 53-62, 2003.
- ASSIS, G. M. L.; EUCLYDES, R. F.; CRUZ, C. D.; VALLE, C. B. Discriminação de espécies de *Brachiaria* baseada em diferentes grupos de caracteres morfológicos. **R. Bras. Zootec.** 32 (3), 2003.
- BABER, R. Photosensitisation: a note of caution in the use of *Brachiaria* pastures-a review. **Trop Anim Health Prod.** 21 (4): 277-80, 1989.
- BALYAEVA, T.; LEONTIEVA, E.; SHPAKOV, A.; MOZHENOK, T.; FADDAJEVA, M. Sensitivity of lysosomal enzymes to the plant alkaloid sanguinarine: comparison with other SH-specific agents. **Cell Biol. Int.** 27: 887-895, 2003.
- BARBOSA, J. D. 2008. Comunicação pessoal (Escola de Medicina Veterinária, Campus Castanhal, Universidade Federal do Pará, Castanhal, Pará).
- BARBOSA, J. D.; OLIVEIRA, C. M. C.; DUARTE, M. D.; SILVEIRA, J. A. S. Doenças de Búfalo na Amazônia. In: **II Simpósio Mineiro de Buiatria. Anais...** Belo Horizonte, Minas Gerais. 06 a 08 de outubro de 2005.
- BARBOSA, J. D.; OLIVEIRA, C. M. C.; TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P. V. Fotossensibilização hepatógena em eqüinos pela ingestão de *Brachiaria humidicola* (Gramineae) no Estado do Pará. **Pesq. Vet. Bras.** 26 (3): 147-153, 2006.
- BARROS, C. S. L.; METZDORF, L. L.; PEIXOTO, P. V. Ocorrência de surtos da intoxicação por *Senecio brasiliensis* (Compositae) em bovinos no Rio Grande do Sul. **Pesq. Vet. Bras.** 7:101-107, 1987b.
- BARROS, C. S. L.; DRIEMEIER, D.; PILATI, C.; BARROS, S. S.; CASTILHOS, L. M. *Senecio* spp. poisoning in cattle in southern Brazil. **Vet. Human Toxicol.** 34: 241-246, 1992.
- BEEVER, R. E.; PARKES, S. L. Variation of *Pithomyces chartarum*, causal agent of facial eczema. Proceedings of a Symposium on Mycotoxicosis of Grassland Farming. **N. Z. Vet. J.** 41 (4): 212-224, 1993.
- BEGUM, S.; ZEHRA, S. Q.; SIDDIQUI, B. S. Two new pentacyclic triterpenoids from *lantana camara* linn. **Chem. Pharm. Bull.** 56 (9): 1317-1320, 2008.
- BENICIO, T. M. A.; NARDELLI, M. J.; NOGUEIRA, F. R. B.; ARAÚJO, J. A. S.; RIET-CORREA, F. Intoxication by the pods of *Enterolobium contortisiliquum* in goats. In: **ISOPP**. Logan. 2005.

- BENZILLE, P.; BRAUN, J. P.; BARS, J. LE. Première identification de l'éczéma facial chez les ovins en Europe. Aspect épidémiologiques, cliniques et biologiques. **Rec. Méd. Vét.** 160 (4): 339-347, 1984.
- BETHEA, D.; FULLMER, B.; SYED, S.; SELTZER, G.; TIANO, J.; RISCHKO, C.; GILLESPIE, L.; BROWN, D.; GASPARRO, F. P. Psoralen photobiology and photochemotherapy: 50 years of science and medicine. **J Dermatol Sci.** 19 (2): 78-88, 1999.
- BLACKSHAW, C. Serum gamma glutamyltransferase in the diagnosis of liver disease in cattle. **N. Z. Vet. J.** 26 (1-2): 16-26, 1978.
- BOURKE, C. A. Hepatopathy in sheep associated with *Tribulus terrestris*. **Aust Vet J.** 60: 189, 1983
- BOURKE, C. A. Staggers in sheep associated with the ingestion of *Tribulus terrestris*. **Aust. Vet. J.** 61 (11): 360-63, 1984.
- BREWER, D.; RUSSEL, D. W.; MELLO AMARAL, R. E.; AYCARDI, E. R.. An examination of North and South American isolates of *Pithomyces chartarum* for production of sporidesmin and sporidesmolides. **Proc N S Inst Sci.** 38: 73-81, 1989.
- BRIDGES, C. H.; CAMP, B. J.; LIVINGSTON, C. W.; BAILEY, E. M. Kleingrass (*Panicum coloratum* L) poisoning in sheep. **Vet Pathol.** 24: 525-531, 1987.
- BRIGNANI NETO, F.; ROLIM, P. R. R.; MALAVOLTA, V. M. A.; OLIVEIRA, D. A. Efeito "in vitro" de fungicidas sobre *Pithomyces chartarum* (Berk & Curt) M. B. Ellis. **Biológico.** 45 (11/12): 289-294. 1979.
- BRITO, M. F. & TOKARNIA, C. H. Estudo comparativo da toxidez de *Lantana camara* var. *aculeata* em bovinos e ovinos. **Pesq. Vet. Bras.** 15 (2/3): 79-84, 1995.
- BRITO, M. F.; TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J. A toxidez de diversas lantanas para bovinos e ovinos no Brasil. **Pesq. Vet. Bras.** 24 (3): 153-159, 2004
- BRITO, M. F. Sensibilidade do coelho à intoxicação por *Lantana camara* var. *aculeata* (Verbenaceae) em estado fresco e dessecado. **Pesq. Vet. Bras.** 15 (4): 107-110, 1995.
- BRITO, M. F.; ARMIÉN, A. G.; TOKARNIA, C. H. Intoxicação experimental pelas favas de *Stryphnodendron coriaceum* (Leg. Mimosoideae) em caprinos. **Pesq. Vet. Bras.** 15 (4): 111-116, 1995.
- BRITO, M. F.; TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P. V. Intoxicação experimental pelas favas de *Stryphnodendron obovatum* (Leg.Mimosoideae) em bovinos. 2. Achados anátomo e histopatológicos. **Pesq. Vet. Bras.** 21 (2): 61-71, 2001b.
- BRITO, M. F.; TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P. V.; SILVA, H. K.; NOGUEIRA, M. Intoxicação experimental pelas favas de *Stryphnodendron obovatum* (Leg.Mimosoideae) em bovinos. 1. Caracterização do quadro clínico. **Pesq. Vet. Bras.** 21 (1): 9-17, 2001a.
- BROOK, P. J. & MUTCH, G. V. Field control of facial eczema of sheep. **N. Z. J. Agric. Res.** 7: 138-145, 1964.
- BROOK, P. J. Ecology of the fungus *Pithomyces chartarum* (Berk & Curt.) MB Ellis in pasture in relation to eczema facial disease of sheep. **N. Z. J. Agr. Res.** 6: 147-228, 1963.
- BROOK, P. J. Growth cycle of the fungus *Pithomyces chartarum* (Berk. and Curt.) M. B. Ellis. **N. Z. J. Agr. Res.** 7: 87-89, 1964.
- BROOK, P. J. *Pithomyces chartarum* in pasture, and measures for prevention of facial eczema. **J. Stored Prod. Res.** 5: 203-209, 1969.

- BROOKS, O. H. *Lantana* poisoning. **Qd Agric. J.** 87: 641-642, 1961.
- BRUM, K. B.; HARAGUCHI, M.; GARUTTI, M. B.; NÓBREGA, F. N.; ROSA, B.; FIORAVANTI, M. C. S. Steroidal saponins concentrations in *Brachiaria decumbens* and *B. brizantha* at different developmental stages. **Ciência Rural.** 39 (1): 279-281, 2009.
- BRUM, K. B.; HARAGUCHI, M.; LEMOS, R. A. A.; RIET-CORREA, F.; FIORAVANTI, M. C. Crystal associated cholangiopathy in sheep grazing *Brachiaria decumbens* containing the saponin protodioscin. **Pesq. Vet. Bras.** 27 (1): 39-42, 2007.
- BRUM, K. Papel das saponinas e do *Pithomyces chartarum* como agentes hepatotóxicos para ruminantes em sistema de pastejo. **Tese.** Universidade Federal de Goiás, Escola de Veterinária, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal. 2006.
- BULL, L. B. Liver diseases in livestock from intake of hepatotoxic substances. **Aust. Vet. J.** 37: 126-130, 1961.
- BULL, L. B.; CULVENOR, C. C. J.; DICK, A. T. **The Pyrrolizidine Alkaloids.** Their chemistry, pathogenicity and other biological properties. North Holland Publishing Company, Amsterdam. chap. 9, p. 177-186. 1968.
- BUROKOVAS, R. G.; RIET-CORREA, F.; MEDEIROS, R. M.; DANTAS, A. F. M.; HARAGUCHI, M. Ocorrência de fotossensibilização em ovelhas nas pastagens de *Panicum dichotomiflorum*: presença de saponinas esteroidais furostânicas. **Em publicação.**
- BUROKOVAS, R. G.; YOKOSUKA, A.; MIMAKI, Y.; RIET-CORREA, F.; MEDEIROS, R. M. T.; DANTAS, A. F. M.; MATOS, P. F.; KATIKI, L. M.; VERÍSSIMO, C. J.; BUENO, M. S.; BRUM, K. B.; FIORAVANTI, M. C. S. B.NETO, J. D.; HARAGUCHI, M. Investigação das saponinas furostânicas nas gramíneas de *Panicum*. **25ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – SBQ.** 2007.
- BUTTON, C.; PAYNTER, D.I.; SHIEL, M. J.; COLSON, A. R.; PATERSON, P. J.; LYFORD, R. L. Crystal-associated cholangiohepatopathy and photosensitisation in lambs. **Aust. Vet. J.** 64 (6): 176-180, 1987.
- CAMARGO, A. S.; FIORAVANTI, M. C. S.; TRINDADE, B. R.; BRUM, K. B.; MENESES, L. B. Estudo histomorfométrico intestinal e de macrófagos espumosos, do fígado e linfonodo, de bovinos alimentados com *Brachiaria brizantha*. In: BALBINO, L. C. & VIEIRA, E. H. N. (Ed.). **I Semana de Iniciação Científica da Embrapa Arroz e Feijão e XII Semana de Iniciação Científica da Universidade Federal de Goiás – UFG. Anais...** Goiânia, GO, 18 a 22 de outubro de 2004.
- CAMARGO, W. Fotossensibilização em bovinos por “barbatimão” (*Stryphnodendron Obovatum* Benth.); fam. Leguminosae. **O Biológico.** 31 (1): 7-11, 1965.
- CAMARGO, W. V. A.; NAZÁRIO, W.; FERNÁNDEZ, N. S.; AMARAL, R. E. M. Fotossensibilização em bovinos de corte. Provável participação do fungo *Pithomyces chartarum*, na etiologia do processo. **O Biológico.** 42 (11/12): 259-261. 1976.
- CAMP, B. J.; BRIDGES, C. H.; HILL, D. W.; PATAMALAI, B.; WILSON, S. Isolation of steroidal sapogenin from the bile of a sheep fed *Agave lecheguilla*. **Vet. Hum. Toxicol.** 30: 533-535, 1988.
- CAMPBELL, A. G. Recent advances in the control of facial eczema. In: **Proc. XI Int. Grassl. Congr. Anais...** Brisbane, Austrália. 1970. p. 774-777.
- CARLTON, W. W. & McGAVIN, M. D. **Patologia Veterinária Especial.** 2ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. 440p.

- CARRILLO, B. M.; CARCAGNO, C.; CORBELLINI, C. N.; DUFFY, S. J.; MIQUET, J. M.; MIGUEL, M. S. Fotosensibilización por *Pithomyces chartarum* en bovinos en la República Argentina. **Ver. Invest. Agrop.** 15 (3): 527-537, 1980.
- CARVALHO, L. R. Estudos químico e biológico de uma saponina do *Enterolobium gummiferum*. **Dissertação de Mestrado**, Inst. Química, Univ. São Paulo. 83 p. 1981.
- CEH, L. & HAUGE, J. G. Alveld-producing saponins I. Chemical studies. **Acta Vet. Scand.** 22. 391-402, 1981.
- CHEEKE, P. R. Biological effects of feed and forage saponins and their impacts on animal production. **Adv. Exp. Med. Biol.** 405: 377-385, 1996.
- CHEEKE, P. R. & SHULL, L. R. **Glycosides**. In: Natural toxicants in feeds and poisonous plants. AVI, Westport, CT. 1985. p. 195-199.
- CHEEKE, P. R. **Natural toxicants in feeds, forages, and poisonous plants**. 2nd ed. Interstate, Danville, Illinois. 1998. 479p.
- CHIN, F. Y.; CHEW, E. S.; LIMA, E. The grow, yield and compositional characteristic of eleven grasses grown in Malaysia. **Kajian Vet.** 11: 1-5, 1979.
- CHVAPIL, M.; RYAN, J. N.; ELIAS, S. L.; PENG, Y. M. Protective effect of zinc on carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. **Exp. Molec. Pathol.** 19: 186, 1973.
- CINTRA, A. F.; ALENCAR, R. A.; MELLO, R. E. A.; ANDRADE, S. O.; NOBRE, D.; CAMARGO, W. V.; NAZÁRIO, W.; AMANTE, E. Informações do Instituto Biológico relativas à fotossensibilização em eqüinos e bovinos. **O Biológico.** 43 (5/6): 141-144, 1977.
- CLARE, N. T. & GUMBLEY, J. M. Some factors which may affect the toxicity of spores of *Pithomyces chartarum* (Berk. & Curt.) M.B. Ellis collected from pasture. **N.Z. J. Agric. Res.** 5: 36-42, 1962.
- CLARE, N. T. Facial eczema - and its avoidance. **Bull.** 388, N.Z. Dep. Agric., Wellington. 1965. 16 p.
- CLARE, N. T. Photosensitization in Animals. **Adv. Vet. Sci.** 2: 182-211, 1955.
- CLARE, N. T. Photosensitization in Diseases of Domestic Animals. Review Series n°. 3, Commonw. **Bur. Anim. Hlth**, Commonwealth Agricultural Bureaux, Farnham Royal, Bucks, England, 1952.
- CLARE, N. T. The collection of toxic grass and the preservation of toxicity. Symposium on Facial Eczema Research. **Proc. N.Z. Soc. Anim. Prod.** 19: 53-58, 1959.
- CLARKE, M. L.; HARVEY, D. D.; HUMPHREYS, D. J. **Vet. Toxicol.** 2nd ed. Baillière Tindall, London. 1981.
- CLAYTON, W. D. & RENVOIZE, S. A. **Genera Graminum, Grasses of the world**. Her Majesty's Stationery Office, London. 1986.
- COETZER, J. A. W.; KELLERMAN, T. S.; SADLER, W.; BATH, G. F. Photosensitivity in South Africa. V. A comparative study of the pathology of the ovine hepatogenous photosensitivity diseases, facial eczema and geeldikkop (Tribulosis ovis), with special reference to their pathogenesis. **Ond. J. Vet. Res.** 50, 59-71, 1983.
- COLLIN, R. G. & TOWERS, N. R. Competition of a sporidesmin-producing *Pithomyces* strain with a non-toxicogenic *Pithomyces* strain. **N. Z. Vet. J.** 43 (4): 149-152, 1995.

- COLLINS, C. H.; BRAGA, G. L.; BONATO, P. S. (ed.). **Introdução a métodos cromatográficos**. Campinas: Editora da UNICAMP, 1997. 279 p.
- COLLIN, R. G.; SMITH, B. L.; TOWERS, N. R. Lack of toxicity of a nonsporidesmin-producing strain of *Pithomyces chartarum* in cell culture and when dosed to lambs. **N. Z. Vet. J.** 44 (4): 131-134, 1996.
- CONNOR, H. E. **Poisonous Plants in New Zealand**. Keating, Govt Printer, Wellington, N.Z. 1977.
- COOPER, E. R. & WALKER, D. Climatic factors relating to outbreaks of facial eczema in New Zealand. **N. Z. J. Sci. Tech.** 22: 30-41, 1940.
- COPPLE, B.L.; RONDELLI, C.M.; MADDOX, J.F.; HOGLEN, N.C.; GANEY, P.E.; ROTH, R.A. Modes of cell death in rat liver after monocrotaline exposure. **Toxicol. Sci.** 77, 172–182, 2004.
- CORNICK, J. L.; CARTER, K.; BRIDGES, C. H. Kleingrass - associated hepatotoxicosis in horses. **JAVMA.** 193 (8), 1988.
- COSTA, R. F. R.; SANTOS, I. F.; VERARDINO, H.; ALMEIDA, L. A. M.; TORTELLY, R. Lesões hepatotóxicas no exame *post mortem* de bovinos. In: **XI ENAPAVE. Anais...** UNESP-Botucatu. 21 a 25 de julho. 2003. p. 69.
- CRAWLEY, W. E. & WOOLFORD, M. W. Predicting facial eczema danger periods. Reprinted from **Proc. Ruakura Farmer's Conf. Week**, N.Z. Dep. Agric., Wellington. 7 p. 1965.
- CRAWLEY, W. E.; MORTIMER, P. H. & SMITH, J. D. Characteristic lesions of facial eczema produced in sheep by dosing material containing *Pithomyces chartarum* collected from pasture. **N.Z. J. Agric. Res.** 4: 552-559, 1961.
- CRISPIM, S. M. A. & BRANCO, O. D. Aspectos Gerais das Braquiárias e suas Características na Sub- Região da Nhecolândia, Pantanal, MS. **Boletim de Pesquisa e Desenvolvimento. EMBRAPA.** Centro de Pesquisa Agropecuária do Pantanal (Corumbá, MS). Dez, 2002.
- CRUZ, C. E. F. Contribuição ao estudo da etiopatogenia das lesões hepáticas em ovinos associadas ao consumo de *Brachiaria decumbens*. Resumo de dissertação. **Arquivos da Faculdade de Veterinária. UFRGS.** 29 (1): 67-68, 2001.
- CRUZ, C.; COLODEL, E. M.; LORETTI, A. P.; GUTIERREZ, R.; SEITZ, A. L.; DRIEMEIER, D. Estudo experimental das lesões causadas por *Brachiaria decumbens* em ovinos. **IX ENAPAVE.** Belo Horizonte, p. 135. 26 a 30 de julho de 1999.
- CRUZ, C.; DRIEMEIER, D.; PIRES, V. S.; COLODEL, E. M.; TAKETA, A. T. C.; SCHENKEL, E. P. Isolation of steroidal sapogenins implicated in experimentally induced cholangiopathy of sheep grazing *Brachiaria decumbens* in Brazil. **Vet. Human Toxicol.** 42 (3): 142-145, 2000.
- CRUZ, C.; DRIEMEIER, D.; PIRES, V. S.; SCHENKEL, E. P. Experimentally induced cholangiohepatopathy by dosing sheep with fractionated extracts from *Brachiaria decumbens*. **J. Vet. Diag. Inv.** 13 (2): 170-172, 2001b.
- CRUZ, L. C. H. Isolamento do *Pithomyces chartarum* de *Brachiaria decumbens* e alguns fatores que influem sobre a esporulação. **Rer. Bras. Med. Vet.** 8 (5): 139-142, 1986.
- CRUZ, L. C. H. Isolamento do *Pithomyces chartarum* de *Brachiaria decumbens* e alguns fatores que influem sobre a esporulação. **Rev. Bras. Med. Vet.** 4: 28, 1981.

- CUNNINGHAM, I. J.; HOPKIRK, C. S. M.; FILMER, J. F. Photosensitivity diseases in New Zealand I. Facial eczema: its clinical, pathological and biochemical characteristics. **N.Z. J. Sci. Technol.** A, 24: 185-198, 1942.
- CURRAN, J. M.; SUTHERLAND, R. J.; PEET, R. L. A screening test for subclinical liver disease in horses affected by pyrrolizidine alkaloid toxicosis. **Aust. Vet. J.** 74: 236-240, 1996.
- DAMAS, A. P. A braquiária ainda manda no Brasil. **A granja.** 12-15, 1997.
- DAMJANOV, I. Lectin cytochemistry and histochemistry. **Lab. Invest.** 57: 5-20, 1987.
- DANILA, A. M.; KOTANI, A.; HAKAMATA, H.; KUSU, F. Determination of rutin, catechin, epicatechin, and epicatechin gallate in buckwheat *Fagopyrum esculentum* Moench by micro-high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. **J. Agric. Food Chem.** 55 (4): 1139-1143, 2007.
- DANTAS, A. F. M. Intoxicação por *Enterolobium contortisiliquum* em bovinos. In: **X ENAPAVE. Anais...** Pirassununga - SP : USP, 2001. p. 221-221.
- DANTAS, A. F. M.; NOBRE, V. M. T.; RIET-CORREA, F.; TABOSA, I. M.; SUCUPIRA JÚNIOR, G.; MEDEIROS, J. M.; SILVA, R. M. N.; SILVA, E. M. N.; ANJOS, B. L.; MEDEIROS, J. K. D. Intoxicação crônica espontânea por *Crotalaria retusa* (Fabaceae) em ovinos na região do semi-árido paraibano, Brasil. **Pesq. Vet. Bras.** 24: 18-19, 2004.
- DANTAS, A. F. M.; LEITE, C. G. D.; SILVEIRA, D.; CAMARGO, L. M. Fotossensibilização hepatógena associada a intoxicação por *Enterolobium contortisiliquum*. In: **IX ENAPAVE. Anais...** Belo Horizonte - MG: UFMG, 1999. p. 88-88.
- DAY, M. D.; WILEY, C. J.; PLAYFORD, J.; ZALUCKI, M. P. *Lantana*: current management status and future prospects. **Aust. Cent. Int. Agr. Res.**, Canberra. 2003.
- DE WET, J. A. & ERASMUS, J. A. Suspected facial eczema in sheep in the central Orange Free State. **J. S. Afr. Vet. Assoc.** 55 (4): 199-200, 1984.
- DEUTSCH, J.; DÖBEREINER, J.; TOKARNIA, C. H. Fotossensibilidade hepatógena em bovinos na intoxicação pela fava de *Enterolobium gummiferum* (Mart.) Macbr. In: **IX Congr. Int. Pastagens. Anais...** São Paulo. 1965. p. 1279-1282.
- DINGLEY, J. M. *Pithomyces chartarum*, its occurrence, morphology and taxonomy. **N. Z. J. Agric. Res.** 5: 49-61, 1962.
- DÖBEREINER, J. & CANELLA, C. F. C. Intoxicação de bovinos pela fava do “barbatimão” (*Stryphnodendron coriaceum* Bth.). **Bolm Soc. Bras. Med. Vet.** 24: 49-68, 1956.
- DÖBEREINER, J. 1985. Relatório de visita à Fazenda Vargem Bonita, município de Grajaú, Maranhão. 5 p. (Datilografado).
- DÖBEREINER, J.; TOKARNIA, C. M.; MONTEIRO, M. C. C.; CRUZ, L. C. H.; CARVALHO, E. G.; PRIMO, A. T. Intoxicação de bovinos e ovinos em pastos de *Brachiaria decumbens* contaminados por *Pithomyces chartarum*. **Pesq. Agrop. Bras., Sér. Vet.** 11: 87-94, 1976.
- DOLLAHITE, J. W.; YUONGER, R. L.; JONES, L. P. Photosensitization in lambs grazing kleingrass. **JAVMA.** 171: 1264-1265, 1977.
- DONE, J.; MORTIMER, P. H.; TAYLOR, A. Some observations on field cases of facial eczema: Liver pathology and determinations of serum bilirubin, cholesterol, transaminase and alkaline phosphatase. **Res. Vet. Sci.** 1: 76-83, 1960.

- DRENCKHAHN, D. & LULLMANN-RAUCH, R. Drug-induced experimental lipidosis in the nervous system. **Neuroscience**. 4: 697– 712, 1979.
- DRIEMEIER, D. & BARROS, C. S. L. Intoxicação experimental por *Senecio oxyphyllus* (Compositae) em bovinos. **Pesq. Vet. Bras.** 12: (1): 33-42, 1992.
- DRIEMEIER, D.; BARROS, C. S. L.; PILATI, C. Seneciose em bovinos. **Hora Vet.**, Porto Alegre. 59: 23-30, 1991.
- DRIEMEIER, D.; BARROS, S. S.; PEIXOTO, P. V.; TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; BRITO, M. F. Estudos histológico, histoquímico e ultra-estrutural de fígados e linfonodos de bovinos com presença de macrófagos espumosos (foam cells). **Pesq. Vet. Bras.** 18 (1): 29-34, 1998.
- DRIEMEIER, D.; COLODEL, E. M.; SEITZ, A. L.; BARROS, S. S.; CRUZ, C. E. F. Study of experimentally induced lesions in sheep by grazing *Brachiaria decumbens*. **Toxicon**. 40 (7): 1027-1031, 2002.
- DRIEMEIER, D.; DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P. V.; BRITO, M. F. Relação entre macrófagos espumosos (“foam cells”) no fígado de bovinos e ingestão de *Brachiaria* spp no Brasil. **Pesq. Vet. Bras.** 19 (2): 79-83, 1999.
- DRIEMEIER, D.; KREIMEIER, R. D.; COLODEL, E. M.; FRIES, C.; SEITZ, A. L.; OLIVEIRA, R. T.; SCHMITT, A. C. Colangiopatia experimental induzida por alimentação de ovinos com *Brachiaria decumbens*. In: **VIII ENAPAVE. Anais...** Campus Administrativo de Pirassununga – USP. 21 a 25 de julho de 1997.
- DRIEMEIER, D.; PEIXOTO, P.V.; DÖBEREINER, J.; TOKARNIA, C. H. Estudo histológico, histoquímico e ultraestrutural de fígado de bovinos com presença de macrófagos espumosos (foam cells). In: **XV PANVET. Anais...** 1996. p. 657.
- DUBAKIENÉ, R. & KUPRIENÉ, M. Scientific problems of photosensitivity. **Medicina (Kaunas)**. 42 (8): 619-24, 2006.
- EDWARDS, J. R.; RICHARDS, R. B.; GWYNN, R. V. A facial eczema outbreak in sheep (Correspondence). **Aust. Vet. J.** 57(8):392-394, 1981.
- EKIERT, H. & GOMOLKA, E. Coumarin compounds in *Ammi majus* L. callus cultures. **Pharmazie**. 55 (9): 684-687, 2000.
- ELLIS, M. B. Dematiaceous hyphomycetes. I. **Mycological papers**. 76: 13-15, 1960.
- ELLIS, M. B. Dematiaceous hyphomycetes. **Kew: Commonw Mycol. Inst.** 1971. 608p.
- ENDER, F. Undersøkelser over alvelidsykens etiologi (Etiological studies on alved- a disease involving photosensitization and icterus in lambs. **Nordisk Veterinarmedicin**. 7: 329-377, 1955.
- FAGLIARI, J. J.; KUCHEMUCK, M. R. G.; CURI, P. R.; PASSIPIERI, M.; OKUDA, H. T. Considerações sobre etiologia da fotossensibilização de bovinos mantidos em pastagens de *Brachiaria decumbens*, no Brasil. In: **XXIV Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária. Anais...** 35: 17-18, 1996.
- FAGLIARI, J. J.; KUCHEMUCK, M. R. G.; CURI, P. R.; PASSIPIERI, M. Aspectos epidemiológicos da intoxicação natural de bovinos pela micotoxina esporidesmina **Ciência Vet. Jab.** 5 (1): 1-5, 1991a.

- FAGLIARI, J. J.; KUCHEMUCK, M. R. G.; CURI, P. R.; OLIVEIRA, J. Desenvolvimento ponderal de bovinos intoxicados naturalmente pela micotoxina esporidesmina. **Ciência Vet Jab.** 5 (2): 6-8, 1991b.
- FAGLIARI, J. J.; KUCHEMUCK, M. R. G.; OKUDA, H. T.; CURI, P. R. Estudo de alguns constituintes sanguíneos de bovinos intoxicados naturalmente pela micotoxina esporidesmina. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootéc.** 46 (5): 457-475, 1994a.
- FAGLIARI, J. J.; KUCHEMUCK, M. R. G.; OKUDA, H. T.; CURI, P. R. Estudo de alguns constituintes sanguíneos de bovinos intoxicados naturalmente pela micotoxina esporidesmina. In: **XXIII Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária. Anais...** Olinda, PB. 21 a 25 de maio. 1994b.
- FAGLIARI, J. J.; KUCHEMUCK, M. R. G.; PASSIPIERI, M.; CURI, P. R. Estudo preliminar dos níveis séricos e hepáticos de ferro, cobre e zinco de bovinos intoxicados naturalmente pela micotoxina esporidesmina. In: **XXIII Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária. Anais...** Olinda, PB. 21 a 25 de maio. 1994c.
- FAGLIARI, J. J.; MARQUES, L. C.; ALESSI, A. C. Relato sobre a ocorrência de fotossensibilização em búfalos mantidos em pastagem de *Brachiaria decumbens*. In: **XXVII CONBRAVET. Anais...** Águas de Lindóia, SP. 2 a 6 de setembro. 2000a. Resumo 50.
- FAGLIARI, J. J.; MARQUES, L. C.; ALESSI, A. C.; MARTINS, F.; CADIOLI, F. A. ; SILVA, S. L. Ocorrência de eczema facial em ovinos e caprinos no Estado de São Paulo. In: **XXVII CONBRAVET. Anais...** Águas de Lindóia, SP. 2 a 6 de setembro. 2000b. Resumo 51.
- FAGLIARI, J. J.; OKUDA, H. T.; KUCHEMUCK, M. R. G.; CURI, P. R. Intoxicação natural de bovinos pela micotoxina esporidesmina. I. Aspectos epidemiológicos. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** 45 (3): 263-274, 1993a.
- FAGLIARI, J. J.; OKUDA, H. T.; KUCHEMUCK, M. R. G.; CURI, P. R. Aspectos clínicos da intoxicação natural de bovinos pela micotoxina esporidesmina. **Ciência Vet. Jab.** 5 (2): 1-3, 1991c.
- FAGLIARI, J. J.; OLIVEIRA, J. A.; KUCHEMUCK, M. R. G.; CURI, P. R. Intoxicação natural de bovinos pela micotoxina esporidesmina. III. Desenvolvimento ponderal de bovinos intoxicados. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** 45 (3): 283-289, 1993b.
- FAGLIARI, J. J.; OLIVEIRA, J. A.; LUCAS, A.; OKUDA, H. T.; PASSIPIERI, M. Fotossensibilização em bovinos mantidos em pastagens de *Brachiaria decumbens*. Estudos preliminares. In: **10º Encontro de Pesquisas Veterinárias. Anais...** Faculdade de Ciências Agrárias Veterinárias, "Campus" de Jaboticabal, UNESP. 8 a 9 de novembro. 1985. p. 41.
- FAGLIARI, J. J.; PASSIPIERI, M.; KUCHEMUCK, M. R. G.; CURI, P. R. Intoxicação natural de bovinos pela micotoxina esporidesmina. II. Aspectos clínicos. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** 45 (3): 275-282, 1993c.
- FAGLIARI, J. J.; PASSIPIERI, M.; OLIVEIRA, J. A. Síndrome fotossensibilizante em bezerros lactantes sugestiva de intoxicação por esporidesmina. **Ciência Vet. Jab.** 3 (2): 3-4. 1989.
- FAGLIARI, J. J.; PASSIPIERI, M.; OLIVEIRA, J. A. Sintomas de fotossensibilidade em bezerros alimentados com leite materno. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** 35 (4): 479-484, 1983.
- FAIRCLOUGH, R. J.; SISSONS, C. H.; HOLLAND, P. T.; RONALDSON, J. W. Studies on sporidesmin metabolism in sheep. **Proc. N. Z. Soc. Anim. Prod.** 38: 65-70, 1978.

FERRAZ, F. M. Pastagens garantem o futuro da agropecuária brasileira. In: NAKAMAE, I. J. (Ed.). **Anualpec – Anuário da pecuária brasileira**. São Paulo: FNP Consultoria e Agroinformativos, 2003. p.55-56.

FILMER, J. F. & JOHNS, A. T. Facial eczema: a brief résumé of 50 years research. In: **Proc. VIII Int. Grassl. Congr. Anais...** Oxford. 1960. p.661-663.

FIORAVANTI, M. C. S. Incidência, avaliações clínica, laboratorial e anatomopatológica da intoxicação subclínica por esporidesmina em bovinos. **Tese**. Doutorado em Medicina Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil. 1999. 257p.

FIORAVANTI, M. C. S.; TRINDADE, B. R.; BRUM, K. B.; CARNEIRO, R. B.; MENEZES, L. B.; FRANCA, A. F. S.; ORSINI, G. F.; SILVA, L. A. F. Estudo histopatológico do fígado, linfonodo mesentérico, intestino e aorta de bovinos alimentados com *Brachiaria brizantha*. In: **XI ENAPAVE. Anais...** UNESP-Botucatu. 21 a 25 de julho. 2003. p. 35.

FITZGERALD, J. M.; COLLIN, R. G.; TOWERS, N. R. Biological control of sporidesmin-producing strains of *Pithomyces chartarum* by biocompetitive exclusion. **Lett Appl Microbiol.** 26 (1): 17-21, 1998.

FLÅØYEN, A. & FRØSLIE, A. Photosensitization disorders. In: D'MELLO, J. P. F. (Ed.). **Handbook of plant and fungal toxicants**. CRC Press. 1997. p. 191-204.

FLÅØYEN, A. & SMITH, B. L. Parenchymal injury and biliary obstruction in relation to photosensitization in sporidesmin-intoxicated lambs **Vet. Res. Commun.** 16 (5): 337-344, 1992.

FLÅØYEN, A. & WILKINS, A. L. Metabolism of saponins from *Nartheicum ossifragum* - A plant implicated in the aetiology of alveld, a hepatogenous photosensitization of sheep. **Vet. Res. Commun.** 21 (5): 335-345, 1997.

FLÅØYEN, A. Do steroidal saponins have a role in hepatogenous photosensitization diseases of sheep? **Adv. Exp. Med. Biol.** 405, 395-403, 1996.

FLÅØYEN, A. M. & GRØNSTØL, H. Nephrotoxicity in lambs apparently caused by experimental feeding with *Nartheicum ossifragum*. **Vet. Res. Commun.** 19: 75-79, 1995c.

FLÅØYEN, A. M.; BRATBERG, B.; FRØSLIE, A.; GRØNSTØL, H. Nephrotoxicity and hepatotoxicity in calves apparently caused by experimental feeding with *Nartheicum ossifragum*. **Vet. Res. Commun.** 19: 63-73, 1995b.

FLÅØYEN, A.; BINDE, M.; BRATBERG, B.; DJØNNE, B.; FJØLSTAD, M.; GRØNSTØL, H.; HASSAN, H.; MANTLE, P. G.; LANDSVERK, T.; SCHÖNHEIT, J. Nephrotoxicity of *Nartheicum ossifragum* in cattle in Norway. **Vet Rec.** 137: 259-263, 1995a.

FLÅØYEN, A.; BORREBAEK, B.; NORDSTOGA, K. Glycogen accumulation and histological-changes in the livers of lambs with alveld and experimental sporidesmin intoxication. **Vet. Res. Commun.** 15 (6): 443-453, 1991a.

FLÅØYEN, A.; DI MENNA, M. E.; WILKINS, A. L.; SANDVIK, M.; BERNDT, S. Summer variation in the concentration of steroidal saponins in and the degree of fungal infection on *Nartheicum ossifragum* plants from More og Romsdal County, Norway. **Vet. Res. Commun.** 28 (3): 225-34, 2004.

FLÅØYEN, A.; SMITH, B. L.; MILES, C. O. An attempt to reproduce crystal-associated cholangitis in lambs by the experimental dosing of sarsasapogenin or diosgenin alone and in combination with sporidesmin. **N. Z. Vet. J.** 41: 171-174, 1993.

- FLÅØYEN, A.; TONNESEN, H. H.; GRONSTOL, H.; KARLSEN, J. Failure to induce toxicity in lambs by administering saponins from *Narthecium ossifragum*. **Vet. Res. Commun.** 15 (6): 483-487, 1991b.
- FLÅØYEN, A.; TORGERSEN, T. L.; LANGSETH, W. The possible involvement of 3-methoxy-2(5H)-furanone in the etiology of *Narthecium asiaticum maxim* associated nephrotoxicity in cattle. **Nat Toxins.** 7 (6): 317-319, 1999.
- FLÅØYEN, A.; WILKINS, A. L.; DENG, D.; BREKKE, T. Ovine metabolism of saponins: Evaluation of a method for estimating the ovine uptake of steroidal saponins from *Narthecium ossifragum*. **Vet. Res. Commun.** 25 (3): 225-238, 2001.
- FLÅØYEN, A.; WILKINS, A. L.; SANDVIK, M. Ruminant metabolism in sheep of saponins from *Yucca schidigera*. **Vet Res Commun.** 26 (2): 159-69, 2002.
- FORD, E. J. H. & RIVERA, R. The modification of the dehydromyodesmone-induced hepatic lesion in cattle by microsomal drug metabolizing enzymes. **J. Comp. Path.** 88: 365-380, 1978.
- FORD, E. J. H. A preliminary investigation of photosensitization in Scottish sheep. **J. Comp. Pathol.** 74: 37-44, 1964.
- FORGACS, J. & CARLL, W. T. Mycotoxicoses. **Adv. Vet. Sci.** 2: 273-382, 1962.
- FORSYTH, A. A. British Poisonous Plants. **Bull.** 161, Ministry Agric. Fish. and Food, London. 1954.
- FRANCIS, G.; KEREM, Z.; MAKKAR, H. P.; BECKER, K. The biological action of saponins in animal systems: a review. **Br J Nutr.** 88 (6): 587-605, 2002.
- FUERTES, M.; MARTINEZ, A.; MORENO, O.; BENAVIDES, J.; MENENDEZ, J.; GARCAMARIN, J. F.; PEREZ, V.; FERRERAS, M. C. Estudio clínico y lesional de un brote de fotosensibilización ovina de origen hepatogénico en Asturias. Disponível em: <http://www.exopol.com/seoc/docs/yv9k2ujl.pdf>. Acesso em: 10 de janeiro de 2009.
- FUJIOKA, T.; KASHIWADA, Y.; KILKUSKIE, R. E.; COSENTINO, L. M.; BALLAS, L. M.; JIANG, J. B. et al. Anti-AIDS agents, 11. Betulinic acid and platanic acid as anti-AIDS principles from *Syzygium claviflorum*, and the anti-AIDS activity of structurally related triterpenoids. **J. Nat. Prod.** 57: 243-247, 1994.
- FURIE, N.; VAN DER LUGT, J. J.; NEWSHOLME, S. J.; NEL, P. W. Acute *Lantana camara* toxicity in cattle. **J. S. Afr. Vet. Assoc.** 58 (4): 173-178, 1987.
- FURLAN, A. C.; SANTOLON, M. R.; SCAPINELLO, C.; MOREIRA, I.; FARIA, H. G. Avaliação nutricional do trigo mourisco (*Fagopyrum esculentum*, Moench) para coelhos em crescimento. **Acta Sci. Anim. Sci.** Maringá. 28 (1): 21-26, 2006.
- GALLAGHER, C. H. The effect of sporidesmin on liver enzyme systems. **Biochem Pharmacol.** 13: 1017-1026, 1964.
- GALLEGOS, O. S. E.; FORTUNA, P. Z.; MORALES, M. R.; JIMÉNEZ, J. G.; GONZÁLEZ S. M. Primer reporte sobre fotosensibilización causada por *Pithomyces chartarum* en borregos pastoreando *Brachiaria Brizantha* en la zona centro del estado de Tamaulipas. Disponível em: http://www.itvictoria.edu.mx/principal/tecnointelecto/vol4_no1/Tecnointelecto%20Vol%204%20No%201%20pp%204-6%20Escamilla.pdf. Acesso em: 10 de Janeiro de 2009.
- GARDINER, M. R. & NAIRN, M. Facial eczema in West Australian sheep. **J. Dept. Agric. W. Austr.** 4 (3): 85-88, 1962.

- GAVA, A. UDESC, Centro de Ciências Agroveterinárias, Departamento de Clínica e Patologia. Comunicação pessoal. 2007.
- GAVA, A. & BARROS, C. S. L. *Senecio* spp. poisoning of horses in southern Brazil. **Pesq. Vet. Bras.** 17 (1): 36-40, 1997.
- GHISI, O. M. A. A. *Brachiaria* na pecuária brasileira: importância e perspectivas. In: ENCONTRO PARA DISCUSSÃO SOBRE CAPINS DO GÊNERO BRACHIARIA, 2., 1991, Nova Odessa. **Anais...** Nova Odessa: Instituto de Zootecnia, 1991. 356p.
- GLASTONBURY, J. R. V. & BOAL, G. R. Geeldikkop in goats. **Aust. Vet. J.** 62: 62-63, 1985.
- GLASTONBURY, J. R. W.; DOUGHTY, F. R.; WHITAKER, S. J.; SERGEANT, E. A syndrome of hepatogenous photosensitization, resembling geeldikkop, in sheep grazing *Tribulus terrestris*. **Aust. Vet. J.** 61 (10): 314-316, 1984.
- GLENN, B. L.; MONLUX, A. W.; PANCIERA, R. J. A hepatogenous photosensitivity of cattle. I. Experimental production and clinical aspects of the disease. **Pathol. Vet.** 1: 469-484, 1964.
- GLENN, B. L.; PANCIERA, R. J.; MONLUX, A. W. A hepatogenous photosensitivity disease of cattle. II. Histopathology and pathogenesis of the hepatic lesions. **Pathol. Vet.** 2: 49-67, 1965.
- GOBATO, J.; SELLART, J. E.; LUPARDO, D. G.; ALESSANDRO, R. J. **XVI World Buiatrics Congr.**, Salvador, Bahia, Tomo II. 1990. p. 702-705.
- GOMAR, M. S.; DRIEMEIER, D.; COLODEL, E. M.; GIMENO, E. J. Lectin histochemistry of foam cells in tissues of cattle grazing *Brachiaria* spp. **J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.** 52 (1): 18-21, 2005.
- GONZALEZ, L.; MARCO, J. C.; OREGUI, L. M.; CUERVO, L.; KORKOSTEGI, J. L. Observaciones preliminares sobre el eczema facial de las ovejas. In: ALABART, J. L.; ALBERTI, P.; BLASCO, A.; GARCIA-MARIN, J. F.; MANRIQUE, E.; PURROY, A. (Ed). **ITEA**. Zaragoza (España). Vol Extra (11): 674-676, 1991.
- GRAYDON, R. J.; HAMID, H.; ZAHARI, P.; GARDINER, C. Photosensitization and crystal-associated cholangiohepatopathy in sheep grazing *Brachiaria decumbens*. **Aust. Vet. J.** 68 (7): 234-236, 1991.
- GRECCO, F. B.; DANTAS, A. F.; RIET CORREA, F.; LEITE, C. G.; RAPOSO, J. B. Cattle intoxication from *Enterolobium contortisiliquum* pods. **Vet. Hum. Toxicol.** 44 (3): 160-2, 2002.
- GREGG, K. Engineering gut flora of ruminant livestock to reduce forage toxicity: Progress and problems. **Trends Biotechnol.** 13: 418-421, 1995.
- HAISAH, A. H.; ELSHEIKH, H. A.; ABDULLAH, A. S.; KHAIRI, H. M.; RAJION, M. A. Effect of phenobarbitone treatment against signal grass (*Brachiaria decumbens*) toxicity in sheep. **Vet J.** 160 (3): 267-72, 2000.
- HAISAH, A. H.; ELSHEIKH, H. A.; KHAIRI, H. M.; ABDULLAH, A. S.; RAJION, M. A. Effect of griseofulvin on the toxicity of signal grass (*Brachiaria decumbens*) in sheep. **Vet. Hum. Toxicol.** 45 (2): 68-71, 2003.
- HALDER, C. A.; TABER, R. A.; CAMP, B. J. Absence of sporidesmin production by 12 Texas isolates of *Pithomyces* spp. **Appl. Env. Microb.** 41 (1): 212-215, 1981.

- HALL, W. T. K. Plant toxicosis of tropical Australia. **Aust. Vet. J.** 40: 176-182, 1964.
- HALLIWELL, W. H. Cationic amphiphilic drug-induced phospholipidosis. **Toxicol. Pathol.** 25: 53-60, 1997.
- HANSEN, D. E.; MCCOY, R. D.; HEDSTROM, O. R.; SNYDER, S. P.; BALLERSTEDT, P. B. Photosensitization associated with exposure to *Pithomyces chartarum* in lambs. **J. Am. Vet. Med. Ass.** 204 (10): 1668-1671, 1994.
- HARAGUCHI, M.; CUNHA, H. A.; MIMAKI, Y.; BRUM, K. B.; LEMOS, R. A. A.; YOKOSUKA, A., SASHIDA, Y. Furostanol glicosídicos nas folhas de *Brachiaria decumbens*. In: **26^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. Anais...** Poços de Caldas, MG. 2003. 26. PN-066.
- HARLEY, K. L. S. Biological control of *Lantana* in Australia. **Proc. 3rd Int. Symp. Biol. Control Weeds**, Montpellier, France. 1973. p.23-29.
- HIRSCHMANN, G. S.; FERRO, E. A.; FRANCO, L.; RECALDE, L.; THEODULOZ, C. Pyrrolizidine alkaloids from *Senecio brasiliensis* populations. **J. Natural Products.** 50 (4): 770-772, 1987.
- HOHENBOKEN, W. D.; ROBERTSON, J. L.; BLODGETT, D. J.; MORRIS, C. A.; TOWERS, N. R. Sporidesmin-Induced mortality and histological lesions in mouse lines divergently selected for response to toxins in endophyte-infected fescue. **J. Anim. Sci.** 78: 2157-2163, 2000.
- HOLLAND, P. T.; MILES, C. O.; MORTIMER, P. H.; WILKINS, A. L.; HAWKES, A. D.; SMITH, B. L. Isolation of the steroidal sapogenin epismilagenin from the bile of sheep affected by *Panicum dichotomiflorum* toxicosis. **J. Agric. Food Chem.** 39: 1963-1965, 1991.
- HOOPER, P. T. Pyrrolizidine alkaloid poisoning-pathology with particular reference to differences in animal and plant species. In: KEELER, R. F.; VAN KAMPEN, K. R.; JAMES, L. F. (ed.). **Effects of Poisonous Plants on Livestock.** New York, Academic Press. 1978. p. 162-176.
- HOOPER, P. T. & SCALAN, B. V. *Crotalaria retusa* poisoning of pigs and poultry. **Aust. Vet. J.** 53:109-114, 1977.
- HORE, D. E. Facial eczema. **Aust. Vet. J.** 36: 172-176, 1960.
- HSU, S. M. & REE, H. J. Histochemical studies on lectin binding in reactive lymphoid tissues. **J. Histochem. Cytochem.** 31: 538-546, 1983.
- HUTTON, E. M. Report on the *Brachiaria decumbens* problem on Fazenda São Tomás Abóboras of Carlos Cunha, Rio Verde, Goiás, visited August 15, 1975. IPB Comércio de Sementes Ltda. 3 p. (Datilografado). 1975.
- ILHA, M. R. S.; LORETTI, A. P.; BARROS, S. S.; BARROS, C. S. L. Intoxicação espontânea por *Senecio brasiliensis* (Asteraceae) em ovinos no Rio Grande do Sul. **Pesq. Vet. Bras.** 21 (3): 123-138, 2001.
- IVIE, G. W. Toxicological significance of plant furocoumarins. In: KEELER, R. F.; VAN KAMPEN, K. R.; JAMES, L. F. **Effects of poisonous plants no livestock.** Academic Press, New York. 1978. p. 2353-2354.
- JACOB, R. L. & PEET, R. L. Poisonings of sheep and goats by *Tribulus terrestris* (caltrop). **Aust. Vet. J.** 64: 288, 1987.

- JERRETT, I. V. & CHINNOCK, R. J. Outbreaks of photosensitization and deaths in cattle due to *Myoporium* af. *insulare*. R. Br. toxicity. **Aust. Vet. J.** 60: 183-186, 1983.
- JOHNSON, I. T.; GEE, J. M.; PRICE, K.; CURL, C.; FENWICK, G. R. Influence of saponins on gut permeability and active nutrient transport in vitro. **J. Nut.** 116, 2270-2277, 1986.
- JOLLY, R. D. & WALKLEY, S. U. Lysosomal storage diseases of animals: an essay in comparative pathology. **Vet. Pathol.** 34:527-548, 1997.
- JONES, R. J. & MEGARRITY, R. G. Successful transfer of DHPdegrading bacteria from Hawaiian goats to Australian ruminants to overcome the toxicity of *Leucaena*. **Aust. Vet. J.** 63: 259-262, 1986.
- JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. **Patologia Veterinária** .6ª edição. Ed. Manole. 2000. 1415 p.
- KARAM, F. S. C.; SOARES, M. P.; HARAGUCHI, M.; RIET-CORREA, F.; MÉNDEZ, M. C.; JARENKOW, J. A. Aspectos epidemiológicos da seneciose na região sul do Rio Grande do Sul. **Pesq. Vet. Bras.** 24 (4): 191-198, 2004.
- KELLER-GREIN, G.; MAASS, B.L.; HANSON, J. Variación natural en *Brachiaria* y bancos de germoplasma existentes. In: MILES, J.W.; MAASS, B.L.; VALLE, C.B. (Eds.) **Brachiaria: biología, agronomía y mejoramiento**. Cali, Colombia: Centro Nacional de Agricultura Tropical; Campo Grande: Brasil: Embrapa Gado de Corte. 1 ed. 1998. p.18-45.
- KELLERMAN, T. S. & COETZER, J. A. Hepatogenous photosensitivity diseases in South Africa. **Onder J. Vet. Res.** 52 (3): 157-73, 1985.
- KELLERMAN, T. S.; COETZER, J. A. W.; NAUDÉ, T. W. & BOTHA, C. J. **Plant Poisonings and Mycotoxicoses of Livestock in Southern Africa**. 2nd ed. Oxford University Press. Cape Town. 2005.
- KELLERMAN, T. S.; ERASMUS, G. L.; COETZER, J. A. W.; BROWN, J. M. M.; MAARTENS, B. P. Photosensitivity in South-Africa. VI. The experimental induction of geeldikkop in sheep with crude steroidal saponins from *Tribulus terrestris*. **Ond. J. Vet. Res.** 58 (1): 47-53, 1991.
- KELLERMAN, T. S.; VAN DER WESTHUIZEN, G. C.; COETZER, J. A.; ROUX, C.; MARASAS, W. F.; MINNE, J. A.; BATH, G. F.; BASSON, P. A. Photosensitivity in South Africa. II. The experimental production of the ovine hepatogenous photosensitivity disease geeldikkop (*tribulosis ovis*) by the simultaneous ingestion of *Tribulus terrestris* plants and cultures of *Pithomyces chartarum* containing the mycotoxin sporidesmin. **Ond. J. Vet. Res.** 47 (4): 231-61, 1980.
- KELLY, W. R. Enfermedad del hígado en grandes y pequeños rumiantes. **10º Congr. Latinoamericano de Buiatria, 30ª Jornadas Uruguayas de Buiatria**. Paysandú, Uruguay. 2002. p. 1-6.
- KELLY, W. R. The liver and biliary system. In: JUBB, K. V. F.; KENNEDY, P. C.; PALMER, N. (Eds.). **Pathology of Domestic Animals**. Academic Press, Orlando. 1993.
- KHAIRI, H. M.; ELSHEIKH, H. A.; ABDULLAH, A. S. The effect of signal grass (*Brachiaria decumbens*) on drug-metabolizing enzymes in sheep and comparison with normal cells. **Vet. Human Toxicol.** 42 (4): 193-195, 2000.
- KINGSBURY, J. M. **Poisonous Plants of the United States and Canada**. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey. 32-33, 1964.

KNIGHT, A. P. & WALTER, R. G. (Eds.). **A Guide to Plant Poisoning of Animals in North America**, Publisher: Teton NewMedia, Jackson WY (www.veterinarywire.com), Internet Publisher: Publisher: International Veterinary Information Service (www.ivis.org), Ithaca, New York, USA. 2003.

KOCK, W. T. & ENSLIN, P. R. Chemical investigation of photosensitization diseases of domestic animals. I. Isolation and characterization of steroidal sapogenins from *Tribulus terrestris*. **J. S. African Chem. Inst.** 11: 33–36, 1958.

KRAMER, J. W. & HOFFMAN, W. E. Clinical Enzymology. In: KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. (Eds.). **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. Academic Press. San Diego. 1997. p. 303-325.

KREBS, H. C.; CARL, T.; HABERMEHL, G. G. Pyrrolizidine alkaloid composition in six Brazilian *Senecio* species. **Phytochemistry**. 43 (6): 1227-1229, 1996.

KURIWAKI, K. & YOSHIDA, H. Morphological characteristics of lipid accumulation in liver-constituting cells of acid lipase deficiency rats (Wolman's disease model rats). **Pathol. Int.** 49: 291-297, 1999.

LAJIS, N. H.; SALAM ABDULLAH, H.; SALIM, S. J.; BREMNER, J. B.; KHAN, M. N. Epi-sarsasapogenin and epi-smilagenin: two sapogenins isolated from the rumen content of sheep intoxicated by *Brachiaria decumbens*. **Steroids**. 58: 387-389, 1993.

LAKSESVELA, B. & DISHINGTON, I. W. Bog asphodel (*Narthecium ossifragum*) as a cause of photosensitisation in lambs in Norway. **Vet. Rec.** 112 (16): 375-378, 1983.

LANCASHIRE, J. A. & KEOGH, R. G. Facial eczema and grazing management. **Sheepfarm. Annu.** 29-35, 1968.

LANCASTER, M. J.; VIT, I.; LYFORD, R. L. Analysis of bile crystals from sheep grazing *Panicum schinzii*. **Aust. Vet. J.** 68 (8): 281, 1991.

LÁU, H. D. & SINGH, N. P. Eczema facial em ovinos intoxicados por *Pithomyces chartarum* em pastagem de Quicuí-da-Amazônia. **Pesq. Agrop. Bras.** 20 (8): 873-875, 1985.

LÁU, H. D. & SINGH, N. P. Eczema facial em ovinos intoxicados por *Pithomyces chartarum* em pastagem de *Brachiaria humidicola*. In: **XIX Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária. Anais...** Belém, Pará. 9 a 13 de julho. 1984. p.355.

LÁU, H. D. Efeitos tóxicos de *Lantana camara* e de *Pithomyces chartarum* em búfalos. **Embrapa-CPATU**, Belém. 54: 18, 1990.

LAUFER-AMORIM, R.; FIORAVANTI, M. C. S.; AMORIM, R. M.; BORGES, A. S.; KUCHEMUCK, M. R. G. Avaliação histopatológica de biópsias hepáticas em bovinos criados em pastos de *Brachiaria decumbens*. In: **XI ENAPAVE. Anais...** UNESP-Botucatu. 21 a 25 de julho. 2003. p. 13.

LAWS, L. Toxicity of *Crotalaria mucronata* to sheep. **Aust. Vet. J.** 44, 453–455, 1968.

LE BARS, J.; OSWALD, E.; LE BARS, P.; BONNEFOI, M.; BEZILLE, P.; BRAUN, J. P. Ecotoxinogenesis of *Pithomyces chartarum*. **Food Addit Contam.** 7 (1): 19-21, 1990.

LEE, S. T.; STEGELMEIER, B. L.; GARDNER, D. R.; VOGEL, K. P. The isolation and identification of steroidal sapogenins in switchgrass. **J. Nat. Tox.** 10 (4): 273-81, 2001.

LEME, M. C. M.; MANDORINO, I.; MACRUZ, R.; CAMPEDELLI FILHO, O. Lesões degenerativas nodulares no fígado de bovinos mantidos em pastos de *Brachiaria* spp, no Estado de São Paulo – Brasil. **Arq. Inst. Biol.** 55 (1):54, 1988.

- LEMOS, R. A. A. & PURISCO, E. Plantas que causam fotossensibilização hepatógena, p.297-315. In: LEMOS, R. A. A.; BARROS, N.; BRUM, K. R. (ed.). **Enfermidades de Interesse Econômico em Bovinos de Corte: perguntas e respostas**. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande. 2002. 292p.
- LEMOS, R. A. A.; FERREIRA, L. C. L.; SILVA, S. M.; NAKATO, L. & SALVADOR, S. C. Fotossensibilização e colangiopatia associada a cristais em ovinos em pastagem de *Brachiaria decumbens*. **Ciência Rural**. 26: 109-113, 1996.
- LEMOS, R. A. A.; NAKAZATO, L. & SALVADOR, S. C. Alterações histológicas no fígado de ruminantes com fotossensibilização hepatógena associada à ingestão de *Brachiaria decumbens* e *Brachiaria brizantha*. In: **VIII ENAPAVE. Anais...** Pirassununga, SP. 21-25 de julho. 1997a. PA-59.
- LEMOS, R. A. A.; NAKAZATO, L.; HERRERO JUNIOR, G. A.; SILVEIRA, A. C.; PORFIRIO, L. C. Fotossensibilização e colangiopatia associada a cristais em caprinos mantidos sob pastagens de *Brachiaria decumbens* no Mato Grosso do Sul. **Ciência Rural**. 28 (3): 507-510, 1998.
- LEMOS, R. A. L. & BRUM, K. B. Intoxicação por *Brachiaria decumbens* em bovinos. In: **X ENAPAVE. Anais...** Pirassununga. 21 a 25 de julho. 2001. p. 222.
- LEMOS, R. A.; SALVADOR, S. C. & NAKAZATO, L. Photosensitization and crystal-associated cholangiohepatopathy in cattle grazing *Brachiaria decumbens* in Brazil. **Vet. Hum. Toxicol.** 39 (6): 376-377, 1997b.
- LI, H. Y.; SUN, N. J.; KASHIWADA, Y.; SUN, L.; SNIDER, J. V.; COSENTINO, L. M.; LEE, K. H. Anti-AIDS agents 9. A new C31 lanostane-type triterpene and anti-AIDS principle from *Polyalthia suberosa*. **J. Nat. Prod.** 56: 1130-1133, 1993.
- LIDDELL, J. R.; STERMITZ, F. R.; BARROS, C. S. L. Pyrrolizidine alkaloids from *Senecio oxyphyllus*, a Brazilian poisonous plant. **Biochem. System. Eco.** 20: 393, 1992.
- LIMA, C. R. O.; SILVA, L. A. F.; SANT'ANA, F. J. F.; VIU, M. A. O.; LIMA, G. F.; SILVA, R. V. E.; RABELO, R. E. Surto de fotossensibilização hepatógena associada ao pastejo com *Brachiaria brizantha* em bovinos no Estado de Goiás. BALBINO, L. C.; VIEIRA, E. H. N. (ed). **1ª Semana de Iniciação Científica da Embrapa Arroz e Feijão e XII Semana de Iniciação Científica da Universidade Federal de Goiás – UFG**. Goiânia, GO, 18 a 22 de Outubro. 2004.
- LIS, H. & SHARON, N. Lectins: carbohydrate-specific proteins that mediate cellular recognition. **Chem. Rev.** 98, 637-674, 1998.
- LÓPEZ, T. A. & ODRIOZOLA, E. R. Grado de riesgo de fotossensibilización de bovinos en pastoreo de rastrojo de trigo com falsa viznaga (*Ammi majus* L.). **Revta Med. Vet.** 68 (2): 98-101, 1987.
- LORENZI, H. **Árvores brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil**. 4ª ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2002. 368p
- LOSTE, A.; SÁEZ, T.; RAMOS, J. J.; FERNÁNDEZ, A. **Pequeños rumiantes**, Zaragoza. 3 (3): 8-13, 2002.
- MACEDO, M. C. M. Pastagens no Ecosistema Cerrados: evolução das pesquisas para o desenvolvimento sustentável. In: **42ª Reun. Anu. Soc. Bras. Zootecnia. Anais...** Goiânia. 2005. p.56-84.

- MACEDO, M. C.; BEZERRA, M. B.; SOTO-BLANCO, B. Fotossensibilização em animais de produção na região semi-árida do Rio Grande do Norte. **Arqs Inst. Biológico**. 73 (2): 251-254, 2006.
- MACLACHLAN, N. J. & CULLEN, J. M. Fígado, sistema biliar e pâncreas exócrino, p.95-131. In: CARLTON, W. W. & MCGAVIN, M. D. (ed.) **Patologia Veterinária Especial de Thomson**. 2ª ed. Artes Médicas, Porto Alegre, 1998.
- MALAFAIA, P. 2008. Comunicação pessoal (Depto Nutrição Animal e Pastagem, Instituto de Zootecnia, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ).
- MALAVOLTA, V. M. A.; AMARAL, R. E. M.; RIPINSKAS, O. M. Plantas hospedeiras e distribuição geográfica do fungo *Pithomyces chartarum* (Berk & Curt) M. B. Ellis no Brasil. **Biológico**. 46 (3/4): 59-76, 1980.
- MALONE, F. E.; KENNEDY, S.; REILLY, G. A.; WOODS, F. M. Bog asphodel (*Narthecium ossifragum*) poisoning in cattle. **Vet Rec**. 131: 100-103, 1992.
- MARASAS, W. F. O. & KELLERMAN, T. S. Photosensitivity in cattle. In: WYLLIE, T. D. & MOREHOUSE, L. G. (ed.) **Mycotoxic Fungi, Mycotoxins, Mycotoxicoses. An Encyclopedic Handbook**. Vol. II. Marcel Dekker, New York. 1978. p.73-84.
- MARASAS, W. F. O.; ADELAAR, T. F.; KELLERMAN, T. S.; MINNÉ, J. A.; VAN RENSBURG, I. B. J.; BURROUGHS, G. W. First report of facial eczema in sheep in South Africa. **Onderstepoort J. Vet. Res.** 39 (2): 107-112, 1972.
- MARCHIORETTO, M. S.; WINDISCH, P. G.; SIQUEIRA, J. C. Padrões de distribuição geográfica das espécies de *Froelichia* Moench e *Froelichiella* R.E. Fries (Amaranthaceae) no Brasil. **IHERINGIA, Sér. Bot.** 59 (2): 149-159, 2004.
- MARQUES, D. C.; SANTOS, H. L.; COUTO, E. S.; MELLO, M. A.; RIBEIRO, R. M. P.; FERREIRA, P. M. Intoxicação experimental pelo tamboril *Enterolobium contortisiliquum* (Vell.) Morang. em bovinos. **Arquivos da Escola de Veterinária, UFMG, Belo Horizonte**, 26 (3): 283-286, 1974.
- MARTHA JÚNIOR, G. & CORSI, M. Pastagens no Brasil: Situação atual e perspectivas. **Preços Agrícolas**. 3-6, 2001.
- MAZNI, O. A.; SHARIF, H.; KHUSAHRY, M. Y. M.; VANCE, H. N. Photosensitization in goats grazed on *Brachiaria decumbens*. **Mardi Res. Bull.** 13 (2): 203-206, 1985.
- MCDONOUGH, S. P.; WOODBURY, A. H.; GALEY, F. D.; WILSON, D. W.; EAST, N.; BRACKEN, E. Hepatogenous photosensitization of sheep in California associated with ingestion of *Tribulus terrestris* (puncture vine). **J. Vet. Diag. Invest.** 6: 392-395, 1994.
- MCSWEENEY, C. S. Poisoning of livestock by *Lantana camara*: pathogenesis and treatment. **Penyakit Hewan**. 20: 30-33, 1988.
- MEAGHER, L. P.; WILKINS, A. L.; MILES, C. O.; COLLIN, R. G.; FAGLIARI, J. J. Hepatogenous photosensitization of ruminants by *Brachiaria decumbens* and *Panicum dichotomiflorum* in the absence of sporidesmin: lithogenic saponins may be responsible. **Vet Human Toxicol**. 38 (4): 271-4, 1996.
- MEAGHER, L. P.; SMITH, B. L.; WILKINS, A. L. Metabolism of diosgenin-derived saponins: implications for hepatogenous photosensitization diseases in ruminants. **Animal Feed Scie Techn.** 91: 157-170, 2001

- MÉNDEZ M. D. C. & RIET-CORREA, F. Plantas hepatotóxicas. In: MÉNDEZ, M. D. C. & RIET-CORREA, F. (ed.). **Plantas tóxicas e Micotoxícoses**. Editora Universitária, Pelotas. 2000. p. 9-29.
- MÉNDEZ, M. C. & RIET-CORREA, F. Intoxicações por Plantas e Micotoxinas. In: RIET-CORREA F., SCHILD A.L., MÉNDEZ M.C. & LEMOS R.A.A. (ed.) **Doenças de Ruminantes e Eqüinos**. Vol. 2. Editora Varela, São Paulo. 2001. p. 219-299.
- MÉNDEZ, M. C. Intoxicações por plantas que causam fotossensibilização primária. In: RIET-CORREA, F.; MÉNDEZ, M. del C.; SCHILD, A. L. (eds). **Intoxicações por plantas e micotoxícoses em animais domésticos**. Cap. 4, vol. 1. Ed Agropecuária Hemisfério Sul do Brasil. Pelotas, RS. 1993. p. 107-112.
- MÉNDEZ, M. C.; RIET-CORREA, F.; SCHILD, A. L.; FERREIRA, J. L.; PIMENTEL, M. Fotossensibilização em bovinos causada por *Ammi majus* (Umbelliferae) no Rio Grande do Sul. **Pesq. Vet. Bras.** 11: 17-19, 1991.
- MÉNDEZ, M. C.; RIET-CORREA, F.; SCHILD, A. L.; MARTZ, W. Intoxicação por *Senecio* spp. (Compositae) em bovinos no Rio Grande do Sul. **Pesq. Vet. Bras.** 7 (2): 51-56, 1987.
- MÉNDEZ, M. C.; RIET-CORREA, F.; SCHILD, A. L.; MARTZ, W. Intoxicação experimental por cinco espécies de *Senecio* em bovinos e aves. **Pesq. Vet. Bras.** 10 (3/4): 63-69, 1990.
- MÉNDEZ, M. D. C.; RIET-CORREA, F.; SCHILD, A. L.; GARCIA, J. T. C. Poisoning by *Echium plantagineum* Boraginaceae in cattle in Southern Brazil. **Pesq. Vet. Bras.** 5: 57-64, 1985.
- MENDONÇA, F. S.; CAMARGO, L. M.; FREITAS, S. H.; DÓRIA, R. G. S.; BARATELLA-EVÊNCIO, L.; EVÊNCIO NETO, J. Aspectos clínicos e patológicos de um surto de fotossensibilização hepatógena em ovinos pela ingestão de *Brachiaria decumbens* (Gramineae) no município de Cuiabá, Mato Grosso. **Ciênc. Anim. Bras.** 9 (4): 1034-1041, 2008.
- MENNA, M. E. & BAILEY, J. R. *Pithomyces chartarum* spore counts in pasture. **N. Z. J. Agric. Res.** 16: 343-351, 1973.
- MENNA, M. E. Facial eczema. 2. Warning systems. **Proc. Ruakura Farmer's Conf. Week**, New Zealand. 1973. p.50-54.
- MENNA, M. E.; MORTIMER, P. H.; WHITE, E. P. The Genus *Pithomyces*. In: WYLLIE, T. D. & MOREHOUSE, L. G. (ed.) **Mycotoxic Fungi, Mycotoxins, Mycotoxícoses. An Encyclopedic Handbook**. Marcel Dekker, New York. 1978. p. 99-103.
- MERCK VETERINARY MANUAL, 2006. Disponível em <http://www.merckvetmanual.com>.
- MEYER, D. J.; HARVEY, D. J. **Veterinary laboratory medicine: interpretation & diagnosis**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1998. 373p.
- MILES CO, WILKINS AL, ERASMUS GL, KELLERMAN TS, COETZER JAW Photosensitivity in South-Africa. VII. Chemical-composition of biliary crystals from a sheep with experimentally-induced geeldikkop **Ond. J. Vet. Res.** 61 (3): 215-222, 1994b.
- MILES, C. O. A role for steroidal saponins in hepatogenous photosensitisation. **N. Z. Vet. J.** 41: 221, 1993.
- MILES, C. O.; MUNDAY, S. C.; HOLLAND, P. T.; LANCASTER, M. J.; WILKINS, A. L. Further analysis of bile crystals from sheep grazing *Panicum schinzii* (sweet grass). **Aust. Vet. J.** 68: 34, 1992b.

- MILES, C. O.; MUNDAY, S. C.; HOLLAND, P. T.; SMITH, B. L.; EMBLING, P. P.; WILKINS, A. L. Identification of a saponin glucuronide in the bile of sheep affected by *Panicum dichotomiflorum* toxicosis. **N. Z. Vet. J.** 39 (4): 150-2, 1991.
- MILES, C. O.; WILKINS, A. L.; ERASMUS, G. L.; KELLERMAN, T. S. Photosensitivity in South-Africa. VIII. Ovine metabolism of *Tribulus terrestris* saponins during experimentally induced geeldikkop. **Ond. J. Vet. Res.** 61 (4): 351-359, 1994a.
- MILES, C. O.; WILKINS, A. L.; MUNDAY, S. C.; FLÅØYEN, A.; HOLLAND, P. T.; SMITH, B. L. Identification of insoluble salts of the β -D-glucuronides of episarsasapogenin and epismilagenin in the bile of lambs with alveld and examination of *Nartheccium ossifragum*, *Tribulus terrestris*, and *Panicum miliaceum* for saponins. **J. Agric. Food Chem.** 41: 914-917, 1993.
- MILES, C. O.; WILKINS, A. L.; MUNDAY, S. C.; HOLLAND, P. T.; SMITH, B. L.; LANCASTER, M. J.; EMBLING, P. P. Identification of the calcium salt of epismilagenin β -D-glucuronide in the bile crystals of sheep affected by *Panicum dichotomiflorum* and *Panicum schinzii* toxicoses. **J. Agric Food Chem.** 40 (9): 1606-1609, 1992a.
- MIMAKI, Y.; HARADA, H.; SAKUMA, C.; HARAGUCHI, M.; YUI, S.; KUDO, T.; YAMAZAKI, M.; SASHIDA, Y. Enterolosaponins A and B, novel triterpene bisdesmosides from *Enterolobium contortisiliquum*, and evaluation for their macrophage-oriented cytotoxic activity. **Bioorg. Med. Chem. Let.** 13 (4): 623-627, 2003.
- MITCHELL, K. J.; WALSH, T. O.; ROBERTSON, N. G. Weather conditions associated with outbreaks of facial exzema. **N. Z. J. Agric. Res.** 2: 584-604, 1959.
- MITCHELL, K. J.; THOMAS, R. G.; CLARKE, R. T. J. Factors influencing the growth of *Pithomyces chartarum* in pasture. **N. Z. J. Agric. Res.** 4: 566-577, 1961.
- MONLUX, A. W.; GLENN, B. L.; PANCIERA, R. J.; CORCORAN, J. B. Bovine hepatogenous photosensitivity associated with the feeding of alfalfa hay. **J. Am. Vet. Med. Assoc.** 142 (9): 989-994, 1963.
- MORAIS, M. G.; RANGEL, J. M.; MADUREIRA, J. S.; SILVEIRA, A. C. Variação sazonal da bioquímica clínica de vacas aneroladas sob pastejo contínuo de *Brachiaria decumbens*. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** 52: 98-104, 2000.
- MOREIRA, C. N.; BANKYS, V. L.; ROSA, B. C.; PINTO, A. S.; SILVA, L. A. F.; HARAGUCHI, M.; FIORAVANTI, M. C. S. Bovinos alimentados com capim *Brachiaria* e *Andropogon*: desempenho, avaliação da quantidade de esporos do fungo *Pithomyces chartarum* e teor de saponina das pastagens. VII Congresso Brasileiro de Buiatria. 10 a 13 de outubro de 2007, Curitiba. Resumo 99. **Arch. Vet. Sci.** 12 (supl.): 141, 2007a.
- MOREIRA, C. N.; MORAIS, M.; GARCIA, E. C.; ARAUJO, E. G.; FIORAVANTI, M. C. S. Bovinos alimentados com capim *Brachiaria* e *Andropogon*: alterações histológicas do fígado e linfonodos. VII Congresso Brasileiro de Buiatria. 10 a 13 de outubro de 2007, Curitiba. Resumo 98. **Arch. Vet. Sci.** 12 (supl.): 140, 2007b.
- MOREIRA, C. N.; QUEIROZ, J. A. C. C.; CARVALHO, T. F.; COSTA, T. N.; COSTA, G. L.; HARAGUCHI, M.; FIORAVANTI, M. C. S. Bovinos alimentados com capim *Brachiaria* e *Andropogon*: hematologia e bioquímica clínica. VII Congresso Brasileiro de Buiatria. 10 a 13 de outubro de 2007, Curitiba. Resumo 95. **Arch. Vet. Sci.** 12 (supl.): 136, 2007c.
- MORTIMER, P.H.; WHITE, E. P.; MENNA, M. E. Toxicity of sporidesmins in laboratory animals. In: WYLLIE, T. D. & MOREHOUSE, L. G. (ed.) **Mycotoxic Fungi, Mycotoxins**,

Mycotoxicoses. An Encyclopedic Handbook. Marcel Dekker, New York. 1978c. p. 478-484.

MORRIS, C. A.; TOWERS, N. R.; WHEELER, M.; WESSELINK, C. Selection for or against facial eczema susceptibility in Romney sheep, as monitored by serum concentrations of a liver enzyme. **N. Z. J. Agric. Res.** 38: 211-219, 1995.

MORRIS, C. A.; BURTON, L. J.; TOWERS, N. R.; CULLEN, N. G.; RENDEL, J. M.; JOHNSON, D. L. Genetics of susceptibility to facial eczema in Friesian and Jersey cattle. **N. Z. J. Agric. Res.** 41, 347-357, 1998.

MORTIMER, P. H. & RONALDSON, J. W. Fungal toxin induced photosensitization. In: KEELER, R. F. & TU, A. T. (eds). **Handbook of natural toxins. Plant and fungal toxins.** Vol.1. Marcel Deeker, New York. 1983. p. 361-419.

MORTIMER, P. H. & TAYLOR, A. The experimental intoxication of sheep with sporidesmin, a metabolic product of *Pithomyces chartarum*. I. Clinical observations and findings at post-mortem examination. **Res. Vet. Sci.** 3:147-160, 1962.

MORTIMER, P. H. The experimental intoxication of sheep with sporidesmin, a metabolic product of *Pithomyces chartarum*. IV. Histological and histochemical examinations of orally-dosed sheep. **Res. Vet. Sci.** 4:166-185, 1963.

MORTIMER, P. H. The toxic effect of sporidesmin in mice. **N. Z. J. Agric. Res.** 13: 437-447, 1970.

MORTIMER, P. H.; MENNA, M. E.; WHITE, E. P. Pithomycotoxicosis. "Facial eczema" in cattle. In: WYLLIE, T. D. & MOREHOUSE, L. G. (ed.). **Mycotoxic Fungi, Mycotoxins, Mycotoxicosis. An Encyclopedic Handbook.** Vol.II. Marcel Dekker, New York. 1978a. p. 63-72.

MORTIMER, P. H.; WHITE, E. P.; MENNA, M. E. Pithomycotoxicosis. "Facial eczema" in sheep. In: WYLLIE, T. D. & MOREHOUSE, L. G. (ed.). **Mycotoxic Fungi, Mycotoxins, Mycotoxicoses. An Encyclopedic Handbook.** Vol. II. Marcel Dekker, New York. 1978b. p. 195-203.

MOTIDOME, M. & FERREIRA, P. C. Alcalóides do *Senecio brasiliensis* Less. **Revta Fac. Farm. Bioq. USP.** 4: 38-44, 1966.

MOTTA, A. C.; RIVERO, G. R.; SCHILD, A. L.; RIET-CORREA, F.; MÉNDEZ, M. C.; FERREIRA, J. L.; Fotossensibilização hepatógena em bovinos no sul do Rio Grande do Sul. **Ciência Rural.** 30 (1): 143-149, 2000.

MUCHIRI, D. J.; BRIDGES, C. H.; UECKERT, D. N.; BAILEY, E. M. Photosensitization of sheep on kleingrass pasture. **J. Am. Vet. Med. Ass.** 177 (4): 353-4, 1980.

MULLENAX, C. H. *Brachiaria decumbens* toxicity - grass or fungus?: a letter to the editor. **Vet. Hum. Toxicol.** 33 (5): 464-465, 1991.

MUNDAY, R. Studies on the mechanism of toxicity of the mycotoxin, sporidesmin. 1. Generation of superoxide radical by sporidesmin. **Chem. Biol. Interact.** 41, 361-374, 1982.

MUNDAY, S. C.; WILKINS, A. L.; MILES, C. O.; HOLLAND, P. T. Isolation and structure elucidation of dichotomin, a furostanol saponin implicated in hepatogenous photosensitization of sheep grazing *Panicum dichotomiflorum*. **J. Agric Food Chem.** 41 (2): 267-271, 1993.

NASCIMENTO, T. C.; MORAIS, M.; CARVALHO, T. F.; RABELO, R. E.; BANNYS, V. L.; SANDRINI, C. N. M. Relato de caso de bovino com fotossensibilização com avaliação de

parâmetros hematológicos e bioquímicos In: **Congresso de pesquisa, ensino e extensão da UFG - CONPEEX, 2.** Anais eletrônicos do XIII Seminário de Iniciação Científica [CD-ROM], Goiânia: UFG. 2005.

NAZÁRIO W.; AMARAL, R. E. M.; FERNANDES, N. S.; CAMARGO, W. V. A.; SANTIAGO, A. M. H.; CARVALHO NETO, C. Ocorrência do *Pithomyces chartarum* (Berk & Curt) M. B. Ellis em alimentos destinados a equinos com eczema facial. **O Biológico.** 41 (12): 359-360, 1975.

NAZÁRIO, W.; AMARAL, R. E. M.; ANGELI, V. M./ CAPPELLARO, C. E. M. P. D. M.; FERNANDES, N. S.; CAMARGO, W. V. A. Intoxicação experimental produzida pelo *Pithomyces chartarum* (Berk & Curt) M. B. Ellis, isolado de *Brachiaria decumbens*. **O Biológico.** 43 (5,6): 125-131, 1977.

NAZÁRIO, W.; MANDORINO, I.; MALAVOLTA, V. A.; DUPAS, W.; WEYAND, S. C. Fotossensibilização em ovinos mantidos em pastagem de *Brachiaria ruziziensis* Germain & Evrard, no Estado de São Paulo, com provável participação do fungo *Pithomyces chartarum* (Berk & Curt) M. B. Ellis (Nota prévia). **Rev. Bras. Med. Vet.** 7 (7): 216-218, 1985.

NAZÁRIO, W.; MANDORINO, I.; WEYAND, S. C.; MALAVOLTA, W. A.; DUPAS, W. Fotossensibilização em ovinos mantidos em pastagem de *Brachiaria ruziziensis* Germain & Evrard. Nota prévia. In: **Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária. Anais...** Balneário Camburiú, SC. 18 a 23 de outubro. 1982.

NEGRÓN, G. Determination del principio toxico constituyente del fruto de la kara-kara (*Enterolobium contortisiliquum*) y su efecto experimental en ratones. **Ciências Vet.** 6: 247-265, 1976.

NOBRE, D. & ANDRADE, S. O. Relação entre fotossensibilização em bovinos jovens e a gramínea *Brachiaria decumbens* Stapf. **O Biológico.** 42 (11/12): 249-258, 1976.

NOBRE, V. M. T.; DANTAS, A. F. M.; RIET-CORREA, F.; BARBOSA FILHO, J. M.; TABOSA, I. M.; VASCONCELOS, J. S. Acute intoxication by *Crotalaria retusa* in sheep. **Toxicon.** 45: 347-352, 2005.

NOBRE, V. M. T.; RIET-CORREA, F.; BARBOSA FILHO, J. M.; TABOSA, I. M.; VASCONCELOS, J. S. Intoxicacção por *Crotalaria retusa* (Fabaceae) em equídeos no semiárido da Paraíba. **Pesq. Vet. Bras.** 24 (3): 132-143, 2004b.

NOBRE, V. M. T.; RIET-CORREA, F.; DANTAS, A. F. M.; TABOSA, I. M.; MEDEIROS, R. M. T.; BARBOSA FILHO, J. M. Intoxication by *Crotalaria retusa* in ruminants and equidae in the state of Paraíba, northeaster Brazil. In: ACAMOVICH, T.; STEWART, C. S.; PENNYCOTT, T. W. (Eds.), **Plant Poisoning and Related Toxins.** CAB International, Glasgow 2004a. p. 275-279.

NOORDIN, M. M.; SALAM ABDULLAH, A.; RAJION, M. A. Experimental *Brachiaria decumbens* toxicity in cattle. **Vet. Res. Com.** 13 (6): 491-4, 1989.

NUNES, L. P. Fotossensibilização. O problema pode estar no capim. **Ruralidade.** 19: 64-65, 1976.

NUNES, S. G.; SILVA, J. M.; SCHENK, J. A. P. Problemas com cavalos em pastagens de humidicola. **EMBRAPA-CNPGC Comunicado Técnico.** Campo Grande, MS. 37: 4, 1990.

NZMWBES. Estimated cost of facial eczema to sheep production.. **New Zealand Meat and Wool Board's Economic Service.** Wellington, N. Z. 124: 1-6, 1990.

- OCCHIONI, E. M. Considerações taxonômicas no gênero *Stryphnodendron* Mart. (Leguminosae Mimosoideae) e distribuição geográfica das espécies. **Acta Bot. Bras.** 4 (2): 153-158, 1990.
- ODRIOZOLA, E. R.; TAPIA, M. O.; LÓPEZ, T. A.; CASARO, A. P.; CALANDRA, W. Intoxicación natural de bovinos com transparente (*Myoporum laetum* Forst.) **Revta Med. Vet.**, B. Aires, 68 (4): 230-232, 1987.
- OLESZEK, W. A. Chromatographic determination of plant saponins. **J.Chrom. A.** 967: 147-162, 2002.
- OLIVEIRA JÚNIOR, C. A.; RIET-CORREA, G. Intoxicação por *Panicum maximum* em eqüídeos no estado do Pará. **Revista Científica da UFPA – Belém.** XVII Seminário de IC – Resumos. Universidade Federal do Pará. 25 a 29 de setembro de 2006. Disponível em: <http://www2.ufpa.br/rcientifica/cabecalho.php?conteudo=8.239>. Acesso em 06.01.09.
- OPASINA, B. A. Photosensitization jaundice syndrome in west-african dwarf sheep and goats grazed on *Brachiaria decumbens*. **Tropical Grasslands.** 19 (3): 120-123, 1985.
- OSWEILER, G. D. **Toxicologia Veterinária.** Artes Médicas, Porto Alegre. 526p. 1998.
- PARLE, J. N. & MENNA, M. E. The ecology of *Pithomyces chartarum* and the control of facial eczema In: LOUTIT, M. W. & MILES, J. A. A. (ed.). *Microbial Ecology.* Springer Verlag, Berlin. 1978. p. 219-224.
- PARSONS, J. J. Spread of African pasture grasses to the American tropics. **J. Range Man.** 25 (1): 12-17., 1972
- PASS, M. A. & STEWART, C. Administration of activated charcoal for the treatment of lantana poisoning of sheep and cattle. **J. Appl. Toxicol.** 4: 267–269, 1984.
- PASS, M. A.; GOOSEM, M. W.; POLLITT, S. A relationship between hepatic metabolism of reduced lantadene A and its toxicity in rats and sheep. **Comp. Biochem. Physiol. C.** 82: 457-461, 1985.
- PASS, M. A. Poisoning of livestock by lantana plants. In: KEELER, R & ANTHONY, T (eds.) **Handbook of Natural Toxins**, Toxicology of Plant and Fungal Compounds Vol. 6, Marcel Dekker, Inc., New York. 1991. p. 297–311.
- PASS, M. A. & STEWART, C. Immunisation against lantana toxins. Poisonous Plants. In: JAMES, L. F.; KEELER, R. F.; BAILEY, E. M.; CHEEKE, P. R.; HEGARTY, M. P. (eds.). **Proc. 3rd Int. Symp.** Iowa State University Press Ames, Iowa. 1992. p. 443– 447.
- PASS, M. A. Current ideas on the pathophysiology and treatment of lantana poisoning of ruminants. **Aust Vet J**, 63: 169-171, 1986.
- PASS, M. A.; POLLITT, S.; GOOSEM, M. W.; MCSWEENEY, C. S. The pathogenesis of *Lantana* poisoning. In: KELLER R.F., VAN KAMPEN K. & JAMES L.F. (ed.), **Poisonous Plants: effects on livestock.** Academic Press, New York. 1978. p. 487-493.
- PATAMALAI , B.; HEJTMANCIK, E.; BRIDGES, C. H.; HILL, D. W.; CAMP, B. J. isolation and identification of steroidal saponin in kleingrass. **Vet. Human Toxicol.** 32 (4): 314-318, 1990.
- PECKHAM, J. C.; SANGSTER, L. T.; JONES, JR. O. H. *Crotalaria spectabilis* poisoning in swine. **J. Am. Vet. Med. Assoc.** 165: 633-638, 1974.
- PEIXOTO, P. V. & BRITO, M. F. 2006. Dados não-publicados (Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ).

- PEIXOTO, P.V.; SEIXAS, J.N.; FRANÇA, T.N. ; TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J.; SMITH, B.L. Practical Rules for the Differentiation between *Brachiaria* spp. Poisoning and Pithomycotoxicosis (em publicação).
- PEIXOTO, P. V. & TOKARNIA, C. H. 1983. Dados não-publicados (Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ).
- PENGSUPARP. T.; CAI, L.; FONG, H. H. S.; KINGHORN, A. D.; PEZZUTO, J. M. Pentacyclic triterpenes derived from *Maprounea africana* are potent inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. **J. Nat. Prod.** 57: 415–418, 1994.
- PERCIVAL, J. C. & THORNTON, R. H. Relationship between the presence of fungal spores and a test for hepatotoxic grass. **Nature.** 182: 1095-1096, 1958.
- PERCIVAL, J. C. Photosensitivity diseases in New Zealand. XVII. The association of *Sporidesmium bakeri* with facial eczema. **N. Z. J. Agric. Res.** 2: 1041-1056, 1959.
- PEREIRA, F. E. L. Etiopatogenese geral das lesões. In: FILHO, G. B. **Bogliolo patologia.** 2ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1998, cap. 3, p. 19-37.
- PEREIRA, C. A.; PESSOA, J. M.; SANTOS, H. L. Intoxicação experimental em bovinos pela fava do "barbatimão" (*Stryphnodendron barbatimao* Mart.). I. Sinais clínicos. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** 41 (5): 389-403, 1989a.
- PEREIRA, C. A.; PESSOA, J. M.; SANTOS, H. L. Intoxicação experimental em bovinos pela fava do "barbatimão" (*Stryphnodendron barbatimao* Mart.). II. Aspectos anatomo-histopatológicos. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** 41 (5): 405-413, 1989b.
- PERUSIA, G. O. & RODRÍGUEZ, R. **Rev. Inv. Vet.,** Perú. 12 (2): 87-116, 2001.
- PETERSON, J. E. The toxicity of *Echium plantagineum* (Paterson's curse). 191-199, 1985.
- PHILLIPS, M. J.; OSHIO, C.; MIYAIRI, M.; SMITH, C. R. Intrahepatic cholestasis as a canalicular motility disorder. Evidence using cytochalasin. **Lab. Invest.** 48: 205–211, 1983.
- PIMENTEL, L. A.; RIET-CORREA, F.; GUEDES, K. M. R.; MACÊDO, J. T. S. A.; MEDEIROS, R. M. T.; DANTAS, A. F. M. Fotossensibilização primária em eqüídeos e ruminantes no semi-árido causada por *Froelichia humboldtiana* (Amaranthaceae). **Pesq. Vet. Bras.** 27 (1): 23-28, 2007.
- PINTO, C.; SANTOS, V. M.; DINIS, J.; PELETEIRO, M. C.; SMITH, B. L. Pitomicototoxicose (eczema facial) em ruminantes dos Açores. **Congresso de Ciências Veterinárias**, SPCV, Oeiras, 10-12 Out, 2002. p. 385.
- PINTO, C.; SANTOS, V. M.; DINIS, J.; PELETEIRO, M. C.; FITZGERALD, J. M.; HAWKES, A. D.; SMITH, B. L. Pithomycotoxicosis (facial eczema) in ruminants in the Azores, Portugal. **Vet. Rec.** 157 (25): 805-810, 2005.
- PIRES, V. S.; TAKETA, A. T. C.; GOSMANN, G.; SCHENKEL, E. P. Saponins and Sapogenins from *Brachiaria decumbens* Stapf. **J Braz. Chem Soc.** 13 (2): 135-139, 2002.
- PLUMLEE, K. H. Photosensitization in ruminants. **Vet. Med.** 605-612, 1995.
- PUOLI, J. R.; REID, R. L.; BELESKY, D. P. Photosensitization in lambs grazing switchgrass. **Agron. J.** 84 (6): 1077-1080, 1992.
- PURCHIO, A.; CORREA, B.; GALHARDO, M.; PELICCI, P. Ocorrência de surto de eczema facial em ovinos, na região de São Manuel, Estado de São Paulo. **Rev. Fac. Med. Vet. Zootec. Univ. S. Paulo.** 25 (1): 135-141, 1988.

- PURISCO, E.; LEMOS, R. A. A.; NAKAZATO, L.; DUTRA, I. S. Intoxicação por *Enterolobium contortisiliquum*. In: LEMOS, R. A. A. **Principais Enfermidades de Bovinos de Corte do Mato Grosso do Sul**. Univ.Fed. Mato Grosso do Sul. Campo Grande, MS. 1998. p. 307-312.
- RADOSTITS et al., 1999 senecio se não for trabalho, substituir no texto por radostists 2000
- RADOSTITS, O. M.; GAY, C. C.; ARUNDEL, J. H. ; BLOOD, D. C.; HINCHCLIFF, K. W. **Veterinary medicine: a textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses**. 9 Ed. Elsevier Health Sciences, 2000.
- RAPOSO, J. B.; FERNANDES, C. G., BAIALARDI, C.; DRIEMEIER, D. Observações clínicas e bioquímicas em ovinos e bovinos intoxicados experimentalmente por *Myoporium laetum*. **Acta Sci. Vet.** 32 (1): 9-17, 2004.
- RAPOSO, J. B.; MÉNDEZ, M. C.; ANDRADE, G. B.; RIET-CORREA, F. Experimental intoxication by *Myoporium laetum* in sheep. **Vet. Human Toxicol.** 40: 132-135, 1998a.
- RAPOSO, J. B., MÉNDEZ, M. C.; ANDRADE, G. B.; RIET-CORREA, F. Experimental intoxication by *Myoporium laetum* in cattle. **Vet. Human Toxicol.** 40:273-275, 1998b.
- RAPOSO, J. B.; DRIEMEIER, D.; BARROS, S. S.; GEVEHR-FERNANDES, C. Evolução das lesões histológicas e ultra-estruturais no fígado de ovinos e bovinos experimentalmente intoxicados por *Myoporium laetum*. **Pesq. Vet. Bras.** 23 (4): 149-155, 2003.
- RENVOIZE, S.A.; CLAYTON, W.D.; KABUYE, C.H.S. Morfología, taxonomía y distribución natural de *Brachiaria* (Trin.) Griseb. In: MILES, J.W.; MAASS, B.L.; VALLE, C.B. (Eds.) **Brachiaria: biología, agronomía y mejoramiento**. 1ªed. Cali, Colombia: Centro Nacional de Agricultura Tropical; Campo Grande: Brasil: Embrapa Gado de Corte, 1998. p. 1-17.
- RICHARD, J. L. Mycotoxin photosensitivity. **J. Am. Vet. Med. Assoc.** 163 (11): 1298-1299, 1973.
- RIDDELL, R. W. Permanent stained mycological preparation obtained by slide culture. **Mycologia.** 42: 265-270, 1950.
- RIET-ALVARIZA, F. & DIAS, L. El hongo *Pithomyces chartarum* asociado con casos de fotosensibilización hepatogena en bovinos. **II Jornadas Uruguayas de Buiatria**, Paysandú, Uruguay. 1974. p. 1-9.
- RIET-ALVARIZA, F. Intoxicação por *Pithomyces chartarum*. In: RIET-CORREA, F.; MÉNDEZ, M. C.; SCHILD, A. L. (Ed.). **Intoxicações por plantas e micotoxioses em animais domésticos**. Pelotas: Editorial Hemisfério Sul do Brasil, 1993. cap. 3, p. 93-101.
- RIET-ALVARIZA, F.; PERDOMO, E.; CORBO, M.; BERIAO, J.; PEÑA, L.; PARADA, L.; MICHELENA, E.; QUADRELLI, J. C.; ALZUGARAY, I. Nuevos casos de fotosensibilización hepatogena producidos por “el hongo de la pradera” *Pithomyces chartarum* (Berk. & Curt.) M.B. Ellis. **V Jornadas Uruguayas de Buiatria**, Paysandú, Uruguay. 1977. p. 48-61.
- RIET-CORREA, A. F.; SCHILD, A. L.; MÉNDEZ, M. C. LEMOS, R. A. A. (et al.). **Doença de ruminantes e eqüinos**. 2ª. Ed. Vol. 2 Varela Editora e Livraria LTDA, São Paulo, SP. 2001. p. 227-232.
- 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. **Pesq. Vet. Bras.** 21 (1): 38-42, 2001.

- RIET-CORREA, F.; MÉNDEZ, M. C.; SCHILD, A. L. **Intoxicações por plantas e micotoxícoses em animais domésticos**. Editorial Hemisfério Sur, Montevideo. 1993. 340 p.
- RIET-CORREA, F.; MÉNDEZ, M.C.; SCHILD, A. L.; RIET-CORREA, I.; SILVA NETO, S. R. Intoxicação por *Lantana glutinosa* em bovinos no Estado de Santa Catarina. **Pesq. Vet. Bras.** 4: 147-153, 1984.
- RIET-CORREA, F.; TABOSA, I. M.; AZEVEDO, E. O.; MEDEIROS, R. M. T.; SIMOES, S. V. D.; DANTAS, A. A.; ALVES, C. J.; NOBRE, V. M. T.; ATHAYDE, A. C.; GOMES, A. A.; LIMA, E. F. **Semi-Árido em Foco**. 1 (1): 63-72, 2003.
- RIET-CORREA, G.; RIET-CORREA, F.; SCHILD, A. L.; DRIEMEIER, D. Wasting and death in cattle associated with chronic grazing of *Brachiaria decumbens*. **Vet. Human Toxicol.** 44 (3): 179-180, 2002.
- ROWE, L.D. Photosensitization problems in Livestock. **Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.** 5 (2): 301-323, 1989.
- ROWLAND, I.; WISEMAN, H.; SANDERS, T.; ADLERCREUTZ, H.; BOWEY, E. Metabolism of oestrogens and phytoestrogens: role of the gut microflora. **Biochem Soc T.** 27: 304-308, 1999.
- RUSSOMANNO, O. M. R.; AMARAL, R. E. M.; MALAVOLTA, V. M. A.; ALCÂNTARA, V. B. G.; SCHAMMASS, E. A. Ocorrência do fungo *Pithomyces chartarum* (Berk. & Curt.) M.B. Ellis em forrageiras pastoreadas por bovinos. **Rev. Agric.** 60 (3): 249-265, 1985.
- RUSSOMANNO, O. M. R.; COUTINHO, L. N.; FIGUEIREDO, M. B. Constatação de *Leptosphaerulina chartarum* Roux, teleomorfo de *Pithomyces chartarum* (Berk. & Curt.) M.B. Ellis. **Fitopatol. Bras.** 20 (supl.): 309, 1995.
- RUSSOMANNO, O. M. R.; KRUPPA, P. C.; CALIL, E. M. B. Doenças das pastagens. In: **Manejo integrado de pragas e doenças das pastagens**. São Paulo: Secretaria de Agricultura e Abastecimento, 2000. v. 2, 50 p. (Manual Técnico, Série Especial).
- RUSSOMANNO, O. M. R.; MALAVOLTA, V. M. A.; AMARAL, R. E. M.; LASCA, C. C.; ALCÂNTARA, V. B. G.; SCHAMMAS, E. A. Estudos sobre a ocorrência de fungos em gramíneas forrageiras. **Biológico.** 53 (1/6): 25-35, 1987.
- RUSSOMANNO, O. M. R.; PORTUGAL, M. A. S. C.; COUTINHO, L. N.; CALIL, E. M. B.; FIGUEIREDO, M. B. *Leptosphaerulina chartarum* (= *Pithomyces chartarum*) e seu envolvimento no eczema facial. **Arq. Inst. Biol.** 70 (3): 385-390, 2003.
- SALA, R. V.; CREMASCO, A. C. M.; CALDEIRA, C. P.; BANDARRA, M.B.; NERY, R.; SANCHES, C. D. C.; PINCZOWSKI, P.; THOMÉ, H. E.; MOURA, V. M. B. D.; BANDARRA, E. P. Fotossensibilização hepatógena em um bovino associada a ingestão de *Brachiaria brizantha*. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** 57 (1): 46, 2005.
- SALAM-ABDULLAH, A.; LAJIS, N. H.; BREMER, J. B.; DAVIES, N. W.; MUSTAPHA, W.; RAJION, M. A. Hepatotoxic constituents in the rumen of *Brachiaria decumbens* intoxicated sheep. **Vet Hum Toxicol.** 34: 154-155, 1992.
- SALAM-ABDULLAH, A.; NOORDIN, M. M.; RAJION, M. A. Neurological disorders in sheep during signal grass (*Brachiaria decumbens*) toxicity. **Vet. Human Tox.** 31 (2): 128-129, 1989.
- SALAM-ABDULLAH, A.; NORDIN, M. M.; RAJION, M. A. Signal grass (*Brachiaria decumbens*) toxicity in sheep: changes in motility and pH of reticulo-rumem. **Vet Hum Toxicol.** 30 (3): 256-258, 1988.

- SALAM-ABDULLAH, A.; NORDIN, M. M.; RAJION, M. A. Toxicity of *Brachiaria decumbens* in sheep and goats. In: **1st Congress of Toxicology in Developing Countries (DC). Anais...** Buenos Aires, Argentina, 15-21 November. 1987.
- SANO, J.; SHIRAKURA, S.; ODA, S.; HARA, T.; ISHIHARA, T. Foam cells generated by a combination of hyperglycemia and hyperlipemia in rats. **Pathol Int.** 54 (12): 904-13, 2004.
- SANTOS, R. I. Metabolismo básico e origem dos metabólitos secundários. In: SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. (ed.). **Farmacognosia da Planta ao Medicamento.** Editora da UFRGS/Editora da UFSC, Porto Alegre. 2000. p.323-354.
- SCHEIE, E.; RYSTE, E. V.; FLÅØYEN, A. Measurement of phylloerythrin (phytoporphyrin) in plasma or serum and skin from sheep photosensitised after ingestion of *Nartheccium ossifragum*. **N Z Vet J.** 51 (3): 99-103, 2003.
- SCHENK, M. A. M. & SCHENK, J. A. P. Aspectos gerais da fotossensibilização hepatógena de bovinos. **EMBRAPA-CNPGC Comunicado Técnico.** Campo Grande. 19, 1983. 7p.
- SCHENK, M. A. M.; NUNES, S. G.; SILVA, J. M. Ocorrência de fotossensibilização em eqüinos mantidos em pastagem de *Brachiaria humidicola*. **EMBRAPA-CNPGC Comunicado Técnico.** Campo Grande, 40: 1-4, 1991.
- SCHENK, M. A. M.; SCHENK, J. A. P. Estudo da fotossensibilização hepatógena em bezerros em pastagem de *Brachiaria decumbens* cv. australiana. **SOMVTAP Em Revista.** 2 (5): 7-8. 1981.
- SCHENK, M. A. M.; SCHENK, J. A. P.; RIBEIRO, O. C. Fotossensibilização hepatógena: aspectos clínicos e anátomo-patológicos. **17^o Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária.** 1980.
- SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; ATHAYDE, Saponinas. In: SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. (Org.). **Farmacognosia: da planta ao medicamento.** 5. ed. Porto Alegre / Florianópolis: UFSC. 2004.
- SCHILD, A. L.; MOTTA, A. C.; RIET-CORREA, F.; KARAM, F. C.; GRECCO, F. B.. Photosensitivity in cattle in southern Brazil. In: ACAMOVIC, T.; STEWART, C. S.; PENNYCOTT, T. W. (ed.), **Poisoning Plants and Related Toxins.** CAB International, London. 2004. p.162-166.
- SEAMAN, J. T. Pyrrolizidine alkaloid poisoning of sheep in New South Wales. **Aust. Vet. J.** 64 (6), 164–167, 1987.
- SEAWRIGHT, A. A. & ALLEN, J. G. Pathology of the liver and kidney in lantana poisoning of cattle. **Aust.Vet. J.** 48:323-331, 1972.
- SEAWRIGHT, A. A. A possible mechanism of intrahepatic obstruction in lantana poisoning. **Aust.Vet. J.** 41: 116-119, 1965a.
- SEAWRIGHT, A. A. Electron microscopic observations of the hepatocytes of sheep in lantana poisoning. **Pathol. Vet.** 2: 175-196, 1965c.
- SEAWRIGHT, A. A. Studies on experimental intoxication of sheep with *Lantana camara*. **Aust. Vet. J.** 39: 340-344, 1963.
- SEAWRIGHT, A. A. Toxicity of *Lantana spp.* in Queensland. **Aust. Vet. J.** 41: 235-238, 1965b.

- SEAWRIGHT, A. A.; KELLY, W. R.; HRDLICKA, J.; MCMAHON, P.; MATTOCKS, A. R.; JUKES, R. Pyrrolizidine Alkaloids in cattle due to *Senecio* species in Australia. **Vet. Rec.** 31: 188-189, 1991.
- SEAWRIGHT, A. A.; LEE, J. S.; ALLEN, J. G.; HRDLICKA, J. Toxicity of *Myoporum* spp and their furanosequiterpenoid essential oils. In: KEELER, R. F.; VAN KAMPEN, K. R.; JAMES, L. F. (ed.). **Effects of Poisonous Plants on Livestock**. Academic Press, New York. 1978. p. 241-250.
- SEITZ, A. L.; TRAVERSO, S. D.; LORETTI, A. P.; BIERHALS, G. S.; SANTOS, P. R. K.; GOMAR, M. S.; KRAUSPENHAR, C.; CATTANI, C.; DRIEMEIER, D. Ocorrência de fotossensibilização em ovinos mantidos em pastagem de *Brachiaria decumbens* no Rio Grande do Sul. In: **X ENAPAVE. Anais...** Pirassununga. 21 a 25 de julho. 2001. p. 169.
- SEIXAS, J. N.; TOKARNIA, C. H.; PINTO, C. A.; FRANÇA, T. N.; PEIXOTO, P. V. A causa da fotossensibilização de bovinos em pastagens no Brasil: *Brachiaria* spp ou *Pithomyces chartarum*. **Pesq. Vet. Bras.** (em publicação).
- SENDULSKY, T. Chave para identificação de *Brachiaria*. **J. Agroceres.** 5 (56): 4-5, 1977. In: Gramíneas forrageiras do gênero *Brachiaria*. Circular Técnica n° 1. Campo Grande MS, janeiro de 1980. (edição de 1984). Disponível em <http://www.cnpqg.embrapa.br/publicacoes/ct/ct01/13intoxicacao.html>
- SERRÃO, E. A. D. & SIMÃO NETO, M. Informações sobre duas espécies de gramíneas forrageiras do gênero *Brachiaria* na Amazônia: *B. decumbens* Stapf e *B. ruziziensis* Germain et Evrard. Belém, Instituto de Pesquisa e Experimentação Agropecuária do Norte. **IPEAN. Série: Estudos sobre forrageiras na Amazônia.** 2 (1): 31, 1971.
- SHARMA, O. P.; DAWRA, R. K.; KRISHNA, L.; MAKKAR, H. P. S. Toxicity of lantana (*Lantana camara* L.) leaves and isolated toxins to rabbits. **Vet. Hum. Toxicol.** 30 (3): 214-218, 1988.
- SHARMA, O. P.; MAKKAR, H. P. S.; DAWRA, R. K.; NEGI, S. S. A review of the toxicity of *Lantana camara* (Linn) in animals. **Clin. Toxicol.** 18: 1077-1094, 1981.
- SHARMA, O. P.; SHARMA, S.; PATTABHI, V.; MAHATO, S. B.; SHARMA, P. D. A review of the hepatotoxic plant *Lantana camara*. **Crit Rev Toxicol.** 37 (4): 313-52, 2007.
- SHONS, S.; BONEL-RAPOSO, J.; SHILD, A. L.; GEVEHR-FERNANDES, C.; SOARES, M. P. Intoxicação por *Brachiaria brizantha* em ovinos no Rio Grande do Sul. Anais do XII ENAPAVE. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** 57 (1): 35, 2005.
- SILVA, F. M. & COUTO, E.S. Intoxicação experimental de bovinos pela *Lantana camara* no Estado de Pernambuco. **Arqs Esc. Vet., Univ. Fed. Minas Gerais,** 23:77-89, 1971.
- SIMON, F. R. & ARIAS, I. M. Alterations in liver plasma membranes and their possible role in cholestasis. **Gastroenterology.** 62: 342-345, 1972.
- SIMON, F. R. & ARIAS, I. M. Alteration of bile canalicular enzymes in cholestasis. A possible cause of bile secretory failure. **J. Clin. Invest.** 52: 765-775, 1973.
- SIQUEIRA-SOUZA, V.; SANDRINI, C. N. M.; FIORAVANTI, M. C. S.; HARAGUCHI, M. Avaliação sazonal das saponinas nas pastagens de *Brachiaria* e *Andropogon* do centro-oeste brasileiro. **3º CICAM.** 2002. http://www.biologico.sp.gov.br/arquivos/V72_supl_cicam/43.PDF

- SMITH, B. L. & TOWERS, N. R. Pithomycotoxicosis (facial eczema) in New Zealand and the use of zinc salts for its prevention. Plant Toxicology. **Proc. Australia-U.S.A. Poisonous Plants Symposium**, Brisbane, Australia. 1984.
- SMITH, J. D.; LEES, F. T.; CRAWLEY, W. E. Weather conditions, spore counts, and facial eczema in test sheep. **N.Z. J. Agric. Res.** 8 (1): 63-87, 1965.
- SMITH, B. L.; STANBRIDGE, T. A.; EMBLING, P. P. Sheep breed differences in pentobarbitone sleeping-time and response to experimental sporidesmin intoxication. **N. Z. Vet. J.** 28: 35-36, 1980.
- SMITH, B. L & EMBLING, P. P. Facial eczema in goats: The toxicity of sporidesmin in goat and its pathology. **N. Z. Vet. J.** 39: 18-22, 1991.
- SMITH, B. L & O'HARA, P. J. Bovine photosensitization in New Zealand. **N. Z. Vet. J.** 26: 2-5, 1978.
- SMITH, B. L. & MILES, C. O. A letter to the editor. A role for *Brachiaria decumbens* in hepatogenous photosensitization of ruminants? **Vet. Hum. Toxicol.** 35 (3): 256-257, 1993.
- SMITH, B. L. & TOWERS, N. R. Mycotoxicoses of grazing animals in New Zealand. **N. Z. Vet. J.** 25: 124-127, 2002.
- SMITH, B. L. Facial eczema, a mycotoxic hepatogenous photosensitization, in New Zealand. **I Taller Internacional de toxicosis por plantas en animales y humanos**. La Hadana, Cuba. 2000. p. 14.
- SOARES FILHO, C. V. Recomendações de espécies e variedades de *Brachiaria* para diferentes condições. In: **Simpósio sobre manejo da pastagem**. Anais... Piracicaba: FEALQ, 1994. p.25-48.
- SOARES, P. C.; MOTA, R. A.; TEIXEIRA, M. N.; SANTOS, N. V. M. Aspectos epidemiológicos e clínicos da intoxicação por *Pithomyces chartarum* em ovinos da raça Santa Inês, no município de Gravatá- PE. **R. Bras. Ci. Vet.** 7 (2): 78-82, 2000.
- SOUSA, I. K. F.; BARROS, I. O.; SOARES, H. S.; CHAVES, D. F.; PAIVA, A. L. C.; BARRETO JÚNIOR, R. A. Fotossensibilização primária em eqüinos (Relatos de dois casos). **35º Conbravet**. Gramados, RS: 19 a 22 de Outubro. 2008a. Disponível em <http://www.sovergs.com.br/conbravet2008/anais/cd/resumos/R1178-1.pdf>
- SOUSA, I. K. F.; BARROS, I. O.; SOARES, H. S.; CHAVES, D.F.; PAIVA, A. L. C.; BARRETO JÚNIOR, R. A. Fotossensibilização primária em ovino (Relato de caso). In: **35º Conbravet**. Anais... Gramados, RS: 19 a 22 de Outubro. 2008b. Disponível em: <http://www.sovergs.com.br/conbravet2008/anais/cd/resumos/R1178-2.pdf>
- SOUZA, V. S.; BRUM, K. B.; GARUTTI, M. B.; FIORAVANTI, M. C.; HARAGUCHI, M. Influência da sazonalidade e pluviometria sobre a saponina esteroidal das gramíneas *Brachiaria brizantha* e *B. decumbens* em Jataí (GO). In: **29º Reunião Anual Sociedade Brasileira de Química**. Anais.. Águas de Lindóia – São Paulo. 19 a 22 de maio. 2006.
- SPERL, W.; STUPPNER, H.; GASSNER, I.; JUDMAIER, W.; DIETZE, O.; VOGEL, W. Reversible hepatic veno-occlusive disease in an infant after consumption of pyrrolizidine-containing herbal tea. **Eur. J. Pediatr.** 154: 112-116, 1995.
- ST. GEORGE-GRAMBAUER, T. D.; RAC, R. Hepatogenous chronic copper poisoning in sheep in South Australia due to the consumption of *Echium plantagineum* L. (Salvation Jane). **Austr. Vet. J.** 45: 388, 1962.

- STANNARD, A. A. Fotossensibilização. In: SMITH, B. P. **Tratado de medicina veterinária interna de grandes animais: moléstias de eqüinos, bovinos, ovinos e caprinos**. São Paulo: Manole, 1993. v. 2.
- STEWART, C.; LAMBERTON, J. A.; FAIRCLOUGH, R. J.; PASS, M. A. Vaccination as a possible means of preventing lantana poisoning. **Aust. Vet. J.** 65: 349-352, 1988.
- STEYN, D. G. Dikkor in sheep. **J. S. Afric. Vet. Med. Ass.** 2: 47-51, 1928.
- STEYN, D. G. Vergiftiging van Mens en Der, (Van Schaik, Pretoria). 1949.
- STÖBER, M. Blausäurebildende Pflanzen. In: ROSENBERGER, G. (ed.) **Krankheiten des Rindes**. Paul Parey, Berlin. 1970. p.1265-1268.
- SYNGE, R. L. M. & WHITE, E. P. Photosensitivity diseases in New Zealand. XXIII. Isolation of sporidesmin, a substance causing lesions characteristic of facial eczema, from *Sporidesmium bakeri* Syd. **N.Z. J. Agric. Res.** 3: 907-921, 1960.
- SYNGE, R. L. M. & WHITE, E. P. Sporidesmin: a substance from *Sporidesmium bakeri* causing lesions characteristic of facial eczema. **Chem. Ind.** 12: 1546-1547, 1959.
- TABER, R. A.; PETTIT, R. E.; TABER, W. A.; DOLLAHITE, J. W. Isolation of *Pithomyces chartarum* in Texas. **Mycologia.** 60: 727-730, 1968.
- TAKAHASHI, K. & NAITO, M. Lipid storage disease: Part I. Ultrastructure of xanthoma cells in various xanthomatous diseases. **Acta Pathol. Jpn** 33, 959-977, 1983.
- TAPALA, M. O.; GIORDANO, M. A.; GUEPER, H. G. An Outbreak of hepatogenous photosensitization in sheep grazing *Tribulus terrestris* in Argentina. **Vet Human Toxicol.** 36 (4): 311-313, 1994.
- TEMPERINE, J. A. & BARROS, M. A. Revisão sobre aspectos químicos e físicos ligados ao fenômeno de fotossensibilização e efeitos biológicos da esporidesmina obtida do fungo *Pithomyces chartarum* (Berk & Curt) M. B. Ellis. **O Biológico.** 43 (5,6): 103-110, 1977.
- TENNANT, B. C. Hepatic function. In: KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. (eds), **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 5th ed, London: Academic Press.1997. p.327-352.
- THORNTON, R. H. & PERCIVAL, J. C. A hepatotoxin from *Sporidesmium bakeri* capable of producing facial eczema disease in sheep. **Nature.** 183: 63, 1959.
- THORNTON, R. H. & ROSS, D. J. The isolation and cultivation of some fungi from soils and pastures associated with facial eczema disease in sheep. **N. Z. J. Agric. Res.** 2 (5): 1002-1016, 1959.
- THORNTON, R. H. & SINCLAIR, D. P. Some observations on the occurrence of *Sporidesmium bakeri* Syd. and facial eczema disease in the field. **N. Z. J. Agric. Res.** 3 (2): 300-313, 1960.
- THORNTON, R. H. & SINCLAIR, D. P. *Sporidesmium bakeri* and facial eczema of sheep in the field. **Nature.** 184: 1327, 1959.
- THORNTON, R. H. The identification and culture of *Sporidesmium bakeri* Syd. Symposium on Facial Eczema Research. **Proc. N.Z. Soc. Anim. Prod.** 19: 83-87, 1959.
- TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; DUTRA, I. S.; BRITO, I. S.; CHAGAS, B. R.; FRANÇA, F. N.; BRUST, L. A. G. Experimentos em bovinos com as favas de *Enterolobium contortisiliquum* e *E. timbouva* para verificar propriedades fotossensibilizantes e/ou abortivas. **Pesq. Vet. Bras.** 19 (1), 1999.

- TOKARNIA, C. H. & DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental por *Senecio brasiliensis* (Compositae) em bovinos. **Pesq. Vet. Bras.** 4 (1): 39-65, 1984.
- TOKARNIA, C. H. & LANGENEGGER, J. Relatório de viagem realizada no período de 1 a 10.2.83 para estudar doença de etiologia obscura em búfalos na UEPAE de Manaus, Embrapa. 8 p. (Datilografado). 1983.
- TOKARNIA, C. H.; BRITO, M. F.; DRIEMEIER, D.; COSTA, J. B. D.; CAMARGO, A. J. R. Aborto em vacas na intoxicação experimental pelas favas de *Stryphnodendron obovatum* (Leg. Mimosoideae). **Pesq. Vet. Bras.** 18 (1): 35-38, 1998.
- TOKARNIA, C. H.; CANELLA, C. F. C.; DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental pela fava da "timbaúba" (*Enterolobium contortisiliquum* (Vell.) Morong.) em bovinos. **Arqs Inst. Biol. Animal.** 3:73-81, 1960.
- TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P. V. **Plantas Tóxicas do Brasil**. Editora Helianthus, Rio de Janeiro. 2000.
- TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; LAZZARI, A. A.; PEIXOTO, P. V. Intoxicação por *Lantana* spp (Verbenaceae) em bovinos nos Estados de Mato Grosso e Rio de Janeiro. **Pesq. Vet. Bras.** 4 (4): 129-141, 1984.
- TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P. V.; GAVA, A.; DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental pelas favas de *Stryphnodendron coriaceum* (Leg. Mimosoideae) em bovinos. **Pesq. Vet. Bras.** 11 (1/2): 25-29, 1991.
- TOKARNIA, C.H.; ARMIÉN, A. G.; BARROS, S. S.; PEIXOTO, P. V.; DÖBEREINER, J. Estudos complementares sobre a toxidez de *Lantana camara* (Verbenaceae) em bovinos. **Pesq. Vet. Bras.** 19 (3/4): 128-132, 1999.
- TORRES, M. B. A. M. & COELHO, K. I. R. Macrófagos espumosos em fígados de bovinos alimentados com feno de *Brachiaria brizantha*. In: **X ENAPAVE. Anais...** Pirassununga, 21 a 25 de julho. 2001. p. 174.
- TORRES, M. B. A. M.; COELHO, K. I. R. Foamy macrophages in the liver of cattle fed *Brachiaria brizantha* hay. **Vet. Human Toxicol.** 45 (3): 163-164, 2003.
- TOWERS, N. R. Clinical and metabolic profiles in sporidesmin intoxication. **Annual Report of Agr. Res. Div.** 1975. p.71.
- TOWERS, G. H. N. Interaction of light with phytochemicals in some natural and novel systems. **Can. J. Bot.** 62: 2900-2911, 1984.
- TRAUNER, M.; MEIER, P. J.; BOYER, J. L. Mechanisms of Disease: Molecular Pathogenesis of Cholestasis. **N. Engl. J. Med.** 339: 1217-1227, 1998.
- TURSCH, B.; TURSCH, E.; HARRISON, I. T.; DA SILVA, G. B. C. T. C. B.; MONTEIRO, H. J.; GILBERT, B.; MORS, W. B.; DJERASSI, C. Terpenoides. LIII. Demonstration of ring conformational changes in triterpenes of the β -amyrin class isolated from *Stryphnodendron coriaceum*. **J. Org. Chemistry.** 28: 2390-2394, 1963.
- VAN DER MERWE, W. J.; EICKER, A.; MARASAS, W. F.; KELLERMAN, T. S. Aerospora of an *Eragrostis curvula* pasture in South Africa. **Ond J Vet. Res.** 46 (1): 19-25, 1979.
- VIEIRA, J. M. Uso intensivo de pastagens. **Comunicado técnico. Embrapa. Gado de Corte.** n.º 54. Abril, 1997. Acesso em: 06/09/05. Disponível em: <http://www.cnpqg.embrapa.br/publicacoes/cot/COT54.html>

- WATSON, L. & DALLWITZ, M. J. **The grass genera of the world**. University Press, Cambridge. 1992.
- WATT, J. M. & BREYER-BRANDWIJK, M. G. **The Medicinal and Poisonous Plants of Southern and Eastern Africa**. 2nd ed. E. & S. Livingstone, Edinburgh. 1962.
- WEISS, E. Haut. Physikalisch bedingte Hautentzündungen. In: JOEST, E. (ed.) **Handbuch der Pathologischen Anatomie der Haustiere**. Band IV, 3. Aufl. Paul Parey, Berlin, 1962. p. 437-480.
- WHITE, E. P.; MORTIMER, P. H.; MENNA, M. E. Chemistry of the sporidesmins. In: WYLLIE, T. D. & MOREHOUSE, L. G. (ed.) **Mycotoxic Fungi, Mycotoxins, Mycotoxicoses. An Encyclopedic Handbook**. Marcel Dekkar, New York. Vol.I. 1978. p. 427-447.
- WILKINS, A. L.; MILES, C. O.; SMITH, B.; MEAGHER, L. P.; EDE, R. GC/MS method for the analysis of plant and animal samples associated with the ovine photosensitization. In: COLEGATE, S. M.; DORLING, P. R. (Eds). **Poisonous Plants of the World: Agricultural, Phytochemical and Ecological Aspects**. CAB International, Wallingford. 1994. p.263-268.
- WILKINS, A.L.; MILES, C.O.; DEKOCK, W.T.; ERASMUS, G.L.; BASSON, A.T.; KELLERMAN, T.S. Photosensitivity in South Africa .9. Structure elucidation of a beta-glucosidase-treated saponin from *Tribulus terrestris*, and the identification of saponin chemotypes of South African *T-terrestris*. **Ond. J. Vet. Res.** 63 (4): 327-334, 1996.
- WINA, E.; MUETZEL, S.; BECKER, K. The impact of saponins or saponin-containing plant materials on ruminant production-a review. **J. Agric. Food Chem.** 53: 8093-8105, 2005.
- WISLØFF, H.; FLÅØYEN, A.; OTTESEN, N.; HOVIG, T. *Nartheicum ossifragum* (L.) huds. causes kidney damage in goats: morphologic and functional effects. **Vet. Pathol.** 40 (3): 317-27, 2003.
- WISLØFF, H.; WILKINS, A. L.; SCHEIE, E.; FLÅØYEN, A. Accumulation of saponin conjugates and histological changes in the liver and kidneys of lambs suffering from alveld, a hepatogenous photosensitization disease of sheep grazing *Nartheicum ossifragum*. **Vet. Res. Commun.** 26 (5): 381-396, 2002.
- WITZEL, D. A.; DOLLAHITE, J. W.; JONES, L. P. Photosensitization in sheep fed *Ammi majus* (Bishops's weed) seed. **Am. J. Vet. Res.** 39 (2): 319-320, 1978.
- YAGER, J. A. & SCOTT, D. W. The skin and appendages IN: JUBB, K. V. F.; KENNEDY, P. C.; PALMER, N. (ed.). **Pathology of Domestic Animals**, Vol.1. 4th ed. Academic Press, San Diego. 1993. p.531-738.
- ZAMRI-SAAD, M.; SHARIF, H.; MAZNI, O. A. Pathological changes in indigenous sheep of Malaysia following grazing on *Brachiaria decumbens*. **Kajian Veterinar.** 19 (1): 9-12. 1987.
- ZHANG S.S., NOORDIN M.M., RAHMAN S.O., HARON M.J. The effect of zinc supplementation on antioxidant and lipid peroxidation status during *Brachiaria decumbens* intoxication in sheep. **Vet. Hum. Toxicol.** 43 (2): 83-7, 2001.

ANEXOS

- A. Inquérito epidemiológico sobre a fotossensibilização que ocorre na Ilha de São Miguel, Açores, Portugal
- B. Alguns comentários e trechos observados em *sites* de importantes instituições brasileiras, que atribuem a fotossensibilização em pastos de *Brachiaria* ao *P. chartarum*.
- C. Médias mensais de temperatura e umidade. Dados meteorológicos, Brasil

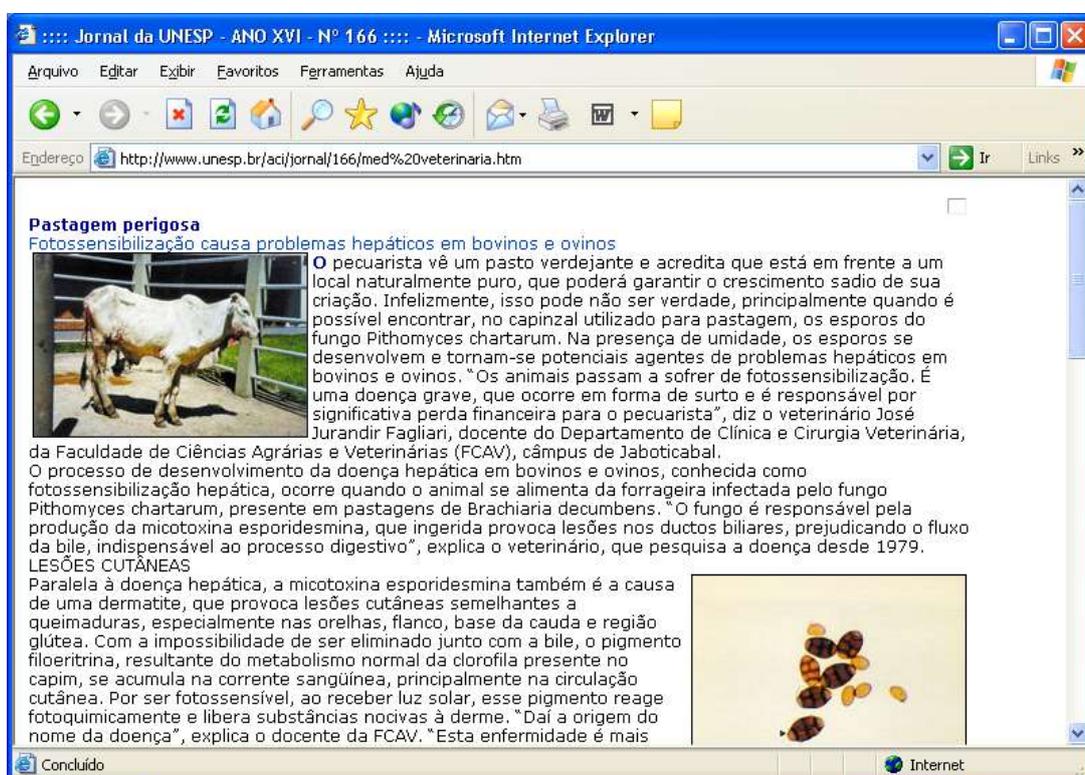
Anexo A. Inquérito epidemiológico sobre a fotossensibilização que ocorre na Ilha de São Miguel, Açores, Portugal

Fotossensibilização em Bovinos. Inquérito epidemiológico ao criador	
1.	Nº Exploração:
2.	Proprietário:
3.	Localização:
4.	Altitude da sua exploração:
5.	Parcelários:
6.	Características do terreno: (___) Plano, (___) Acidentado, (___) Seco, (___) Alagadiço, (___) Outro:
7.	Tipo de exploração: (___) Leiteira, (___) Corte, (___) Outra:
8.	Manejo: (___) Extensivo, (___) Intensivo, (___) Outro:
9.	Alimentação: (___) % Forragem, (___) % Ração, (___) Outra:
10.	Pastagem: (___) Azevém, (___) Trevo, (___) Erva mole, (___) Outra:
11.	Zonas com sombra: (___) Não, (___) 1-10%, (___) 11-20 %, (___) 21-50 %, (___) mais de 50%
12.	Suplemento mineral: (___) Sim, (___) Não. Qual (is):
13.	Utilização de suplementos: (___) Constante, (___) Ocasional, (___) Rara
14.	Número de animais da exploração:(___) Fêmeas, (___) Machos, (___) Total
15.	Idades: (___) 0-11 meses, (___) 1 a 2 anos, (___) 3 a 5 anos, (___) mais
16.	Raças: (___) Holstein Frisien, (___) Outra (s):
2007	
17.	No ano de 2007 teve animais com fotossensibilidae (FTS): (___) Sim, (___) Não
18.	Quantos adoeceram: (___) 1 a 4, (___) 5 a 9 (___) 10 a 20, (___) mais (___) nº exato
19.	Qual a idade média dos animais afetados: (___) 12 meses, (___) 24, (___) 36, (___) 48, (___) mais
20.	Pelagem: (___) preta e branca, (___) predominate branca, (___) predominante preta
21.	Observou correlação entre a ocorrência da doença e: (___) alterações climáticas, (___) prenhez, (___) parto, (___) doença, (___) vacinação, (___) mudança de alimentação, (___) mudança de parcela, (___) adubação, outros:
22.	Em que mês do ano observou o (s) primeiro (s) caso(s): (___) Jan, (___) Fev, (___), Mar, (___) Abr, (___) Mai, (___) Jun, (___) Jul, (___) Ago, (___) Set, (___) Out, (___) Nov, (___) Dez
23.	Em que época do ano observou o maior nº de casos/ surtos: (___) Primavera, (___) Verão, (___) Outono, (___) Inverno
24.	Observou piora:
25.	O aparecimento de novos casos ocorreu até:
26.	Observou correlação entre o desaparecimento da doença e: (___) alterações climáticas, (___) utilização de suplemento mineral, (___) mudança de alimentação, (___) mudança de parcela, Outros:

Anos anteriores	
27.	A doença ocorre todos os anos? (___) Sim, (___) Não, (___) Variável
28.	Desde de quando (ano) aparecem casos:
29.	De uma forma geral, como foi nos anos anteriores? (___) Igual, (___) Diferente
30.	Se observou diferença (s), qual (is): (___) Época de ocorrência, _____ (___) Clima, _____ (___) Incidência (maior ou menor), _____ (___) Animais (idade, pelagem, etc) _____ (___) Manifestação da doença, _____ (___) Morbidade, (maior ou menor), _____ (___) Mortalidade, (maior ou menor), _____
Manifestações clínicas	
31.	Qual (is) o (s) primeiro (s) sinal (is) observado (s): (___) cólica, (___) diarreia, (___) constipação, (___) polidipsia, (___) disúria, poliúria, estrangúria, bilirrubinúria, hemoglobinúria, (___) anorexia, (___) icterícia, (___) lesões na pele, (___) fotofobia, (___) queda na produção de leite, (___) emagrecimento, (___) outros:
32.	Quais os sinais mais comuns: (___) cólica, (___) diarreia, (___) constipação, (___) polidipsia, (___) disúria, (___) poliúria, (___) estrangúria, (___) bilirrubinúria, (___) hemoglobinúria, (___) anorexia, (___) icterícia, (___) lesões na pele, (___) fotofobia, (___) queda na produção de leite, (___) emagrecimento, (___) hipertermia, (___) cegueira, (___) outros:
33.	Sinais nunca vistos: (___) cólica, (___) diarreia, (___) constipação, (___) polidipsia, (___) alterações do trato urinário, (___) anorexia, (___) icterícia, (___) lesões na pele, (___) fotofobia, (___) queda na produção de leite, (___) emagrecimento, (___) hipertermia, (___) cegueira, (___) sinais neurológicos, (___) outros:
34.	Lesões na pele: (___) edema, (___) eritema, (___) exudação serosa/purulenta, (___) descamação, (___) necrose, (___) infecção secundária, outra:
35.	Localização das lesões: (___) Cabeça, (___) Dorso, (___) Périneo, (___) Úbere, (___) Outro: _____ Detalhes: _____
36.	Em geral, observa uma evolução da doença (ou seja, da manifestação clínica até a recuperação ou a morte do animal) : (___) Aguda, (___) Sub-aguda, (___) Crônica
37.	Normalmente, como ocorre o desfecho da doença: - em relação a produtividade: (___) Recuperação total, (___) Melhora parcial, (___) Morte, (___) Nunca mais volta ao normal - em relação as lesões da pele: (___) Recuperação total, (___) Melhora parcial, (___) Morte, (___) Nunca mais volta ao normal

Anexo B. Alguns comentários e trechos observados em *sites* de importantes instituições brasileiras, que atribuem a fotossensibilização em pastos de *Brachiaria* ao *P. chartarum*.

1. Em um trecho do Jornal da Unesp que alerta para a *pastagem perigosa*, observa-se a opinião de um docente sobre a fotossensibilização no Brasil: “O pecuarista vê um pasto verdejante e acredita que está em frente a um local naturalmente puro, que poderá garantir o crescimento sadio de sua criação. Infelizmente, isso pode não ser verdade, principalmente quando é possível encontrar, no capinzal utilizado para pastagem, os esporos do fungo *Pithomyces chartarum*. Na presença de umidade, os esporos se desenvolvem e tornam-se potenciais agentes de problemas hepáticos em bovinos e ovinos. *Os animais passam a sofrer de fotossensibilização. É uma doença grave, que ocorre em forma de surto e é responsável por significativa perda financeira para o pecuarista*, diz o veterinário José Jurandir Fagliari, docente do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), câmpus de Jaboticabal”



Pastagem perigosa
Fotossensibilização causa problemas hepáticos em bovinos e ovinos

O pecuarista vê um pasto verdejante e acredita que está em frente a um local naturalmente puro, que poderá garantir o crescimento sadio de sua criação. Infelizmente, isso pode não ser verdade, principalmente quando é possível encontrar, no capinzal utilizado para pastagem, os esporos do fungo *Pithomyces chartarum*. Na presença de umidade, os esporos se desenvolvem e tornam-se potenciais agentes de problemas hepáticos em bovinos e ovinos. “Os animais passam a sofrer de fotossensibilização. É uma doença grave, que ocorre em forma de surto e é responsável por significativa perda financeira para o pecuarista”, diz o veterinário José Jurandir Fagliari, docente do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), câmpus de Jaboticabal.

O processo de desenvolvimento da doença hepática em bovinos e ovinos, conhecida como fotossensibilização hepática, ocorre quando o animal se alimenta da forrageira infectada pelo fungo *Pithomyces chartarum*, presente em pastagens de *Brachiaria decumbens*. “O fungo é responsável pela produção da micotoxina esporidesmina, que ingerida provoca lesões nos ductos biliares, prejudicando o fluxo da bile, indispensável ao processo digestivo”, explica o veterinário, que pesquisa a doença desde 1979.

LESÕES CUTÂNEAS

Paralela à doença hepática, a micotoxina esporidesmina também é a causa de uma dermatite, que provoca lesões cutâneas semelhantes a queimaduras, especialmente nas orelhas, flanco, base da cauda e região glútea. Com a impossibilidade de ser eliminado junto com a bile, o pigmento filioeritrina, resultante do metabolismo normal da clorofila presente no capim, se acumula na corrente sanguínea, principalmente na circulação cutânea. Por ser fotossensível, ao receber luz solar, esse pigmento reage fotoquimicamente e libera substâncias nocivas à derme. “Daí a origem do nome da doença”, explica o docente da FCAV. “Esta enfermidade é mais



2. Em um Comunicado Técnico da Embrapa, Está assim escrito: “Hoje, sabe-se que em pastagem de *B. decumbens*, com um manejo adequado, não permitindo o acúmulo de muitas folhas mortas, a doença não ocorre ou é de baixa frequência.”

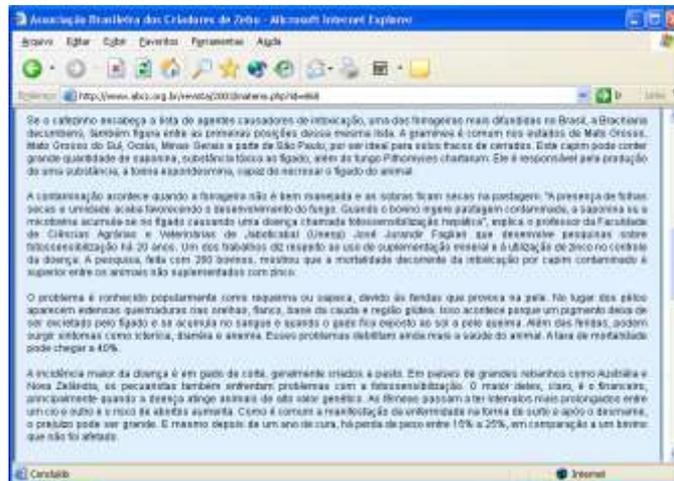


3. Em outro número, afirmam que “A fotossensibilização é decorrente da ingestão constante da toxina do fungo *Pithomyces chartarum* que prolifera também nessa espécie forrageira, atingindo principalmente os animais despigmentados.”

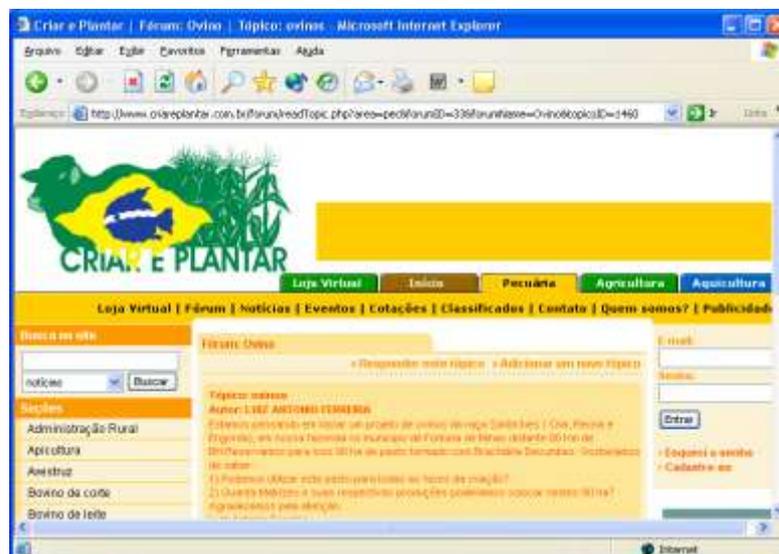


4. No site da Associação Brasileira de Criadores de Zebu, verificou-se a seguinte explicação: “A presença de folhas secas e umidade acaba favorecendo o desenvolvimento do fungo. Quando o bovino ingere

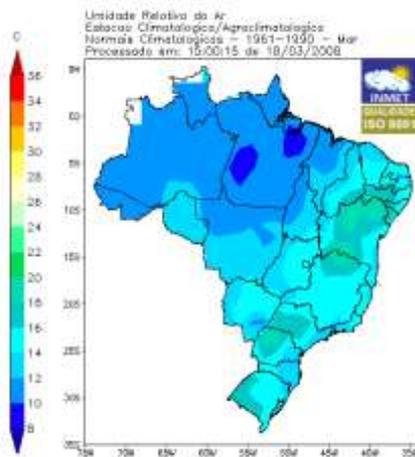
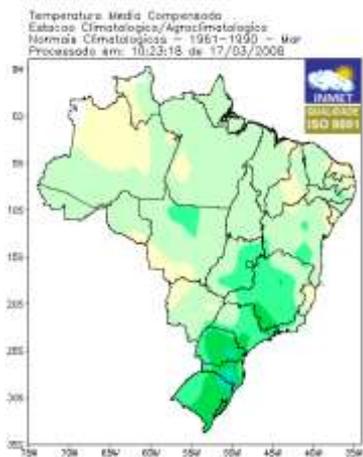
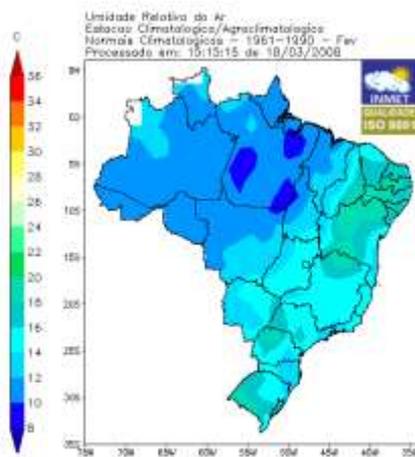
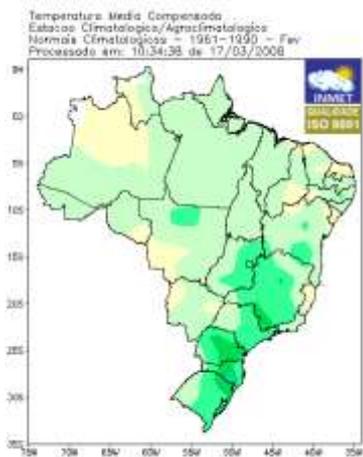
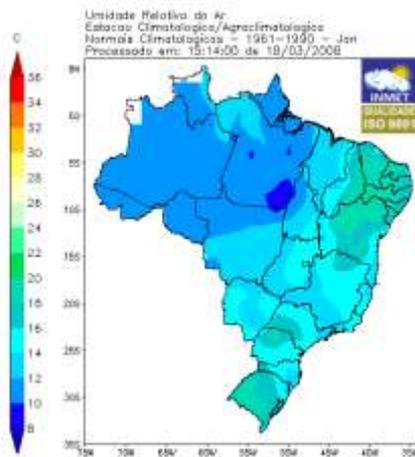
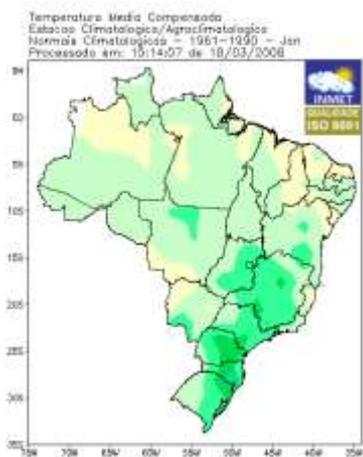
pastagem contaminada, a saponina ou a micotoxina acumula-se no fígado causando uma doença chamada fotossensibilização hepática”.



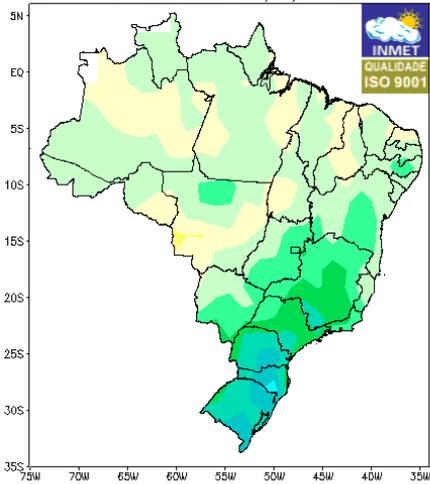
5. Em um site voltado aos criadores, encontrou-se a seguinte respostas em relação à *Brachiaria*: A *Braquiaria decumbens* não é a gramínea mais aconselhada para a criação de ovinos, pois além de ser relativamente pobre em nutrientes (PB em torno de 7%) pode abrigar em sua base um fungo denominado *Pithomyces chartarum*, que libera esporodesmina; esta toxina, quando ingerida pelos animais, pode causar fotossensibilização, trazendo sérias consequências aos animais e queda na produção. Mas com um manejo correto da pastagem, com suplementação adequada (principalmente na seca) e não deixando que os animais "batam" demais a gramínea (evitando que ingiram o fungo que fica próximo ao solo) é possível conseguir ganhos de peso razoáveis”



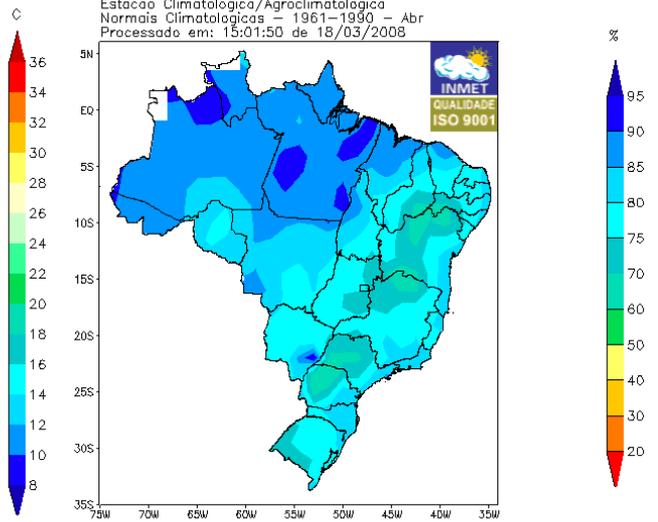
AnexoC. Médias mensais de temperatura e umidade. Dados meteorológicos, Brasil.



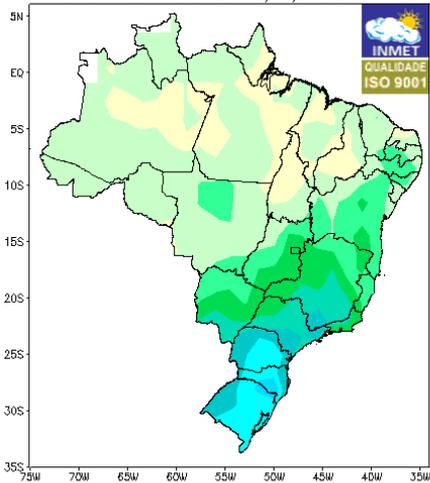
Temperatura Media Compensada
Estacao Climatologica/Agroclimatologica
Normais Climatologicas - 1961-1990 - Abr
Processado em: 10:24:11 de 17/03/2008



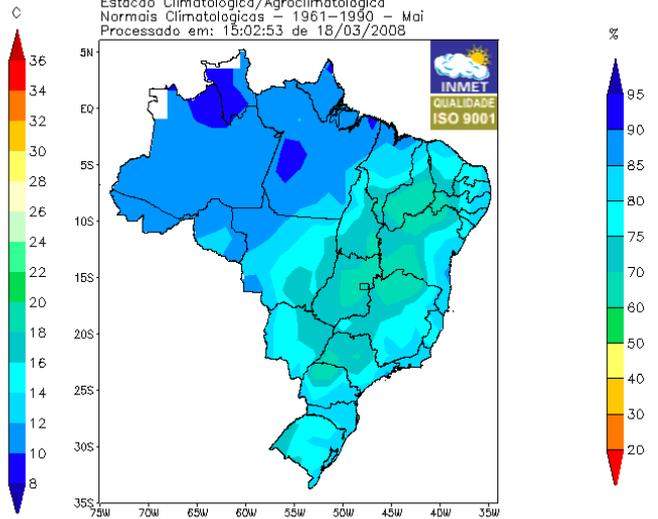
Umidade Relativa do Ar
Estacao Climatologica/Agroclimatologica
Normais Climatologicas - 1961-1990 - Abr
Processado em: 15:01:50 de 18/03/2008



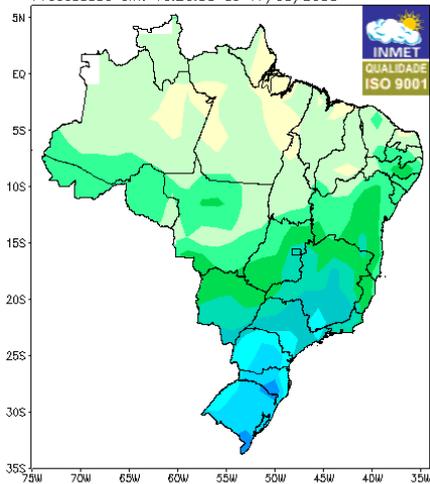
Temperatura Media Compensada
Estacao Climatologica/Agroclimatologica
Normais Climatologicas - 1961-1990 - Mai
Processado em: 10:25:07 de 17/03/2008



Umidade Relativa do Ar
Estacao Climatologica/Agroclimatologica
Normais Climatologicas - 1961-1990 - Mai
Processado em: 15:02:53 de 18/03/2008



Temperatura Media Compensada
Estacao Climatologica/Agroclimatologica
Normais Climatologicas - 1961-1990 - Jun
Processado em: 10:26:08 de 17/03/2008



Umidade Relativa do Ar
Estacao Climatologica/Agroclimatologica
Normais Climatologicas - 1961-1990 - Jun
Processado em: 15:03:58 de 18/03/2008

