

**CLAUDIA MARTINS GALINDO**

**INTOXICAÇÃO ESPONTÂNEA E EXPERIMENTAL POR  
TIFTON 68 (*Cynodon nlemfuensis* Vanderyst) EM BOVINOS**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Ciência Animal do Centro de Ciências Agroveterinárias, da Universidade do Estado de Santa Catarina, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal, na área de concentração de Patologia Animal.

Orientador: Aldo Gava

**LAGES  
2015**

G158i Galindo, Claudia Martins  
Intoxicação espontânea e experimental por  
Tifton 68 (*Cynodon nlemfuensis vanderyst*) em  
bovinos / Claudia Martins Galindo. - Lages, 2015.  
65 p.: il.; 21 cm

Orientador: Aldo Gava  
Bibliografia: p. 57-65  
Dissertação (mestrado) - Universidade do  
Estado de  
Santa Catarina, Centro de Ciências  
Agroveterinárias, Programa de Pós-Graduação em  
Ciência Animal, Lages, 2015.

1. Glicosídeos cianogênicos. 2. Plantas  
tóxicas. 3. *Cynodon nlemfuensis* Vanderyst. 4.  
Tifton 68. 5. Bovinos.  
I. Galindo, Claudia Martins. II. Gava, Aldo. III.  
Universidade do Estado de Santa Catarina. Programa  
de Pós-Graduação em Ciência Animal. IV. Título

CDD: 636.08959 - 20.ed.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do  
CAV/ UDESC


**CLAUDIA MARTINS GALINDO**

**INTOXICAÇÃO ESPONTÂNEA E EXPERIMENTAL POR  
TIFTON 68 (*Cynodon nlemfuensis* Vanderyst) EM BOVINOS**

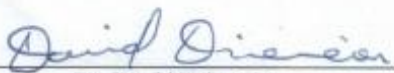
Dissertação apresentada ao curso de Pós-graduação em Ciência Animal  
como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal

**Banca Examinadora**


Orientador: \_\_\_\_\_

  
Dr. Aldo Gava  
CAV/UDESC

Membro: \_\_\_\_\_

  
Dr. David Driemeier  
SPV/UFRGS

Membro: \_\_\_\_\_

  
Dr.ª Sandra Davi Traverso  
CAV/UDESC

Membro: \_\_\_\_\_

  
Dr.ª Renata Assis Casagrande  
CAV/UDESC

**Lages, 20/02/2015**

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de poder fazer que minha gratidão se convertesse em um abraço e envolver todos aqueles que direta ou indiretamente me ajudaram a chegar até aqui!..

Agradeço primeiramente a meus pais José e Juçara que dedicaram as suas vidas para fazer de mim o que sou hoje; pelo amor, fé e incontáveis horas de trabalho a fim de permitir a minha educação.

Ao meu noivo Valdir, parceiro de todos os momentos, por aguentar firme do meu lado as despedidas na rodoviária, as mil horas de conversas no telefone; obrigada pela lealdade, pela compreensão e pelos quilos de chocolate!

Ao meu orientador Aldo Gava por me apresentar ao universo dos grandes animais e plantas tóxicas, que antes eram apenas teoria para mim. Levo comigo o exemplo da tua disposição e entusiasmo.

Ao professor Renato Silva de Sousa pelos conselhos e apoio.

Às minhas queridas amigas Aninha Mori e Deise pelo companheirismo e ânimo. À Natalha Biondo pelo carinho com as revisões.

A toda a equipe do Laboratório de Patologia Animal que me acolheu e tanto me ensinou nesses mais de dois anos de convivência.

E claro, não poderia esquecer de agradecer às minhas crianças bovinas: Boiboi, Mussum, Rebelde, Horácio e Pança que, com muitas peraltices e paciência, ajudaram-me nos experimentos.

A UDESC e ao CNPQ pela oportunidade do mestrado e bolsa.

A todos a minha profunda gratidão!

“Não é o cérebro que mais importa, mas sim o que o orienta: o caráter, o coração, a generosidade, as ideias progressivas.”

Fiódor Dostoiévski

## RESUMO

Tifton 68 (*Cynodon nlemfuensis* Vanderyst) é uma gramínea cultivada na região sul do Brasil e é responsável por manifestações clínicas superagudas de dispneia, dificuldade de deglutição, tremores musculares, timpanismo e decúbito em bovinos. A morte ocorre rapidamente após o início dos primeiros sinais e não são encontradas alterações macro e microscópicas significativas. O presente estudo descreve os aspectos epidemiológicos, clínicos e lesionais da intoxicação espontânea por tifton 68 que ocorreu nos municípios de Rio do Sul, Pouso Redondo, Taió e Rio do Campo, estado de Santa Catarina, registrados no Laboratório de Patologia Animal do Centro de Ciências Agroveterinárias (LAPA/CAV). Experimentalmente foram avaliados a concentração de ácido cianídrico nas folhas verdes e secas dessa planta e o uso de solução antídoto específica. A reprodução experimental consistiu na administração de folhas verdes de tifton 68 para dois bovinos com doses a partir de 10,3 g/kg. O quadro de intoxicação cianogênica foi confirmado pela imediata resposta ao tratamento endovenoso com tiosulfato de sódio e nitrito de sódio. As amostras da planta verde forneceram resposta positiva ao teste do papel picro-sódico. O feno de tifton 68 não demonstrou qualquer toxicidade, mesmo em doses maiores (18 e 27 g/kg), sendo seguro para a alimentação de bovinos.

**Palavras-chave:** Glicosídeos cianogênicos. Plantas tóxicas. *Cynodon nlemfuensis* Vanderyst. Tifton 68. Bovinos.

## ABSTRACT

Tifton 68 (*Cynodon nlemfuensis* Vanderyst) is a grass cultivated in southern Brazil and it causes peracute clinical manifestations of dyspnea, swallowing difficulty, muscle tremors, bloat and recumbency in cattle. After starting the first clinical signs, death occurs quickly. Gross and microscopic lesions were not observed. The present study describes the epidemiological, clinical and lesional spontaneous tifton 68 poisoning that occurred in Rio do Sul, Pouso Redondo, Taió and Rio do Campo, in Santa Catarina State. Data were obtained through information from Animal Pathology Laboratory, Centro de Ciências Agroveterinárias (LAPA / CAV) archives. Experimentally was performed the hydrocyanic acid concentration in fresh and dry leaves and treatment with specific antidote solution. The disease was experimentally reproduced with the administration of tifton 68 green leaves for two cattle in doses starting of 10.3 g/kg. The cyanogenic poisoning was confirmed by the immediate response to sodium thiosulfate and sodium nitrite intravenous treatment. Tifton 68 green leaves samples had positive response to picric acid paper test, with mild reaction, turning orange in color. Dried tifton 68 leaves showed no toxicity even at high doses (18 and 27 g/kg) being safe for cattle consumption.

**Keywords:** Cyanogenic glycosides. Poisonous plants. *Cynodon nlemfuensis* Vanderyst. Tifton 68. Cattle.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 - Mapa de Santa Catarina. No destaque, municípios onde foi realizado levantamento dos históricos de intoxicação espontânea por Tifton 68.....36
- Figura 2 - Amostras de tifton 68. A) Planta fresca. B) Planta dessecada aos 59 dias .....40
- Figura 3 - Teste do papel picro-sódico em amostras de tifton 68 e tifton 85 do município de Rio do Campo (SC)....41
- Figura 4 - Bovino 1. A) Mucosa ocular avermelhada. B) sangue com coloração vermelho-cereja.....45
- Figura 5 - Teste do papel picrosódico com amostras de tifton 68 fresco nos tempos 0 (0 min.), 1 (20 min.), 2 (40 min.) e 3 (60 min.).....48



## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Delineamento experimental em bovinos intoxicados com tifton 68.....38
- Tabela 2 - Experimentos em bovinos com as partes aéreas de tifton 68(*Cynodon nlemfuensis* Vanderyst.....43

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

°C - Graus Celsius

LAPA/CAV - Laboratório de patologia animal do centro de ciências agroveterinárias

CcOX - Enzima citocromo c oxidase

CETEA/UEDESC - Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade do Estado de Santa Catarina

FC - Frequência cardíaca por minuto

FR - Frequência respiratória por minuto

g - Grama

HCN - Ácido cianídrico

Kg - Quilograma

mg - Miligrama

mL - Mililitros

MR - Movimentos ruminais

NO - Óxido nítrico

pH - Potencial hidrogeniônico

PV - Peso vivo

SNC - Sistema nervoso central

T - Temperatura corporal

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>21</b>
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>22</b>
2.1 TIFTON 68.....	22
2.2 PRINCIPAIS PLANTAS CIANOGENICAS .....	23
2.2.1 Glicosídeos Cianogênicos.....	25
2.2.2 Mecanismo de ação .....	27
2.2.3 Detoxificação .....	29
2.2.4 Sinais Clínicos e achados anatomopatológicos...	30
2.2.5 Diagnóstico e Tratamento .....	31
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>34</b>
3.1 OBJETIVO GERAL.....	34
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	34
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>35</b>
4.1 HISTÓRICOS E INTOXICAÇÃO ESPONTÂNEA ....	35
4.2 INTOXICAÇÃO EXPERIMENTAL.....	35
4.2.1 Acompanhamento clínico e tratamento .....	37
4.2.2 Teste do papel picro-sódico .....	38
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>40</b>
5.1 INTOXICAÇÃO ESPONTÂNEA .....	40
5.2 INTOXICAÇÃO EXPERIMENTAL.....	42
5.2.1 Planta fresca .....	42
5.2.2 Resumo dos protocolos .....	46

5.2.3 Planta dessecada .....	47
5.3 TESTE DO PAPEL PICRO-SÓDICO.....	47
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>49</b>
<b>7 CONCLUSÕES.....</b>	<b>56</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>57</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A utilização de pastagens cultivadas na pecuária é crescente, com vistas ao aumento na produção por animal e por unidade de área. Gramíneas do gênero *Cynodon* são conhecidas como um dos mais ricos recursos forrageiros para áreas tropicais e subtropicais e tem o seu potencial aprimorado por meio de programas de melhoramento genético (PEDREIRA et al., 1996).

O desenvolvimento de novas espécies de plantas pode favorecer o aparecimento de enfermidades antes não descritas. O tifton 68 (*Cynodon nlemfuensis* Vanderyst) foi introduzido no estado de Santa Catarina na década de 90 e em 1996 surgiram as primeiras mortes em bovinos que ingeriram esta gramínea, atribuídas à presença de ácido cianídrico em suas folhas (Gava et al., 1997a).

Dentre as plantas tóxicas descritas no Brasil, as cianogênicas se destacam devido à rápida mortalidade dos animais intoxicados. São descritas até o momento 11 espécies de interesse pecuário (*Manihot glaziovii*, *Manihot piauhyensis*, *Cnidoscolus phyllacanthus*, *Sorghum halepense*, *Sorghum sudanense*, *Holocalyx glaziovii*, *Piptadenia macrocarpa*, *Piptadenia viridiflora*, *Prunus sellowii*, *Prunus sphaerocarpa*, *Passiflora foetida*) (TOKARNIA et al., 2012).

O presente trabalho tem por objetivo avaliar os aspectos epidemiológicos, clínicos e lesionais da intoxicação espontânea por tifton 68 em bovinos e reproduzir esta enfermidade através da administração de folhas verdes e dessecadas de tifton 68, seguido de tratamento antídoto específico.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 TIFTON 68

O Tifton 68 (*Cynodon nlemfuensis* Vandyerst) é um cultivar desenvolvido pelo Dr. Glenn W. Burton, na Estação experimental da Planície Costeira (USDA-*University of Georgia*-EUA), localizada em Tifton, sul do estado da Geórgia. Trata-se de um produto de primeira geração (F1) híbrido entre PI255450 e o PI293606, as duas mais digestíveis gramas bermuda de uma coleção de 500 espécimes de várias partes do mundo (BURTON; MONSON, 1984).

Esta foi a primeira de muitas variedades desenvolvidas pela equipe do Dr. Burton, com o objetivo de aperfeiçoar a qualidade das pastagens cultivadas, assim como torná-las mais adaptáveis às regiões tropicais e subtropicais. Estudos apontam que o tifton 68 apresenta altos níveis de proteína bruta (13,84%) e digestibilidade (63,13%), com rendimento de 5,57 T/ha de matéria seca. Outrossim, permite grande flexibilidade de manejo, porquanto há pouco decréscimo dos parâmetros de degradação ruminal da matéria seca com o avanço da maturidade (CEDEÑO et al., 2003; GORDIN, 2011).

O gênero *Cynodon* spp. é classificado com uma angiosperma monocotiledônea, pertencente à família Poaceae. Abrange dois tipos principais de gramíneas: as gramas bermuda (*C. dactylon*), rizomatosas e as gramas estrela (*C. nlemfuensis* e *C. aethiopicus*), que não possuem rizomas (PEDREIRA et al., 1996). Ainda que classificada como uma grama bermuda por Burton e Monson (1984), o tifton 68 é nomeado como uma grama estrela (*C. nlemfuensis*), com as quais compartilha as características de não possuir rizoma.

Além disso, esta gramínea de caules e estolões vigorosos de pigmentação roxa, folhas largas, compridas e pilosas, é perene e se dispersa rapidamente de forma vegetativa a partir de estolões maduros (com 60 a 90 dias de crescimento)

(BURTON; MONSON, 1984; MISLEVY; PATE, 1996). É um cultivar bem adaptado a muitos tipos de solos, embora prefira os úmidos e bem drenados e pode tolerar curtos períodos de alagamento, desde que não sejam submergidas. As partes superiores da planta são facilmente mortas por geadas (MISLEVY; PATE, 1996).

Algumas gramíneas *Cynodon* spp. tem potencial cianogênico, tal como os sorgos (*Sorghum* spp.) também da família Poaceae, nos quais já foi reconhecido o glicosídeo durrina. A grama bermuda (*C. dactylon* (L.) Pers.) e a grama estrela (*C. nlemfuensis* Vanderyst var. robustos, *C. aethiopicus* Clayton e Harlan) foram incriminadas em casos de intoxicação por ácido cianídrico (HCN) na África do sul (KELLERMAN; COETZER; NAUDÉ, 1988). Muitas espécies de plantas contêm glicosídeos cianogênicos, todavia são pouco palatáveis e ingeridas em baixas quantidades. As gramíneas como este potencial ganham destaque haja vista a sua utilização intensiva e a boa aceitação pelos animais (YOUSSEF; MAXIE, 2004).

## 2.2 PRINCIPAIS PLANTAS CIANOGENICAS

As principais plantas cianogênicas brasileiras são as mandiocas ou macaxeiras, entre elas as espécies *Manihot glaziovii* e *Manihot piauhyensis* (AMORIM; MEDEIROS; RIET-CORREA, 2005; CANELLA; DOBEREINER; TOKARNIA, 1968; TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 1994) e a favela, *Cnidioscolus phyllacanthus* (OLIVEIRA et al., 2008), todas da família Euphorbiaceae; as gramíneas *Sorghum halepense* (NÓBREGA JR et al., 2006) e *Sorghum sudanense* (JUFFO et al., 2012), da família Poaceae Gramineae; o alecrim das campinas, *Holocalyx glaziovii* (ARMIEN et al., 1995), o angico preto, *Piptadenia macrocarpa*, e o espinheiro, *Piptadenia viridiflora* (TOKARNIA et al., 1999) da família Leguminosae Mimosoideae; os pessegueiros bravo, *Prunus sellowii* (GAVA et al., 1992) e *Prunus sphaerocarpa* (SAAD;

CAMARGO, 1967), da família Rosaceae e o canapú-fedorento, *Passiflora foetida* (CARVALHO et al., 2011), da família Passifloraceae.

As espécies *Manihot* spp. e *Sorghum* spp. são cultivadas em todo o Brasil, enquanto que *P. macrocarpa*, *P. viridiflora*, *C. phyllacanthus* e *P. sphaerocarpa* assim como *P. sellowii* são encontrados no nordeste, Bahia, semiárido nordestino e regiões sudeste e sul, respectivamente (TOKARNIA et al., 2012).

O gênero *Manihot* spp. é considerado o mais importante e com maior número de relatos de intoxicação cianogênica no Brasil. As variedades de mandiocas bravas e as maniçobas, que são espécies silvestres, são consideradas espécies ricas em glicosídeos cianogênicos, ao contrário das mandiocas mansas, com baixo teor cianogênico e comestíveis (TOKARNIA et al., 2012).

As espécies arbóreas *M. glaziovii* e *M. glaziovii* Muell. Arg. foram capazes de causar intoxicação cianídrica com doses a partir de 5 g/kg em bovinos e 5,7 g/kg em caprinos, respectivamente (AMORIM; MEDEIROS; RIET-CORREA, 2005; TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 1994). A espécie arbustiva *M. piauhyensis* (TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 1994) foi testada experimentalmente com doses de 125, 250 e 500 g de brotação fresca em bovinos de aproximadamente 100 kg, com apresentação de sinais clínicos e morte a partir de 250 g (CANELLA; DOBEREINER; TOKARNIA, 1968).

As intoxicações envolvendo o sorgo normalmente ocorrem em pastagens jovens, na fase de rebrota. O capim-sudão (*S. sudanense*) foi relacionado a mortes de bovinos no estado do Rio Grande do Sul (JUFFO et al., 2012) e o sorgo de alepo (*S. halepense*), planta invasora de terrenos alagados, causou a morte natural de bovinos no Rio Grande do Norte, com reprodução experimental em um caprino na dose de 11,8 g/kg (NÓBREGA JR et al., 2006). O alecrim-de-Campinas (*H.*



*glaziovii*) ocasionou intoxicação cianídrica experimental em bovinos na dose de 3 g/kg (ARMIEN et al., 1995), com perda gradual da toxicidade das folhas dessecadas no decorrer dos meses (TOKARNIA et al., 1999).

Casos de mortes superagudas em bovinos eram relatados no estado de Santa Catarina, após episódios de ventos fortes ou derrubadas de matas com árvores de pessegueiro bravo (*P. sellowii*). Na dose de 2,5 g/kg a planta produziu um quadro cianídrico leve a moderado e com 3,5 g/kg houve morte de bovinos (GAVA et al., 1992). O pessegueiro bravo *P. sphaerocarpa*, por sua vez, foi relacionado a casos de morte de bovinos no estado de São Paulo (SAAD; CAMARGO, 1967).

O espinheiro (*P. viridiflora*) e o angico preto (*P. macrocarpa*) provocaram intoxicação em bovinos nas doses de 4,43 g/kg e 6 g/kg, respectivamente. Verificou-se ainda que a toxicidade é maior na fase de brotação (outubro) que quando madura (março) (TOKARNIA et al., 1999). A favela (*C. phyllacanthus*) é uma planta comum da caatinga, utilizada como forrageira. No entanto, a ingestão de favela recentemente cortada na dose de 4,7 g/kg ocasionou a morte de uma cabra, com sinais compatíveis com intoxicação cianogênica (OLIVEIRA et al., 2008). A trepadeira canapú-fedorento ou maracujá-do-mato (*P. foetida*) foi administrada à caprinos na Paraíba e resultou tóxica em doses que variaram de 4 a 8 g/kg, com quadro clínico mais intenso na época seca (junho a janeiro) que na época chuvosa (fevereiro a maio) (CARVALHO et al., 2011).

### **2.2.1 Glicosídeos Cianogênicos**

O HCN é um dos venenos de ação mais rápida que se conhece para mamíferos (EGEKEZE; OEHME, 1984). Trata-se de um composto com odor de amêndoas amargas, volátil a temperatura ambiente e que nas plantas se encontra combinado a outras substâncias, principalmente a açúcares, formando os

glicosídeos cianogênicos (TOKARNIA et al., 2012). O HCN está amplamente distribuído no reino vegetal (EGEKEZE; OEHME, 1984) em cerca de 1000 espécies de plantas, distribuídas em 250 gêneros e 80 famílias (TOKARNIA et al., 2012), além de ocorrer também em animais do filo Artropoda, em alguns fungos e bactérias (VENNESLAND et al., 1982).

Os glicosídeos são metabólitos secundários das plantas, fitotoxinas com função de defesa contra herbívoros (VETTER, 2000; RADOSTITS et al., 2002). São substâncias estáveis e inócuas, que só se tornam perigosas ao sofrerem desdobramento (hidrólise) na presença de enzimas específicas (TOKARNIA et al., 2012).

Nas células vegetais esses glicosídeos são compartimentalizados separadamente de suas enzimas hidrolíticas, a  $\beta$ -glicosidase e a hidroxinitriliase (KELLERMAN; COETZER; NAUDÉ, 1988), evitando que haja uma decomposição enzimática em grande escala no material vegetal intacto. Estas enzimas se localizam no mesófilo e os glicosídeos cianogênicos na epiderme foliar, dentro de vacúolos intracitoplasmáticos (KOJIMA et al., 1979). Quando as partes comestíveis são maceradas, a enzima intracelular é liberada e entra em contato com os glicosídeos (SPEIJERS, 1993). Desta reação resulta uma fração açúcar, que pode ser um monossacarídeo, dissacarídeo ou um oligossacarídeo e uma fração aglicona, que pode ser de natureza química alifática, aromática, heterocíclica ou de estrutura esteroidal (MAJAK, 1992).

São 35 glicosídeos cianogênicos conhecidos (AMORIM; MEDEIROS; RIET-CORREA, 2006), derivados de aminoácidos que constituem as plantas, em especial fenilalanina, tirosina, valina, isoleucina e leucina (VENNESLAND et al., 1982). O aminoácido precursor do glicosídeo durrina é a tirosina, a valina para a linamarina, isoleucina para a lotaustralina e fenilalanina para a prunasina (VETTER, 2000). Esses glicosídeos seguem uma distribuição

no reino vegetal, sendo mais comuns em determinadas famílias de plantas; alguns estão presentes em várias famílias simultaneamente, como é o caso da linamarina e prunasina em seis famílias cada uma. No entanto, é mais comum que um ou no máximo dois glicosídeos cianogênicos ocorram dentro de uma mesma família, como é o caso da amigdalina e prunasina na família Rosaceae e a durrina na família Poaceae (VETTER, 2000).

A maioria das plantas com potencial cianogênico é angiosperma, mas há exceções nas famílias Pteridofita, Gimnosperma e Taxaceae. Dentro das angiospermas, tanto as monocotiledôneas quanto as dicotiledôneas possuem plantas cianogênicas, contudo com predominância nesta (VETTER, 2000).

A dose mínima de HCN capaz de levar a morte de bovinos e ovinos é de cerca de 2 mg/kg de peso vivo (PV), quando ingerido na forma de glicosídeo. Todavia, há diferenças na sensibilidade entre as espécies animais e variação na concentração dos glicosídeos cianogênicos, que é maior em plantas jovens, após períodos de pouco crescimento seguidos de chuvas e em solos com alto teor de nitrogênio. Cabe ressaltar que, invariavelmente, a ocorrência da intoxicação depende da rápida ingestão do vegetal cianogênico (RADOSTITS et al., 2002; RIET-CORREA e MÉNDEZ, 2007; VETTER, 2000).

### **2.2.2 Mecanismo de ação**

A intoxicação por HCN com origem alimentar está implicada em mortes agudas de animais (EGEKEZE; OEHME, 1984). Após o consumo, o HCN é prontamente absorvido no tubo digestivo e distribuído pelo corpo através do sangue (KELLERMAN; COETZER; NAUDÉ, 1988; SPEIJERS, 1993). Os ruminantes são mais propensos a intoxicação que os não-ruminantes, em razão do baixo pH do estômago dos

monogástricos que interrompe a hidrólise dos glicosídeos cianogênicos (KELLERMAN; COETZER; NAUDÉ, 1988).

As condições do rúmen e a proporção de microorganismos envolvidos na digestão, hidrólise e detoxificação são os fatores primários que interagem para a liberação do HCN nos animais poligástricos (MAJAK; CHENG, 1984). Pelo menos 30 cepas de bactérias ruminais são capazes de hidrolisar os glicosídeos cianogênicos (MAJAK; CHENG, 1984) e as maiores taxas de produção de HCN foram observadas em bovinos em jejum por 24 horas e em pH ruminal entre 5 e 6, que é favorecido por uma dieta a base de forragem de alta qualidade (MAJAK et al., 1990; MAJAK, 1992).

A patofisiologia da intoxicação por HCN envolve a forte ligação deste com a enzima citocromo c oxidase (CcOX) heme  $a_3$ -Cu<sub>B</sub> que, sob condições normais, reduz o O<sub>2</sub> a H<sub>2</sub>O e direciona a síntese de ATP (trifosfato de adenosina). Assim, a transferência de oxigênio das hemácias para as células somáticas é interrompida e o passo final da fosforilação oxidativa é bloqueado, de modo que há menor quantidade de energia disponível para manter a homeostase do organismo (HIBBS, 1979; LEAVESLEY et al., 2007; WAY, 1984).

Além disso, foi demonstrado que o óxido nítrico (NO) mitocondrial tem seus níveis elevados na presença de HCN e reforça a inibição a CcOX, competindo com o O<sub>2</sub> pela ligação na enzima. Em ocasião de baixa tensão de O<sub>2</sub> mitocondrial no cérebro, a inibição da CcOX pelo HCN e NO é grandemente aumentada, o que explica a potência e rápida ação do HCN (LEAVESLEY et al., 2007).

Portanto, o HCN causa um estado de anóxia histotóxica e um desvio do metabolismo aeróbico para o anaeróbico, com instantâneo acúmulo de ácido láctico. A aparência clínica do sangue é de vermelho intenso (oxigenado), pois o O<sub>2</sub> não consegue ser captado pelas células (EGEKEZE; OEHME, 1984; SPEIJERS, 1993; VOGEL; SULTAN; TEN EYCK,

1981). A CcOX cerebral está entre as mais sensíveis ao HCN e é pouco responsiva ao tratamento com antídoto, de modo que em baixas doses os sinais são predominantemente nervosos. Com doses maiores, sinais cardiovasculares também ocorrem e é comum que a atividade elétrica do cérebro cesse enquanto o coração ainda continue a bater (ISOM; WAY, 1976; WAY, 1984).

### 2.2.3 Detoxificação

A maior defesa do organismo para conter os efeitos tóxicos do HCN é a sua conversão a tiocianato mediado pela enzima mitocondrial rodanase, também chamada sulfotransferase (SPEIJERS, 1993). A rodanase está amplamente distribuída no organismo animal e a básica reação de detoxificação envolve a transferência de um doador de enxofre, o tiosulfato, para a enzima, formando um intermediário sulfurado. Este intermediário então é transferido da enzima para um aceptor nucleofílico, o HCN, produzindo o tiocianato, que é eliminado pela urina (TOKARNIA et al., 2012; WAY, 1984; HINWICH; SAUNDERS, 1948).

A singularidade da reação do HCN com a CcOX é que esta é essencialmente irreversível, enquanto que com outros aceptores nucleofílicos a reação é totalmente reversível (WAY, 1984). A disponibilidade de tiosulfato e não a quantidade de rodanase é o fator limitante da detoxificação *in vivo*. Ademais, a habilidade de outros compostos sulfurados para substituir o tiosulfato nessa reação é desprezível (HINWICH; SAUNDERS, 1948).

Há grandes diferenças do conteúdo da rodanase no fígado, rins e glândulas adrenais entre as diferentes espécies animais, no entanto o mesmo não ocorre com os níveis presentes no sistema nervoso central (SNC). Esses dados podem explicar o fato de a dose letal de HCN sódico via intravenosa ser a mesma para todas as espécies (WINWICH;

SAUNDERS, 1948). Outrossim, a distribuição do antídoto é mais limitada no encéfalo, o que torna esse tecido mais sensível (ISOM; WAY, 1976)

Existem vias alternativas para a detoxificação de quantidades pequenas de HCN. Seus traços podem ser encontrados no ar expirado, saliva, suor e urina. A cistina pode reagir com o HCN e ser excretada na saliva e urina; assim como a vitamina B12 (hidroxicobalamina), para formar cianocobalamina que é excretada na urina e bile (SPEIJERS, 1993). A detoxificação ruminal do HCN é também possível (MAJAK; CHENG, 1984), mas em baixa escala, porque o HCN é mais provavelmente absorvido pelo sistema circulatório, onde é rapidamente ligado a macromoléculas (MAJAK, 1992).

#### **2.2.4 Sinais Clínicos e achados anatomopatológicos**

As manifestações da intoxicação aguda por HCN são, na maior parte, inespecíficas (VOGEL; SULTAN; TEN EYCK, 1981). Os animais apresentam os sinais clínicos em 10-15 minutos após a ingestão do material tóxico e a morte sobrevém de poucos minutos à 1 hora após o início dos sinais (RADOSTITS et al., 2002; YOUSSEF; MAXIE, 2004).

A incapacidade de deglutição é quase sempre um dos primeiros sinais da intoxicação cianídrica (TOKARNIA et al., 1999). A angústia respiratória é manifestada por dispneia, polipneia e cianose. Excitação, tremores musculares, gemidos, timpanismo, sialorreia, andar cambaleante, decúbito, opistótono e nistagmo são comumente relatados (AMORIM; MEDEIROS; RIET-CORREA, 2006; TOKARNIA et al., 2012).

Na necropsia, o sangue coagula lentamente e possui coloração que pode variar de vermelho brilhante a vermelho escuro, a depender do tempo da morte. Os sinais de asfixia podem ser vistos, incluindo congestão generalizada e cianose,

congestão e edema dos pulmões, musculatura escura, petéquias na mucosa da traqueia e brônquios e hemorragias no epi e endocárdio (KELLERMAN; COETZER; NAUDÉ, 1988; RADOSTITS et al., 2002). Um cheiro de amêndoas é descrito no rúmen como típico na intoxicação por HCN (RADOSTITS et al., 2002) e muitas vezes são encontradas folhas da planta cianogênica reconhecíveis, ainda não misturadas ao conteúdo ruminal, na região do esfíncter esofágico (TOKARNIA et al., 2012). Não existem alterações histológicas características (RADOSTITS et al., 2002).

Há três síndromes referidas na intoxicação crônica por HCN: bócio em ovelhas e ratos (SOTO-BLANCO; GORNIK; KIMURA, 2001; SOUSA et al., 2002); mielomalácia ou cistite-ataxia em equinos, bovinos e ovinos e artrogripose em potros, bezerros e cordeiros (ADAMS et al., 1969; BRADLEY et al., 1995) Em intoxicações crônicas naturais, não houve alterações histológicas significativas no cérebro, entretanto em intoxicações experimentais as lesões em SNC demonstraram um padrão de distribuição preferencial na substância cinzenta ou branca; quando na substância cinzenta há necrose de neurônios do córtex cerebral e edema quando na substância branca (YOUSSEF; MAXIE, 2004).

Nos casos de artrogripose e cistite-ataxia, na histopatologia observam-se desmielinização da medula espinhal, degeneração axonal focal e, em alguns pacientes com cistite-ataxia, há pielonefrite (RADOSTITS et al., 2002). A forma bociogênica da intoxicação crônica é caracterizada pela presença de folículos de reabsorção na glândula tireoide (SOUSA et al., 2002; SOTO-BLANCO; GORNIK; KIMURA, 2001).

### **2.2.5 Diagnóstico e Tratamento**

O diagnóstico de uma intoxicação cianogênica é baseado em um histórico com evolução aguda do quadro

clínico e a presença da planta cianogênica reconhecível no rúmen, por ocasião da necropsia (TOKARNIA et al., 2012).

É possível verificar a presença de glicosídeos cianogênicos qualitativamente, mesmo a campo, pelo teste de Henrici (teste do papel picro-sódico). Ele consiste de uma solução de 5 g de carbonato de sódio e 0,5 g de ácido pícrico dissolvidos em 100 mL de água destilada. Uma tira de papel filtro deve ser umedecida nesta solução e este papel reagente, de cor amarelada, deve ser suspenso sobre uma porção da planta suspeita bem macerada, colocada em um tubo ou vidro pequeno, com tampa. A tira deve ser fixada na tampa no vidro, de modo que fique suspensa sobre o material, a uma temperatura de 30 a 35°C (RADOSTITS et al., 2002).

O HCN reage com o picrato de sódio formando o ácido isopurpúrico, que em alguns minutos altera a cor do papel reativo amarelo para alaranjado e depois vermelho. Esta reação é classificada em acentuada quando a mudança da coloração para vermelho é de até 5 minutos; moderada quando o tempo é de 5 a 10 minutos; leve, quando o tempo varia de 11 minutos a 3 horas ou quando a coloração muda apenas para o laranja; discreta, quando a coloração muda para o laranja após 3 horas e sem reação, quando não ocorre nenhuma mudança na coloração (AMORIM; MEDEIROS; RIET-CORREA, 2005).

Estudos demonstraram que o teste do papel picro-sódico tem valor apenas relativo, uma vez que plantas com reações leves ou discretas apresentaram toxicidade quando foram administradas aos animais. Portanto, reações mais lentas ao teste do papel picro-sódico não indicam somente um menor grau de toxidez, mas também quadros clínicos de evolução mais protraída, devido à estabilidade de certos glicosídeos, menos voláteis (AMORIM; MEDEIROS; RIET-CORREA, 2005; TOKARNIA et al., 1999).

A detecção laboratorial do HCN pode ser realizada em sangue, conteúdo ruminal, fígado e principalmente músculo. O ideal é que as amostras hepáticas sejam colhidas em até 4 horas



e o músculo em até 20 horas após a morte do animal. Em virtude da volatilidade do HCN, as amostras devem ser armazenadas em frascos bem fechados (RADOSTITS et al., 2002; EGEKEZE; OEHME, 1984). Conquanto o curto curso clínico impossibilite o tratamento de muitos animais intoxicados de forma espontânea, a sua utilização é importante sempre que possível, pois promove a imediata recuperação dos animais e confirma o diagnóstico de intoxicação por HCN (TOKARNIA et al., 1999).

Estão disponíveis vários protocolos antídotos, porém a administração do tiosulfato de sódio (660 mg / kg) na dosagem de 50 mL por 100 kg/PV por via endovenosa foi a mais eficaz para reverter a intoxicação, além de apresentar poucos efeitos colaterais (BURROWS, 1981). O nitrato de sódio pode ser utilizado em conjunto com tiosulfato de sódio, a fim de produzir metemoglobinemia, a qual desloca a molécula de cianeto da CcOX para formar a cianometahemoglobina. Este intermediário atóxico libera gradualmente o HCN para ser combinado com o tiosulfato de sódio (HIBBS, 1979).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Estudar aspectos epidemiológicos, clínicos e patológicos em bovinos intoxicados com tifton 68.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Descrever casos espontâneos de intoxicação cianogênica observados em animais mantidos em pastagem de tifton 68, registrados no LAPA/CAV.

Reproduzir experimentalmente a doença e determinar a dose tóxica para bovinos;

Avaliar o teste do papel picro-sódico como ferramenta diagnóstica auxiliar nos casos de intoxicação por tifton 68;

Verificar a eficácia do tratamento com tiosulfato de sódio e nitrito de sódio na intoxicação por tifton 68;

Avaliar a presença de ácido cianídrico em feno de tifton 68 e testar sua viabilidade na alimentação de bovinos.

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 HISTÓRICOS E INTOXICAÇÃO ESPONTÂNEA**

O presente trabalho foi elaborado em duas etapas. A primeira parte se fundamentou no estudo retrospectivo da intoxicação natural por tifton 68, através da coleta de históricos, dados epidemiológicos e descrições de necropsias de bovinos que morreram da doença espontânea.

Um bovino oriundo do surto que ocorreu no município de Pouso Redondo foi submetido à necropsia e fragmentos de SNC, fígado, baço, pulmão, rúmen, coração e rim foram colhidos, fixados em formol 10% e processados rotineiramente para o exame histopatológico (PROPHET et al., 1992).

### **4.2 INTOXICAÇÃO EXPERIMENTAL**

A segunda parte do trabalho consistiu na reprodução experimental da intoxicação, realizada nas dependências do LAPA/CAV, Lages, SC. A reprodução experimental foi realizada em duas fases: a primeira com folhas verdes e a segunda com folhas desseccadas de tifton 68 (Figura 1).

**Figura 1** - Amostras de tifton 68 (*Cynodon nlemfuensis* Vanderyst). A) Planta fresca. B) Planta dessecada aos 59 dias



Fonte: Claudia Martins Galindo (2015).

Na fase experimental 1, a planta fresca colhida no município de Rio do Campo, no mês de fevereiro e em julho de 2014, foi fornecida a 2 bovinos por via oral (fevereiro – Bovino 1 e julho – Bovino 2). Na fase 2, duas amostras de tifton 68 colhidas em julho e outubro foram dessecadas à sombra, em

local ventilado, sendo reviradas diariamente até alcançar o ponto de feno (23 e 59 dias) e fornecidas a um bovino (Bovino 3).

Os três bovinos utilizados foram mantidos em piquetes com capim quicuiu (*Pennisetum clandestinum*) e água *ad libidum*. Anterior à realização do experimento, os animais foram submetidos a jejum alimentar de 24 horas, pesados e acomodados em baia de alvenaria. Para a realização do experimento foi seguido o procedimento analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade do Estado de Santa Catarina (CETEA/UEDESC), protocolo 1.65.13.

#### **4.2.1 Acompanhamento clínico e tratamento**

Os animais foram submetidos a exames clínicos antes da intoxicação experimental e repetidas vezes após o fornecimento do tifton 68. Foram avaliadas alterações de comportamento e postura, cor das mucosas, temperatura corporal, motilidade gastrointestinal (movimentos ruminais), frequência cardíaca e respiratória. A intensidade dos sinais clínicos foi classificada em leve, quando o animal permanecia em estação; moderada quando da ocorrência de decúbito esternoabdominal e grave quando em decúbito lateral.

Quando da ocorrência de um quadro de intoxicação cianogênica grave, o bovino foi tratado com uma solução de 30 g de tiosulfato de sódio e 20 g de nitrito de sódio, dissolvidos em 500 mL de água destilada. Esta solução foi administrada na dose de 40 mL/100kg/PV, pela via endovenosa. O animal era considerado recuperado quando voltava a pastear. Em caso de intoxicação leve, os animais foram acompanhados até a recuperação. Os experimentos realizados estão delineados na tabela 1.

**Tabela 1** - Delineamento experimental em bovinos intoxicados com tifton 68 (*Cynodon nlemfuensis* Vanderyst)

<b>Animal</b>	<b>Idade (meses)</b>	<b>Sexo</b>	<b>Peso (kg)</b>	<b>Folhas</b>	<b>Dose (g/kg)</b>	<b>Total (g)</b>
<b>Bovino 1</b>	6	Macho	130	Frescas	10,77	1400
<b>Bovino 2</b>	12	Macho	165	Frescas	10,30	1700
<b>Bovino 3</b>	2	Macho	74	Dessecada 59 dias	27	2000
	4	Macho	130	Dessecada 23 dias	18	2350

Fonte: Claudia Martins Galindo (2015).

#### 4.2.2 Teste do papel picro-sódico

Para a confirmação qualitativa de glicosídeos cianogênicos na pastagem de tifton 68 foi realizado o teste do papel picro-sódico. Uma tira de papel branco era molhada em uma solução composta de 5 g de carbonato de sódio e 0,5 g de ácido pícrico dissolvido em 100 mL de água destilada. Amostras de folhas verdes e dessecadas de tifton 68 foram maceradas e colocadas em frascos de 500 mL com tampa, fixando-se nesta a tira do papel, que permanecia suspensa livremente acima do material vegetal. As folhas dessecadas foram previamente umedecidas com água. Em seguida, o vidro foi mantido em posição vertical e observada a reação por quatro horas.

A reação ao teste do papel picro-sódico foi classificada de acordo Amorim; Medeiros e Riet-Correa (2005): reação acentuada, quando a mudança de coloração para vermelho ocorria em até 5 minutos; moderada, quando o tempo de mudança era de 5 a 10 minutos; leve, quando o tempo de

mudança era superior a 10 minutos até 3 horas ou quando apenas adquiria a coloração laranja; discreta, quando mudava de coloração para laranja após 3 horas; e, sem reação quando não ocorria nenhuma mudança na coloração.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 INTOXICAÇÃO ESPONTÂNEA

Quatro surtos de intoxicação espontânea foram registrados no LAPA/CAV nos municípios de Rio do Sul em 1996, Pouso Redondo em 1997, Taió em 1998 e em Rio do Campo em 2010 (Figura 2).

**Figura 2** - Mapa de Santa Catarina. No destaque, municípios onde foi realizado levantamento dos históricos de intoxicação espontânea por tifton 68



Fonte: [www.mapainterativo.ciasc.gov.br](http://www.mapainterativo.ciasc.gov.br)

A intoxicação espontânea por tifton 68 ocorreu em três surtos no mês de fevereiro (Rio do Sul, Pouso Redondo e Taió) e um surto no mês de outubro (Rio do Campo). Em todos os casos descritos, a época das mortes coincidiu com um período de alta precipitação de chuvas, precedido por um período seco.

No surto de Rio do Sul morreram três vacas e no de Pouso Redondo seis vacas. Estes animais foram encontrados



mortos pelos proprietários. No surto de Rio do Campo, de seis vacas colocadas para pastejar em tifton 68, três foram encontradas mortas 1:30h após introdução na pastagem. Nesta ocasião foi realizado o teste do papel picro-sódico em folhas jovens de tifton 68 coletadas do local onde morreram as vacas, evidenciando reação positiva. Este teste também foi realizado em amostras de tifton 85, que se encontravam em outro piquete da mesma propriedade, entretanto não houve reação ao teste (Figura 3).

**Figura 3** - Teste do papel picro-sódico em amostras de tifton 68 e tifton 85 do município de Rio do Campo (SC)



Fonte: Aldo Gava (2010).

No surto de Taió, 19 vacas foram colocadas em um piquete de tifton 68; destas 18 adoeceram e manifestaram sinais de respiração ofegante, dispneia, tremores musculares e

timpanismo, sendo retiradas 15 minutos após a introdução no local. Todas se recuperaram em poucas horas.

O animal submetido à necropsia do surto que ocorreu em Pouso Redondo não exibiu lesões macro e microscópicas. Apenas foram encontradas no rúmen folhas de tifton ainda não digeridas.

## 5.2 INTOXICAÇÃO EXPERIMENTAL

### 5.2.1 Planta fresca

As amostras frescas de tifton 68 foram tóxicas aos bovinos em doses a partir a 10,3 g/kg/PV (Tabela 2).

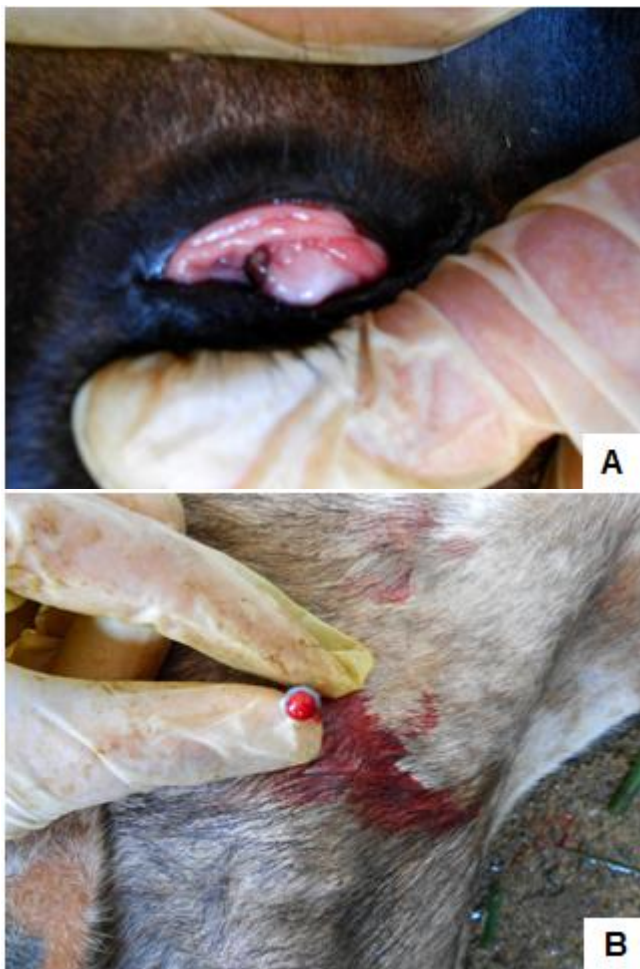
**Tabela 2** - Experimentos em bovinos com as partes aéreas de tifton 68 (*Cynodon nlemfuensis* Vanderyst)

Folhas	Animal	Administração		Sinais Clínicos (min. após administração)	Tratamento			
		Data	Hora início e fim		Dose (g/kg)	Início (horas)	Final (horas)	Recuperação (horas)
<b>Frescas</b>	Bovino 1	12/02/2014	10:35 - 11:17h	10,77	25	12:10h	12:12h	12:53h
		15/07/2014	16:28 - 17:31h	10,30	49	—	—	19:00h
<b>Feno</b>	Bovino 3	11/09/2014	8:22 - 10:35h	27	—	—	—	—
		05/11/2014	8:10 - 11:10h	18	—	—	—	—

Fonte: Claudia Martins Galindo (2015).

Os sinais clínicos de intoxicação foram observados entre 25 e 49 minutos após o início do fornecimento do tifton 68, sendo caracterizados por taquicardia, atonia ruminal, dificuldade de deglutição e timpanismo. A respiração, a princípio abdominal e profunda, agravou-se para dispneia, com gemidos e roncosp. A urina era eliminada em gotejamento. As mucosas apresentavam-se avermelhadas e o sangue com coloração vermelha intensa, fato constatado no momento da aplicação da solução antídoto (Figura 4). Um dos animais (bovino 1) progrediu para decúbito esternal e lateral, com opistótono, nistagmo e fibrilação muscular leve. O quadro apresentado foi revertido com o tratamento intravenoso com tiosulfato de sódio e nitrito de sódio. O resumo dos protocolos está disponível no item 5.2.2.

**Figura 4** - Bovino 1 intoxicado experimentalmente com tifton 68 (*Cynodon nlemfuensis* Vanderyst). A) Mucosa ocular avermelhada. B) sangue com coloração vermelho-cereja



Fonte: Claudia Martins Galindo (2015).

### 5.2.2 Resumo dos protocolos

Bovino 1. Dia 12/02/2014, frequência cardíaca (FC): 64; frequência respiratória (FR): 32; temperatura corporal (T°C): 38,5°, movimentos ruminais (MR): 2 em 3 min. Início da administração 10:35h e às 11:17h término. Às 11:00h o animal apresentava respiração abdominal (FR: 32) e taquicardia (FC: 144) e às 11:17h dificuldade de deglutição. Às 11h40, sinais de atonia ruminal e timpanismo, respiração abdominal profunda seguida de dispneia e gemidos, urina em gotejamento contínuo, prostração. Às 12:00h decúbito lateral, opistótono, nistagmo e fibrilação muscular leve. Às 12:10h início do tratamento e 12:12h término, o animal apresentou melhora na condição (FC: 64; FR: 32), ficou em decúbito esternal e ergueu a cabeça. Às 12:53h, levantou-se e ingeriu alimento, recuperado.

Bovino 2. Dia 15/07/2014, FC: 62; FR: 34; T°C: 39°, MR: 3 em 3 min. Início da administração às 16:48h e às 17:31h término. Às 17:10h o animal eliminou grande quantidade de urina. Às 17:17h atonia ruminal, taquicardia (FC: 112), respiração abdominal (FR: 40) e leve dispneia. Às 17h31 incapacidade de mastigar e deglutir. Às 17:43h urina em gotejamento contínuo, sialorréia. Às 17:54h decúbito esternal, leve regurgitação, timpanismo. Às 18:06h o animal é tangido com insistência e levanta-se com dificuldade, caminhando um pouco e às 18:30h encontra-se recuperado.

Bovino 3. Dia 11/09/2014, FC 64; FR 49; T°C: 38,7°; MR: 2 em 3 min. Início da administração 8:22h e às 10:35h término. Liberado da baia, o animal pastejou normalmente.  
Dia 05/11/2014, FC 36; FR 54; T°C: 39,2°; MR: 2 em 3 min. Início da administração 8:20h e às 11:10h término. Liberado da baia, o animal pastejou normalmente.

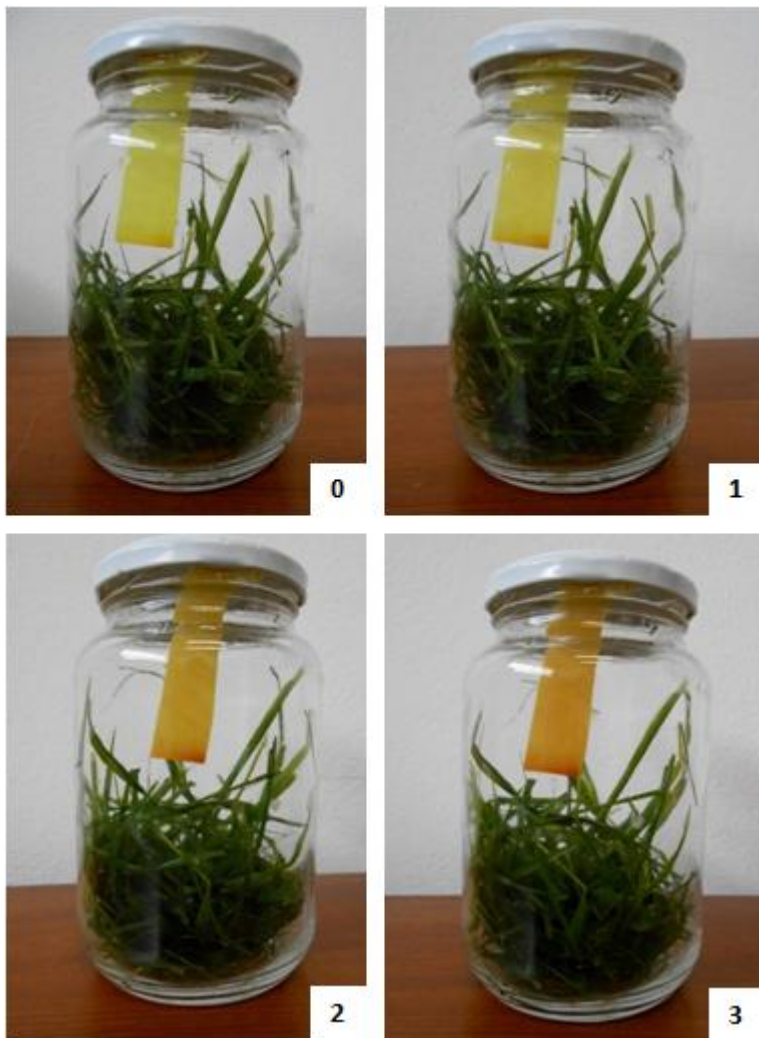
### **5.2.3 Planta dessecada**

As amostras dessecadas de tifton 68 não foram tóxicas. Não houve evidência de alterações clínicas e comportamentais nas doses testadas.

### **5.3 TESTE DO PAPEL PICRO-SÓDICO**

O teste do papel picro-sódico evidenciou mudança de coloração para laranja em 40 e 60 minutos para as plantas coletadas em fevereiro e julho, respectivamente (Figura 5). A reação foi classificada como de intensidade leve. Não houve reação para as amostras de tifton 68 dessecado.

**Figura 5** - Teste do papel micro-sódico com amostras de tifton 68 fresco nos tempos 0 (0 min.), 1 (20 min.), 2 (40 min.) e 3 (60 min.)



Fonte: Claudia Martins Galindo (2015).



## 6 DISCUSSÃO

O quadro clínico patológico observado na intoxicação espontânea pelo tifton 68 está de acordo com o descrito na literatura para plantas cianogênicas (AMORIM; MEDEIROS; RIET-CORREA, 2005; AMORIM; MEDEIROS; RIET-CORREA, 2006; ARMIEN et al., 1995; CANELLA; DOBEREINER; TOKARNIA, 1968; CARVALHO et al., 2011; GAVA et al., 1992; JUFFO et al., 2012; KELLERMAN; COETZER; NAUDÉ, 1988; NÓBREGA JR et al., 2006; OLIVEIRA et al., 2008; RADOSTITS et al., 2002; RIET-CORREA e MÉNDEZ, 2007; SAAD; CAMARGO, 1967; TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 1994; TOKARNIA et al., 1999; TOKARNIA et al., 2012; YOUSSEF; MAXIE, 2004) e foi reproduzido experimentalmente em bovinos com doses a partir de 10,3 g/kg/PV de folhas verdes.

Na intoxicação por plantas cianogênicas os sinais clínicos ocorrem em tempo inferior à 1h após o início da ingestão (RADOSTITS et al., 2002). Para o tifton 68, na ocasião da intoxicação experimental e no surto espontâneo ocorrido no município de Taió - SC, os sinais clínicos foram observados entre 15 a 49 minutos após o início da ingestão. Nos demais casos espontâneos não foi possível acompanhar a evolução clínica dos animais, posto que estes foram encontrados mortos.

Os primeiros sinais clínicos consistiram de taquicardia, atonia ruminal e dificuldade de deglutição. A disfagia pode contribuir para diminuir o número de mortes, principalmente se os bovinos estiverem sob observação. Este fato foi constatado na intoxicação espontânea relatada no município de Taió – SC. Nesta situação, das 18 vacas que adoeceram, nenhuma morreu, porquanto o proprietário retirou rapidamente os animais do local. Durante a experimentação, o bovino 2 demonstrou progressiva disfagia, o que contribuiu para a manifestação de sinais menos graves, seguidos de recuperação espontânea. A

dificuldade de deglutição é citada para outras plantas cianogênicas (AMORIM; MEDEIROS; RIET-CORREA, 2005; ARMIEN et al., 1995; TOKARNIA et al., 1999).

A principal consequência da intoxicação pelos glicosídeos cianogênicos é a anóxia tissular. O estado hipóxico decorrente desencadeia mecanismos compensatórios, refletindo no sistema respiratório, o qual estimula a intensidade e frequência da respiração. O animal experimenta uma rápida depressão a nível encefálico, que culmina na apresentação de uma série de sinais neurológicos e morte (KELLERMAN; COETZER; NAUDÉ, 1988). Nos bovinos intoxicados experimentalmente pelo tifton 68 foi observado que a respiração altera-se pouco em termos de frequência, porém foi mais profunda. Isto pode ser explicado pela incapacidade das células em captar o oxigênio das hemácias, em razão da inibição da respiração celular aeróbica, conforme comenta VOGEL; SULTAN e TEN EYCK (1981).

Após a evidenciação de intoxicação cianogênica grave, o bovino 1, que recebeu 10,77 g/kg/PV da planta fresca, foi tratado com uma solução de tiosulfato de sódio e nitrito de sódio, pela via endovenosa, e apresentou recuperação após 43 minutos. Isso mostra que a solução antídoto de tiosulfato de sódio e nitrito de sódio pode ser utilizada com sucesso no tratamento de intoxicações por tifton 68.

A resposta ao teste do papel picro-sódico para as folhas verdes de tifton 68 foi classificada como leve, com reação entre 40 e 60 minutos para a planta colhida em fevereiro e julho, respectivamente. A resposta um pouco tardia do tifton 68 ao teste do papel picro-sódico difere daquela obtida das folhas verdes tenras de *P. sellowii*, planta cianogênica da região, a qual ocorreu de 3 a 5 minutos (GAVA et al., 1992) e de outras plantas cianogênicas encontradas no Brasil (TOKARNIA et al., 2012).

Acredita-se que existam glicosídeos que apresentam uma menor velocidade de liberação do HCN, os quais

poderiam estar envolvidos em intoxicações de evolução mais prolongada (TOKARNIA et al., 2012). A resposta mais protraída ao teste pode estar relacionada também ao grande conteúdo fibroso das folhas do tifton 68, que dificultam o processo de trituração do vegetal e a consequente reação entre a enzima e glicosídeo, a exemplo do descrito por Gava et al. (1992) com as folhas maduras de *P. sellowii*.

No que se refere à reação de cor do teste do papel picrossódico, Carvalho et al. (2011) considerou a mudança de coloração para laranja como reação discreta e esta ocorreu em 24 horas, sendo que as amostras, neste caso, não foram tóxicas aos caprinos. Diferindo do descrito, o tifton 68 apresentou reação leve, com limite de até 1 hora para ocorrência da mudança de coloração e a planta reproduziu a doença clínica.

O teste do papel picrossódico é de grande valia para veterinários e produtores por permitir o rápido diagnóstico das plantas cianogênicas a campo. Entretanto, seria relevante estender o tempo de observação da reação, uma vez que plantas com reações lentas também podem ser tóxicas. Na impossibilidade de se realizar este teste, pode-se como medida preventiva, colocar um bovino de baixo valor econômico para pastear na área suspeita e, caso não haja alterações clínicas, esta pode ser utilizada para a alimentação do rebanho.

A intoxicação por tifton 68 foi descrita por Gava et al. (1997a), com doses de 8 g/kg, sem alterações macro e microscópicas significativas, o que corrobora com os achados do presente estudo, cuja dose tóxica foi a partir de 10,3 g/kg. Esta diferença poderia ser explicada pelas condições de cultivo, porquanto as amostras de 1997 eram provenientes de uma pastagem vistosa em solo adubado, enquanto que as de 2014 ocupavam área de solo mais pobre. Radostits et al. (2002) descreve que o conteúdo de glicosídeos cianogênicos pode variar numa mesma espécie vegetal no decorrer do tempo de acordo com as condições ambientais e de solo.

A toxidez do tifton 68 é observada em diferentes estados vegetativos, com predominância nas folhas jovens. Amostras coletadas em fevereiro e julho determinaram quadro de intoxicação cianogênica, enquanto que os sorgos, segundo Riet-Correa e Méndez (2007), perdem a toxicidade lentamente a partir dos 20 cm de altura.

A incapacidade de reprodução do quadro clínico e o resultado negativo ao teste do papel picro-sódico com as folhas dessecadas demonstram que o processo de fenação favorece a volatilização do HCN. A alternativa de desidratar o tifton 68 abre novas possibilidades para seu uso na alimentação animal, do qual se pode obter um feno de qualidade, sem riscos de toxicidade aos animais.

A fenação acarreta na diminuição de compostos cianogênicos, principalmente quando realizada a sombra, visto que em condição de baixa disponibilidade de água as reações bioquímicas são paralisadas ou tornam-se muito lentas (CEREDA, 2003; SILVA et al., 2011). Do mesmo modo, o processo de trituração de folhas de plantas cianogênicas favorece a detoxificação, dado que permite a reação entre a  $\beta$ -glicosidase e hidroxinitriliase com os glicosídeos cianogênicos (CEREDA, 2003).

O processo de dessecagem das folhas inteiras de tifton 68 a sombra mostrou resultados satisfatórios quando realizado por 23 dias ou mais; este achado é muito semelhante ao descrito para *M. glaziovii*, em que o intervalo foi de 30 dias (AMORIM; MEDEIROS; RIET-CORREA, 2005). No caso das folhas moídas de *C. phyllacanthus*, o intervalo é menor, de 3 a 4 dias (OLIVEIRA et al., 2008). A exceção são as plantas *P. macrocarpa*, *P. viridiflora* e *H. glaziovii* que perdem a toxicidade mais lentamente (TOKARNIA et al., 1999).

A intoxicação de bovinos por tifton 68 deve ser diferenciada de enfermidades que promovam morte aguda, com achados negativos de necropsia e histopatologia. A principal condição a ser considerada na região sul é a intoxicação por

nitrato/nitrito, comumente observada em animais mantidos em pastagens de aveia e azevém bem adubadas e em condições climáticas favoráveis (épocas secas seguidas de chuvas).

Ambas as condições compartilham os sinais clínicos de dificuldade respiratória e andar cambaleante, contudo na intoxicação por nitrato/nitrito há uma alteração marcante na frequência respiratória, o que não é observado na mesma proporção na intoxicação por tifton 68. Ainda, é notável a diferença de coloração do sangue e mucosas entre uma e outra; na intoxicação por HCN eles apresentam-se vermelho vivo e com o nitrato/nitrito há evidencição de coloração marrom em razão da metahemoglobinemia. Apesar disso, os animais com frequência não são acompanhados durante o pastejo e são encontrados mortos horas depois ou no dia seguinte, quando o sangue já sofreu oxidação e retorna a coloração vermelho escuro; e não há alterações microscópicas características.

Para diagnóstico definitivo, nesses casos é interessante a aplicação do teste do papel picro-sódico para a identificação de HCN ou da difenilamina para o nitrato/nitrito nas pastagens (JÖNCK et al., 2013; HIBBS, 1979). Cabe ressaltar que, ao contrário do tifton 68, pastagens com altos índices de nitrato/nitrito mantêm-se tóxicas aos animais mesmo após o processo de dessecação (JÖNCK et al., 2013).

Outra causa de morte rápida em bovinos é a intoxicação por *Mascagnia exotropa* (*Amorimia exotropa*), planta com distribuição na região litorânea do estado de Santa Catarina. Entretanto esta condição possui características epidemiológicas e lesionais próprias que possibilitam sua diferenciação (GAVA et al., 1998; PAVARINI et al., 2011). Em casos de suspeita de intoxicação por plantas, é imprescindível realizar-se inspeções a procura de plantas tóxicas na propriedade e cercanias, com atenção a sinais de consumo desses vegetais e vestígios da passagem recentes dos animais pela área.

A despeito da inespecificidade de achados macroscópicos de algumas intoxicações agudas por plantas,

deve-se, sempre que possível, proceder à necropsia dos animais. No caso de intoxicação por plantas cianogênicas, as folhas destas são encontradas ainda pouco trituradas no rúmen, facilitando o diagnóstico. A investigação acurada sobre a flora local e o histórico clínico são bastante úteis para o diagnóstico diferencial e definitivo.

Para o diagnóstico diferencial deve-se também levar em consideração outras intoxicações, como por ureia e ionóforos. Nestes casos a morte sobrevém em curto espaço de tempo com escassas alterações macroscópicas. Para diferencial, o histórico de utilização recente de ureia na alimentação do rebanho e o acesso acidental dos animais a grandes reservas deste aditivo são decisivos (RIET-CORREA, 2007), bem como a superdosagem com antibióticos ionóforos (NOGUEIRA; FRANÇA; PEIXOTO, 2009). De acordo com Gava et al. (1997b) na ocorrência de intoxicação por ionóforos, a diferenciação microscópica é possível por meio da visualização de lesões no miocárdio.

Todos os surtos de intoxicação espontânea pelo tifton 68 registrados no presente estudo ocorreram em municípios da mesorregião do Vale do Itajaí, local onde inicialmente esta gramínea foi introduzida. Posteriormente à ocorrência dos surtos de intoxicação por tifton 68, outro cultivar (tifton 85) passou a ser utilizado em todas as regiões do estado de Santa Catarina e até o presente momento não foram verificados sinais de toxicidade.

As intoxicações cianogênicas tem a particularidade de levar a morte grande parte dos animais que ingeriram a planta tóxica e, embora a sua abrangência seja restrita a uma ou poucas propriedades, as perdas econômicas individuais podem ser grandes (RADOSTITS et al., 2002). À vista disso, é interessante que se estimule a conscientização dos criadores e veterinários a respeito do potencial tóxico das plantas cianogênicas e dissemine-se a utilização da solução antídoto de

tiosulfato de sódio e nitrito de sódio, que é de baixo custo, estável por muitos anos e de rápida ação.

O diagnóstico definitivo de intoxicação cianogênica por tifton 68 foi baseado na epidemiologia e sinais clínicos associados à reprodução experimental da doença.

## 7 CONCLUSÕES

Tifton 68 quando ingerido em doses iguais ou superiores a 10,3 g/kg pode ser letal para bovinos;

A intoxicação espontânea por tifton 68 foi observada principalmente no mês de fevereiro;

O tratamento com tiosulfato de sódio (30 g), nitrito de sódio (20 g) e 500 mL de água destilada na dose de 40 mL/100kg/PV por via endovenosa foi eficaz na intoxicação experimental por tifton 68 em bovinos;

O teste do papel picro-sódico é capaz de revelar a presença de glicosídeos cianogênicos nas folhas de tifton 68, desde que respeitado um tempo de observação de reação maior que para a maioria das plantas cianogênicas;

Tifton 68, após a fenação, perde o seu efeito tóxico e pode ser utilizado na alimentação de bovinos.



## REFERÊNCIAS

- ADAMS, L. G.; DOLLAHITE, J. W.; ROMANE, W. M.; BULLARD, T. L.; BRIDGES, C. H. Cystitis and ataxia associated with sorghum ingestion by horses. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 155, n.3, p. 518–524, 1969.
- AMORIM, S. L.; MEDEIROS, R. M. T.; RIET-CORREA, F. Intoxicação experimental por *Manihot glaziovii* (Euphorbiaceae) em caprinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.25, n.3, p.179-187, 2005.
- AMORIM, S. L.; MEDEIROS, R. M. T.; RIET-CORREA, F. Intoxicações por plantas cianogênicas no Brasil. **Ciência Animal**, v.16, n.1, p.17-26, 2006.
- ARMIÉN, A. G., PEIXOTO, P. V.; DOBEREINER, J.; TOKARNIA, C. H. Intoxicação experimental por *Holocalyx glaziovii* (Leg. Mimosideae) em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.15, n.2, p.89-92, 1995.
- BRADLEY, G. A.; METCALF, H. C.; REGGIARDO, C.; NOON, T. H., BICKNELL, E. J.; LOZANO-ALARCON, F.; REED, R. E.; RIGGS, M. W. Neuroaxonal degeneration in sheep grazing *Sorghum* pastures. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v.7, n.2, p.229-36, 1995.
- BURROWS, G. E. Cyanid intoxication in sheep: Therapeutics. **Veterinary Human Toxicology**, v.23, p.22-28, 1981.

BURTON, G. W.; MONSON, W. G. Registration of 'Tifton 68' bermudagrass. **Crop Science**, v.24, p.1211, 1984.

CANELLA, C. F. C.; DOBEREINER, J.; TOKARNIA, C. H. Intoxicação experimental pela maniçoba (*Manihot glaziovii* Muell. Arg.) em bovinos. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v.3. p.347-50, 1968.

CARVALHO, F. K. L.; MEDEIROS, R. M. T.; ARAUJO, J. A. S.; RIET-CORREA, F. Intoxicação experimental por *Passiflora foetida* (Passifloraceae) em caprinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.31, n.6, p.477-481, 2011.

CEDEÑO, J. A. G.; ROCHA, G. P.; PINTO, J. C.; GOMIDE, J. A. Efeito da idade de corte na performance de três forrageiras do gênero *Cynodon*. **Ciência Agrotécnica**, v.27, n.2, p. 462-470, 2003.

CEREDA, M. P. Processamento da mandioca como mecanismo de detoxificação. In: Cereda M.P. & Vilpoux, O.F. (ed.) **Tecnologia, Usos e Potencialidades de Tuberosos Amilácias**. v.3. São Paulo: Fundação Cargill, 2003. p.47-81.

EGEKEZE, J. O.; OEHME, F. W. Cyanides and their toxicity: a literature review. **Veterinay Quarterly**, v.2, n.2, p.104-114, 1980.

GAVA, A.; STOLF, L.; NEVES, D. S.; STOLF, O.; VARASCHIM, M. S.; FERREIRA, E. M. M. Intoxicação

experimental por *Prunus sellowii* (Rosaceae) em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.12, p.1-4, 1992.

GAVA, A.; PILATI, C.; CRISTANI, J.; SIMÕES, J.; SIMÕES, L. Intoxicação cianogênica em bovinos alimentados com Tifton (*Cynodon* sp.). In: VIII ciclo de atualização em medicina veterinária (CAMEV), 1997a, Lages. **Anais...** Lages: UDESC, 1997a, p.119.

GAVA A.; WOUTERS A. T. B.; WOUTERS, F.; NIZGOSKI, L.; BARROS, C. S. L. Intoxicação por salinomicina em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 17, n.3-4, p.127-130, 1997b.

GAVA, A.; CRISTANI, J.; BRANCO, J. V.; NEVES, D. S.; MONDADORI, A. J.; SOUSA, R. S. Mortes súbitas em bovinos causadas pela ingestão de *Mascagnia* sp. (Malpighiaceae) no Estado de Santa Catarina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.18, n.1, p.16-20, 1998.

GORDIN, C. L. **Degradabilidade ruminal e digestibilidade in vitro da matéria seca de gramíneas de cynodon spp em quatro idades de rebrota**. 2011. 80f. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) – Dourados, MS: UFGD, 2011.

HARLAN, J. R.. *Cynodon* species and their value for grazing and hay. **Herbage Abstracts**, v.40, p.233-238, 1970.

HIBBS, C. M. Cyanide and nitrate toxicosis of cattle. **Veterinary and Human Toxicology**, v.21, n.6, p.401-403, 1979.

HINWICH, W. A.; SAUNDERS, J. P. Enzymatic conversion of cyanide to thicyanate. **American Journal of Physiology**, v.153, n.2, p.348-354, 1948.

ISOM, G. E.; WAY, J. L. Lethality of cyanide in the absence of inhibition of liver cytochrome oxidase. **Biochemical Pharmacology**, v. 25, p. 605–608, 1976.

JÖNCK, F.; GAVA, A.; TRAVERSO, S. D.; LUCIOLI, J.; FURLAN, F. H.; GUELLER, E. Intoxicação espontânea e experimental por nitrato/nitrito em bovinos alimentados com *Avena sativa* (aveia) e/ou *Lolium* spp. (azevém). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.33, n.9, p.1062-1070, 2013.

JUFFO, G. D.; PAVARINI, S. P.; WOUTERS, F.; OLIVEIRA, L. G. S.; ANTONIASSI, N. A. B.; CRUZ, C. E. F.; DRIEMEIER, D. Intoxicação espontânea por *Sorghum sudanense* em bovinos leiteiros no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.32, n.3, p.217-220, 2012.

KELLERMAN, T. S., COETZER, J. A. W.; NAUDÉ, T. W. Haemopoietic system. In: \_\_\_\_\_. **Plant poisonings and mycotoxicoses of livestock in southern Africa**. 1.ed. Southern Africa: Oxford University Press, p. 1988. cap 7.

KOJIMA, M.; POULTON, J. E.; THAYER, S. S.; CONN, E. E. Tissue distributions of dhurrin and of enzymes involved in its metabolism in leaves of *Sorghum bicolor*. **Plant Physiology**, v.63, n.6, p.1022–1028, 1979.

LEAVESLEY, H. B.; LI, L.; PRABHAKARAN, K.; JOSEPH, L.; BOROWITZ, J. L.; GARY, E.; ISOM, G. E. Interaction of cyanide and nitric oxide with cytochrome c oxidase: implications for acute cyanide toxicity. **Toxicological Sciences**, v.101, n.1, p.101-111, 2008.

MAJAK, W.; CHENG, K. J. Cyanogenesis in bovine rumen fluid and pure cultures of rumen bacteria. **Journal of Animal Science**, v. 59, p.784-790, 1984.

MAJAK, W.; MCDIARMID, R. E.; HALL, J. W.; CHENG, K. J. Factors that determine rates of cyanogenesis in bovine ruminal fluid in vitro. **Journal of Animal Science**, v.68, p.1648-1655, 1990.

MAJAK, W. Metabolism and absorption of toxic glycosides by ruminants. **Journal of Range Management**, v.45, n.1, p.67-71, 1992.

MISLEVY, P.; PATE, F. M. Establishment, management and utilization of *Cynodon* grasses in florida. In: Workshop sobre o potencial forrageiro do gênero *Cynodon*, 1996, Juiz de Fora. **Anais...** Juiz de Fora: EMBRAPA, CNPGL, 1996, p.127-138.

NÓBREGA JR, J. E.; RIET-CORREA, F.; MEDEIROS, R. M. T.; DANTAS, A. F. M. Intoxicação por *Sorghum halepense*

(Poaceae) em bovinos no semi-árido. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.26, n.4, p.201-204, 2006.

NOGUEIRA, V. A.; FRANÇA, T. N.; PEIXOTO, P. V. Intoxicação por antibióticos ionóforos em animais. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.29, n.3, p.191-197, 2009.

OLIVEIRA, D. M.; PIMENTEL, L. A.; ARAÚJO, J. A. S.; MEDEIROS, R. M. T.; DANTAS, A. F. M.; RIET-CORREA, F. Intoxicação por *Cnidocolus phyllacanthus* (Euphorbiaceae) em caprinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.28, n.1, p. 36-42, 2008.

PAVARINI, S. P.; SOARES, M. P.; BANDARRA, P. M.; GOMES, D. C.; BANDINELLI, M. B.; CRUZ C. E. F.; DRIEMEIER, D. Mortes súbitas em bovinos causadas por *Amorimia exotropica* (Malpighiaceae) no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 31, n.4, p.291-296, 2011.

PEDREIRA, C. G. S. Avaliação de novas gramíneas do gênero *Cynodon* para a pecuária do sudeste dos Estados Unidos. In: Workshop sobre o potencial forrageiro do gênero *Cynodon*, 1996, Juiz de Fora. **Anais...** Juiz de Fora: Embrapa-CNPGL, 1996, p. 111-125.

PROPHET, E. B.; MILLS, B.; ARRINGTON, J. B.; SOBIN, L. H. **Laboratory methods in histotechnology**. Washington: American registry of pathology, 1992. 274p.

RADOSTITS, O. M.; GAY, C. C.; BLOOD, D. C.; HINCHCLIFF, K. W. Doenças causadas por toxinas de plantas, fungos, cianofitas, clavibactéria e por venenos de carrapatos e animais vertebrados. In: \_\_\_\_\_. **Clínica Veterinária: um tratado de doenças de bovinos, ovinos, caprinos, suínos e eqüídeos**. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. Cap. 32.

RIET-CORREA, F.; MENDEZ, M. C. Intoxicação por plantas e micotoxinas,. In: RIET-CORREA, F.; SCHILD, A. L.; LEMOS, R. A. A.; BORGES, J. R. J. (Eds), **Doenças de Ruminantes e Eqüídeos**. v.2. 3.ed. Santa Maria: Pallotti, 2007. p.177-181.

RIET-CORREA, F. Intoxicação por ureia. In: RIET-CORREA, F.; SCHILD, A. L.; LEMOS, R. A. A.; BORGES, J. R. J. (Eds). **Doenças de Ruminantes e Eqüídeos**. v.2. 3.ed. Santa Maria: Pallotti, 2007, p. 94-98.

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

SILVA, M. A.; COSTA, B. M.; TAVARES, J. T. Q.; OLIVEIRA, G. J. C.; JAEGER, S. M. P. L.; STRADA, E. S. O. Variação nos teores de compostos cianogênicos durante o processo de fenação de ramas de mandioca (*Manihot sculenta* Crantz). **Magistra**, v. 23, n. 3, p. 149-153, 2011.

SOUSA, B. A.; SOTO-BLANCO, B.; GUERRA, J. L.; KIMURA, E. T; GÓRNIAC, S. L. Does prolonged oral

exposure to cyanide promote hepatotoxicity and nephrotoxicity? **Toxicology**, v. 174, p. 87-95, 2002.

SOTO-BLANCO, B.; GORNIAC, S. L.; KIMURA E. T. Physiopathological effects of the administration of chronic cyanide to growing goats a model for ingestion of cyanogenic plants. **Veterinary Research Communications**, v.25, n.5, p.379-389, 2001.

SPEIJERS, G. Toxicological evaluation of certain food additives and naturally occurring toxicants. **WHO Food Additive Series**, n.30, p.746-768, 1993. Disponível em <<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v30je18.htm>>. Acesso em: set. 2014.

TOKARNIA, C. H.; BRITO, M. F.; BARBOSA, J. D.; PEIXOTO, P. V.; DÖBEREINER, J. **Plantas Tóxicas do Brasil para Animais de Produção**. 2.ed. Rio de Janeiro: Helianthus, 2012. 566p.

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

TOKARNIA, C. H.; DOBEREINER, J.; PEIXOTO, P. V. Aspectos clínicos patológicos complementares da intoxicação por algumas plantas tóxicas brasileiras. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.14, n.4, p.111-122, 1994.



VENNESLAND, B.; CASTRIC, P. A.; CONN, E. E.; SOLOMONSON, L. P.; VOLINI, M.; WESTLEY, J. Cyanide metabolism. **Federation Proceedings**, v.41, n.10, p.2639–2648, 1982.

VETTER, J. Plant cyanogenic glycosides, **TOXICON**, v.38, n.1, p.11-36, 2000.

VOGEL, S. N; SULTAN, T. R.; TEN EYCK, R. P. Cyanide poisoning. **Clinical Toxicology**, v.18, n.3, p.367-383, 1981.

WAY, J. L. Cyanide intoxication and its mechanism of antagonism. **Annual Reviews Pharmacology and Toxicology**, v.24, p.457–464, 1984.

YOUSSEF, S.; MAXIE, M. G. Nervous System. IN: JUBB, K. V. F.; KENNEDY, P. C.; PALMER, N. **Pathology of domestic animals**. v. 3. 5.ed. London: Academic Press, 2004. p.347-348.