

LEÍSE HERRMANN PARIZOTTO

**INTOXICAÇÃO EXPERIMENTAL POR *Senecio oleosus* EM
FRANGOS DE CORTE**

Dissertação apresentada ao Centro de Ciências Agroveterinárias da Universidade do Estado de Santa Catarina, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Aldo Gava

**LAGES
2015**

P234i

Parizotto, Leíse Herrmann
Intoxicação Experimental por *Senecio oleosus*
em frangos de corte / Leíse Herrmann Parizotto.
- Lages, 2015.
54 p.: il.; 21 cm

Orientador: Aldo Gava
Bibliografia: p. 48-54
Dissertação (mestrado) - Universidade do
Estado de
Santa Catarina, Centro de Ciências
Agroveterinárias, Programa de Pós-Graduação em
Ciência Animal, Lages, 2015.

1. Plantas hepatotóxicas. 2. *Senecio oleosus*.
3. Alcalóides pirrolizidínicos. I. Parizotto,
Leíse Herrmann. II. Gava, Aldo. III. Universidade
do Estado de Santa Catarina. Programa de Pós-
Graduação em Ciência Animal. IV. Título

CDD: 636.08959 - 20.ed.

LEÍSE HERRMANN PARIZOTTO

**INTOXICAÇÃO EXPERIMENTAL POR *Senecio oleosus* EM
FRANGOS DE CORTE**

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal do Centro de Ciências Agroveterinárias da Universidade do Estado de Santa Catarina.

Banca Examinadora:

Orientador: _____
Prof. Dr. Aldo Gava
Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC

Membro: _____
Prof. Dr. Davi Driemeier
Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS

Membro: _____
Dra. Renata Assis Casagrande
Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC

Lages, 20/02/2015.

“O saber é a razão de ser da existência do homem na terra, a primeira e última de suas tarefas. Faça com que o estímulo de consegui-lo vibre em você permanentemente, porque nele está a verdadeira finalidade de sua vida.”

Carlos Bernardo González
Pecotche

AGRADECIMENTOS

Apreendi em minha vida que a gratidão é um sentimento tão forte que pode mudar o mundo inteiro, pois torna o ser humano mais generoso, compreensivo e feliz. Não é simples cultivá-la, mas penso que a melhor maneira é recordar os bens que recebo. Início, então, agradecendo aos meus pais Leudi e Leane pela constância, pelo esforço, por todo o amor e dedicação durante minha educação. Agradeço também a minha irmã Leciane pelo apoio, pelos conselhos, e pelo companheirismo. Ao meu irmão Leandro, pela calma, boas risadas e visitas a Serra.

Ao meu orientador Dr. Aldo Gava por ter me aceito, pelos conhecimentos repassados, pela paciência, pelo tempo dedicado, e principalmente por ensinar todos os dias a buscar e cultivar o amor pela profissão. À Dr^a. Sandra Davi Traverso e aos demais professores do mestrado pelos ensinamentos, em especial à professora Dr^a. Roseli Lopes Bortoluzzi pela identificação da planta.

À minha amiga, conquista essa do mestrado, Claudia Pies Biffi, pela docilidade nas correções, paciência durante a realização dos experimentos, carinho em todas as fases que passamos juntas, e por me estimular a seguir no que gosto. À Tiffany Emmerich pelo incentivo quando decidi voltar a Lages, amizade e por me acompanhar durante todos esses anos. À Daiane Ogliari pela parceria durante o experimento, muitas risadas e histórias vividas. À Maria Cecilia Camargo pelas boas conversas, atenção desprendida e sensibilidade no dia-a-dia. Aos amigos feitos durante o mestrado Wagner Consoni, Francini Klaumann, Thalita Cardoso, Natalia Wicpolt, Cristiano Ramos, Vinicius Ferreira por tornarem esses dias mais felizes. Às demais colegas e amigas da patologia Claudia Galindo, Natália Biondo, Thaiza Savaris, Claudia Wisser, Vanessa Borelli, Fernanda Jönk, Deise Hemckmeier e Camila

Evangelista pela boa convivência e cooperação.

Aos bolsistas e estagiários do LAPA em especial a Pâmella Medeiros, Junior Cechinel, Aline Zimmermann, Tamiris Dacoregio, Elaine Melchiorretto, Francielle Molossi, Michelle Godoy, Indianara Marques Andrade, Leonardo Costa, Barbara Weck, Ana Paula Mori, Mateus Maturana, Beatriz Batti, Camila Zomer, Raissa Morais e Lucas Quevedo por todas as colaborações.

À funcionária Dona Iane Santos pelo acolhimento e amizade e Sandra Floriani pelos momentos de descontração. Ao Anildo Correa por toda ajuda durante o experimento.

Agradeço também ao Obiratã e ao Mercolab/Garibaldi-RS pela disponibilidade de realizarmos as coletas do primeiro experimento, e ao Dr. Paulo Esteves e a EMBRAPA pela confiança e por nos apoiar no projeto. As colegas Claudia Áppio e Flavia Yamakawa, e aos motoristas Darlan, Valdemar, Gelson e Mauricio pelas viagens divertidas para o RS.

Aos amigos que acompanharam e torceram Juliana e Tiago Boschetti, Marina Bottega, Marina Bringhenti, Eliza de Pinho, Luciane Gorski, Franciele Missio, Luciana Melim, Vera Melim e a todos os estudantes de Logosofia de Lages. Ao CAV/UDESC pela oportunidade de realizar o mestrado e a CAPES pela concessão de bolsa.

Agradeço a todos de coração!

RESUMO

PARIZOTTO, Leíse Herrmann. **Intoxicação Experimental por *Senecio oleosus* em frangos de corte.** 2015. 54f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal – Área: Produção Animal) – Universidade do Estado de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Lages, 2015.

Senecio oleosus é uma planta da Família Asteraceae encontrada nas regiões Sul e Sudeste do Brasil. Plantas desse gênero são conhecidas por produzirem lesões hepáticas em diferentes espécies de animais, inclusive no homem. Para avaliar a toxicidade do *S. oleosus* foram conduzidos experimentos em aves (*Gallus gallus domesticus*). Folhas verdes de *S. oleosus* foram coletadas no município de Ponte Alta/SC, secadas a sombra, trituradas, misturadas a ração e fornecidas para quatro grupos de 10 frangos de corte. O Grupo 1 e o Grupo 2 receberam doses únicas de 5g/kg e 20g/kg, respectivamente. Ao Grupo 3 foram fornecidas doses diárias de 1g/kg por 20 dias (valores correspondentes a planta verde) e o Grupo Controle recebeu ração livre de *S. oleosus*. Cinco frangos de cada grupo foram submetidos à necropsia aos 30 dias do início do experimento e os cinco restantes foram submetidos a necropsia aos 60 dias após o início do fornecimento da planta. As aves do Grupo 1 não apresentaram alterações macro e microscópicas. Na necropsia das aves dos Grupos 2 e 3 foi encontrado principalmente aumento de volume e coloração amarela do fígado e ascite. À microscopia foi observado megalocitose, vacuolização de hepatócitos, fibrose e hiperplasia de epitélio biliar.

Palavras-chave: Plantas hepatotóxicas. *Senecio oleosus*. Alcalóides pirrolizidínicos.

ABSTRACT

PARIZOTTO, Leíse Hermann. **Experimental poisoning by *Senecio oleosus* in broiler chickens**. 2015. 54f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal – Área: Produção Animal) – Universidade do Estado de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Lages, 2015.

Senecio oleosus is a plant of Astereacea family found in the South and Southeast of Brazil. Species of this genus are recognized to produce liver damage in different animal species, including in human. This study aimed to evaluate the toxicity of *S. oleosus* in poultry (*Gallus gallus domesticus*). Green leaves of *S. oleosus* were collected in the city of Ponte Alta/SC, dried in the shadow, crushed, mixed with feed and fed to four groups of 10 broilers. Group 1 and Group 2 received single doses of 5g/kg and 20g/kg, respectively. Group 3 were given daily doses of 1g/kg for 20 days (amounts corresponding to green plant) and Group 4 (Control) received feed free of *S. oleosus*. Five broilers from each group were necropsied 30 days after the beginning of the experiment and the five remaining broilers were necropsied 60 days after the start of supply with the plant. Group 1 showed no gross and microscopic changes. In Groups 2 and 3 were observed yellowish color and increase in the volume of the liver, ascites and, microscopically, there was hepatocyte vacuolation and megalocytosis, fibrosis and biliary epithelium hyperplasia.

Key-words: Hepatotoxic poisonous plant. *Senecio oleosus*. Pyrrolizidine alkaloids.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** – Representação esquemática do *Senecio oleosus*, A - parte superior da planta; B - Capítulo, sem as lígulas; C - Corola, de uma flor marginal. 27
- Figura 2** – A - *Senecio oleosus* em inflorescência no município de Ponte Alta/SC. B – detalhe da inflorescência do *S. oleosus*. 322
- Figura 3** – Mapa do estado de Santa Catarina. No destaque localização de Ponte Alta/SC, município onde foi coletado *Senecio oleosus*. 333
- Figura 4** – Organograma dos grupos de tratamento de acordo com a dose de *Senecio oleosus* fornecido. 344
- Figura 5** – Frango de corte intoxicado por *Senecio oleosus* pertencente ao Grupo 3 (1g/kg durante 20 dias) ascite e fígado de coloração amarelada de frango 400
- Figura 6** – Fígado de um frango do Grupo Controle..... 400
- Figura 7** – Histologia fígado do frango do Grupo 3 (1g/kg durante 20 dias), mostrando áreas de vacuolização de hepatócitos, megalocitose e fibrose (aumento de 400 vezes). 411
- Figura 8** -

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Lesões macroscópicas encontradas nos Grupos 2 (dose única de 20g/kg de <i>Senecio oleosus</i>) e no Grupo 3 (dose 1g/kg durante 20 dias de <i>Senecio oleosus</i>), 30 e 60 dias após o consumo.	377
Tabela 2 – Lesões microscópicas observadas no fígado de frangos do Grupo 2 (dose única 20g/kg de <i>Senecio oleosus</i>), 30 e 60 dias após o consumo.....	388
Tabela 3 – Lesões microscópicas observadas nas aves Grupo 3 (dose de 1g/kg de <i>Senecio oleosus</i> durante 20 dias), 30 dias e 60 dias após o início consumo.....	3939

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

% - porcentagem

cm - centímetro

g/kg – grama por quilograma

m - metro

mm – milímetro

APs – Alcalóides Pirrolizidínicos

CAV – Centro de Ciências Agroveterinárias

CETEA - Comitê de Ética em Experimentação Animal da UDESC

CFMV – Conselho Federal de Medicina Veterinária

EMBRAPA – Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária

LAPA – Laboratório de Patologia Animal

SC – Santa Catarina

SNC – Sistema nervoso central

UDESC – Universidade do Estado de Santa Catarina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	23
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	25
2.1	<i>Senecio</i> NO BRASIL.....	25
2.2	<i>Senecio oleosus</i>	26
2.3	PRINCÍPIO ATIVO E PATOGENIA.....	27
2.4	INTOXICAÇÃO EM BOVINOS, EQUINOS E OVINOS.....	28
2.5	INTOXICAÇÃO EM ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO.....	30
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	32
4	RESULTADOS.....	36
5	DISCUSSÃO.....	42
6	CONCLUSÃO.....	47
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48

1 INTRODUÇÃO

O gênero *Senecio* pertence à família Asteraceae. Em todo o mundo, existem mais de 1250 espécies de *Senecio* descritas (JUDD et al., 2009). Aproximadamente 25 delas contêm gêneros tóxicos representativos e têm sido comprovadas como tóxicas para animais domésticos ou para o homem (TOKARNIA et al., 2000).

A intoxicação por *Senecio* (seneciose) é a principal causa de intoxicação por plantas no Rio Grande do Sul (KARAM et. al, 2004) sendo responsável por 50,7% a 56,14% das mortes por plantas em bovinos nesse estado (RIET-CORREA; MEDEIROS, 2001; RISSI et. al, 2007). Dentre as espécies de *Senecio*, *S. brasiliensis* é o mais disseminado no Brasil (RIET-CORREA; MEDEIROS, 2001; KARAM et. al, 2004), porém, *S. heterotrichius*, *S. cisplatinus*, *S. selloi*, *S. leptolobus* (MÉNDEZ et al., 1987) *S. oxyphyllus* (KARAM, 2002) e *S. madagascarensis* (STIGGER, 2014) também são responsabilizados por causar seneciose em bovinos.

Senecio oleosus é uma planta encontrada no Sudeste (Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo) e Sul (Paraná e Santa Catarina) do Brasil (OLIVEIRA et. al, 2014). Semelhante as demais espécies de *Senecio* essa planta contém alcaloides pirrolizidínicos (APs) como princípio ativo (TRIGO et. al, 2003) os quais produzem nos animais que as consomem, lesões hepáticas progressivas e irreversíveis (MÉNDEZ et. al, 1993; TOKARNIA et. al, 2000; RIET-CORREA et. al, 2007). Os APs inibem a mitose sem interferir na produção de DNA. Desta forma a célula aumenta de tamanho (formando megalócitos), que com o passar do tempo ocasiona morte celular (JONES et. al, 2000; RIET-CORREA et. al, 2007). Para verificar a toxidez dos APs, diferentes espécies de *Senecio* foram testadas em codornas (BUCKMASTER et. al, 1977), coelhos (SWICK et. al, 1982), porcos da Índia, gerbilos, perus, (CHEEKE; PIERSON-GOEGER, 1983), ratos (GOEGER et.

al, 1982) e frangos (MÉNDEZ et. al, 1987; CHEEKE; PIERSON-GOEGER, 1983; HUANA et. al, 1992), sendo que os frangos se destacaram por serem sensíveis e apresentarem lesões semelhantes às encontradas em bovinos (MÉNDEZ et. al, 1990).

Apesar de não existirem relatos de intoxicação por *S. oleosus* em animais, essa planta é observada na região do Planalto Serrano/SC. O objetivo deste trabalho foi avaliar a toxicidade de *S. oleosus*, caracterizar o quadro clínico e patológico da intoxicação e determinar as quantidades tóxicas para frangos de corte como modelo experimental.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 *Senecio* NO BRASIL

No Brasil existem cerca de 128 espécies de *Senecio* conhecidas (RIET-CORREA et. al, 1993), sendo que o *S. brasiliensis* é o mais difundido. Essa planta tem vasta distribuição em toda região Sul, e ocorre ainda em pequenas áreas altas e mais frescas da região Sudeste. Seu *habitat* são os campos nativos e cultivados (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1984).

Plantas do gênero *Senecio* são consumidas somente quando não existem pastagens mais palatáveis (RIET-CORREA et. al, 1993; PESSOA et. al, 2013) ou quando os animais passam fome, resultante de longos períodos de estiagem, invernos rigorosos ou de privação de alimentos por alta lotação ou transporte (PESSOA et. al, 2013).

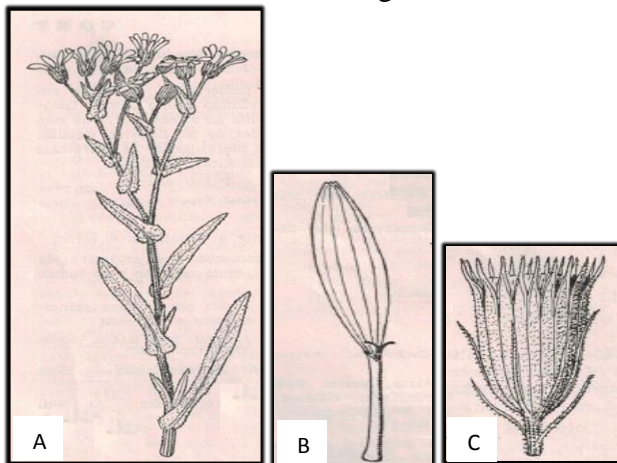
A ingestão provavelmente ocorre durante os meses de maio a agosto, período no qual diferentes espécies estão em brotação, com maior concentração de alcaloides, e coincide com a queda considerável na disponibilidade de forragem (MÉNDEZ et. al, 1987; BARROS et. al, 1992).

A toxicidade dessas plantas varia de acordo com o conteúdo e tipo de alcaloides presentes nas mesmas. Fatores como local, época do ano, estágio de crescimento, tipo de solo, adubação e ciclo vegetativo, em uma mesma região, de um ano para outro, podem alterar a quantidade de alcaloides na planta (RIET-CORREA et. al, 1993; KARAM et. al, 2004). Também pode haver variação da toxicidade para uma mesma espécie devido a fatores como variabilidade genética, fase de desenvolvimento, armazenamento e parte da planta que foi coletada ou consumida. Algumas plantas, como *Senecio* spp. são mais tóxicas durante a sua fase de crescimento (PESSOA et. al, 2013).

2.2 *Senecio oleosus*

Essa espécie de *Senecio*, também conhecida como “margarida-melada”, é uma erva anual ou bianual, com aproximadamente um metro de altura, com talos eretos, ramosos, densamente pubescente-glandulosos, foliosos até sua parte superior. Folhas densas, oblanceoladas, agudas ou semiobtusas no ápice, auriculadas e semibraçadoras na base, serradas na margem, densa e curtamente glandulo-pubescentes, de 7-12cm de comprimento por 8-25mm de largura. Capítulos grandes, radiados, dispostos em cimeiras corimbiformes densas no extremo dos ramos, involúcro largamente campanulado, caliculado, de 10mm de altura por 8-10mm de diâmetro. Brácteas ao redor de 20, hirsuto-glandulosas no dorso. Flores amarelas, dimorfas: as marginais liguladas e as do disco tubulosas, quenios são glabros, pápus são brancos. Floresce durante a primavera e o verão. A planta é facilmente reconhecida por ser a única entre as espécies estudadas que possui caule, ramos, folhas, brácteas e bractéolas hirsuto-glandulares e flores do raio longamente liguladas, com lígulas $13-16 \times 2-3$ mm r. comprimento (Figura 1) (CABRERA; KLEINS, 1975) com coloração amarelo-fluorescente (OLIVEIRA et. al, 2014). *Senecio oleosus* é bastante frequente nos campos situados em terrenos enxutos ou rochosos, entremeados por pequenos arbustos e carquejas (CABRERA; KLEINS, 1975). Já foi identificada nos campos acima da serra no Rio Grande do Sul (MATZENBACHER et. al, 1998), em Santa Catarina, nos municípios de Urupema (MARTINS-RAMOS et. al, 2011) e Bom Jardim da Serra (PAIVA et. al, 2002), no Rio de Janeiro (OLIVEIRA et, al, 2014) e São Paulo (CABRERA, KLEINS, 1975). Foram isolados por TRIGO et. al (2003) dois alcaloides pirrolizidínicos (APs) do *S. oleosus*, a senecionina (13,1%) e a retrorsina (73,5%).

Figura 1- Representação esquemática do *Senecio oleosus*, A - parte superior da planta; B - Capítulo, sem as lígulas; C - Corola, de uma flor marginal.



Fonte: CABRERA, A. L., 1975.

2.3 PRINCÍPIO ATIVO E PATOGENIA

As plantas do gênero *Senecio* possuem como princípio ativo os alcaloides pirrolizidínicos (APs), que são ésteres dos aminoálcoois derivados do núcleo pirrolizidínicos heterocíclico. Esses compostos que contém nitrogênio, usualmente no anel heterocíclico e são geralmente substâncias básicas (CHEEKE, 1988). Os alcaloides mais frequentes em plantas do gênero *Senecio* são integerrimina, retrorsina e senecionina (MÉNDEZ et. al, 1990). A metabolização ocorre de forma diferente dependendo da espécie animal acometida (CRAIG et. al, 1991).

Os APs, por si sós, não são tóxicos, mas os seus metabólitos pirrólicos, produzidos no fígado, são importantes hepatotoxinas cumulativas, que se combinam com grupos pirróis, para formar tio éteres pirrólicos. Esses são, então,

convertidos em ésteres pirrólicos pelas enzimas hepáticas do citocromo p-450. Os ésteres são agentes alquilantes que reagem com ácidos nucleicos e com as proteínas nucleares e citosólicas (SANTOS et. al, 2008; SPINOSA et. al, 2008) lesando dessa forma as células hepáticas mediante inibição da mitose (RADOSTITIS et. al, 2002). Os hepatócitos, então, não se dividem, mas continuam sintetizando DNA no núcleo e aumentando seu tamanho na tentativa de repor aqueles que sofreram necrose. Uma lesão celular tóxica dessa categoria ocorre mais frequentemente na área centrolobular do fígado, isso porque essa é a região com concentração mais alta de enzimas do citocromo p-450 (SANTOS et. al, 2008).

O metabolismo dos hepatócitos lesionados se torna subnormal. Posteriormente, essas células morrem, e, em consequência ocorre a fibroplasia e hiperplasia das células dos ductos e canálculos biliares, ocasionando megalocitose e necrose (TOKARNIA; DÖBEREINEIR, 1984; MÉNDEZ et. al, 1987; BARROS et. al, 1987). Os hepatócitos são então substituídos por tecido fibroso, e em virtude disso, há perda de função o que acarreta no aparecimento do quadro clínico e morte (SANTOS et. al, 2008). Além do descrito, em algumas circunstâncias ocorre regeneração nodular do parênquima (RIET-CORREA et. al, 1991). Parte dos pirróis produzidos no fígado pode escapar para a circulação geral causando lesões em outros órgãos como nefrose e pneumonia intersticial (RADOSTITIS et. al, 2002).

2.4 INTOXICAÇÃO EM BOVINOS, EQUINOS E OVINOS

A intoxicação espontânea por espécies do gênero *Senecio* em bovinos vem sendo descrita no Brasil desde a década de 50 e no Uruguai desde a década de 70 (TOKARNIA; DÖBEREINEIR, 1984). Em equinos, a intoxicação espontânea por APs foi descrita em Santa Catarina (GAVA; BARROS, 1997). Os bovinos e equinos são bastante susceptíveis à

intoxicação, sendo 30-40 vezes mais sensíveis do que ovinos e caprinos (CRAIG et al., 1991).

O curso clínico dos bovinos em geral é de 2 a 4 dias, sendo que os sinais neurológicos geralmente são observados 24 a 48 horas antes da morte (MÉNDEZ et al., 1987). Esses sinais neurológicos variam desde depressão e apatia até sinais de agressividade (BARROS et al., 1987), e são frequentemente descritos na intoxicação por alcaloides pirrolizidínicos (TOKARNIA; DÖBEREINEIR, 1984; MÉNDEZ et al., 1987). Microscopicamente são observadas lesões de espongiose, caracterizadas por microcavitações na substância branca ou, no limite entre essa e a substância cinzenta (BARROS et al., 1987). Essa alteração não é devida a uma ação direta do alcaloide sobre o Sistema Nervoso Central (SNC), mas secundária à lesão hepática, chamada doença hepatocerebral (MÉNDEZ et al., 1987; BARROS et al., 1987). A incapacidade do fígado em metabolizar amônia conduz a elevadas taxas dessa substância no cérebro, o que leva a lesão (BARROS et al., 1987). Outros sinais, em bovinos, são emagrecimento progressivo, com diarreia ou não, tenesmo e ocasionalmente prolapso retal, ascite, fotossensibilização, icterícia e edemas de membros e barbeta (TOKARNIA; DÖBEREINEIR, 1984; MÉNDEZ et al., 1987; BARROS et al., 1987). Histologicamente se observa megalocitose, necrose individual de hepatócitos, fibrose, formação de nódulos de regeneração hepatocelular, proliferação de ductos biliares e bilestase canalicular (TOKARNIA; DÖBEREINEIR, 1984; MÉNDEZ et al., 1987; BARROS et al., 1987).

Ovinos são mais resistentes devido a sua capacidade de desintoxicar os alcaloides pirrolizidínicos no fígado, provavelmente relacionada à dieta consumida antes da domesticação. Em função dessa característica, ovinos podem ser utilizados como medida de controle em regiões severamente infestadas (BARROS et al., 1987; CRAIG et al., 1991; GRECCO et al., 2012).

Para a realização do diagnóstico, uma série de fatores devem ser combinados, como da presença da planta, sinais clínicos e lesões macro e microscópicas (TOKARNIA; DÖBEREINEIR, 1984; MÉNDEZ et al., 1987; BARROS et al., 1987). A biopsia hepática é um meio rápido e seguro para detectar se os animais estão afetados ou, não e permitir o abate antes que perdas econômicas maiores ocorram (BARROS, 2007). Não existe tratamento específico nem sintomático que permita recuperar animais com sinais clínicos da doença (TOKARNIA; DÖBEREINEIR, 1984).

2.5 INTOXICAÇÃO EM ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO

Ao longo do tempo algumas espécies de animais de laboratório foram testadas através do fornecimento de diferentes espécies de *Senecio* spp.

Codornas são extremamente resistentes ao fornecimento de *S. jacobaea* permanecendo sem sinais clínicos e produzindo ovos com eclodibilidade normal apesar da ingestão de 2.450% do peso inicial, ou 137% do peso vivo final (BUCKMASTER et al., 1977). Coelhos foram resistentes à alimentação contendo 5% de *S. jacobaea* durante 35 dias o que resultou em um consumo de 17% do peso vivo inicial. Não foram observadas mudanças externas nem alterações macroscópicas o que faz dessa espécie altamente resistente aos APs (SWICK et al., 1982).

Porcos da Índia sobreviveram por 117 dias consumindo 119% do peso vivo de *S. jacobaea* o que também comprova que são muito resistentes aos APs. Hamsters consumiram 338% de seu peso de *S. jacobaea* vivo e sobreviveram 159 dias sem alterações. Gerbilos que consumiram *S. jacobaea* na dose de 3.640% de seu peso vivo inicial, durante 333 dias também não demonstraram sinais clínicos nem alterações (CHEEKE; PIERSON-GOEGER, 1983).

Ratos são sensíveis à intoxicação com 10% de *S. jacobaea*, *S. glabellus*, *S. vulgaris*, consumindo de 5-20% do seu peso corporal (GOEGER et al., 1982). Perus também são altamente sensíveis, com cerca de 80% de mortalidade quando submetidos à dieta contendo 10% de *S. jacobaea* (CHEEKE; PIERSON-GOEGER, 1983).

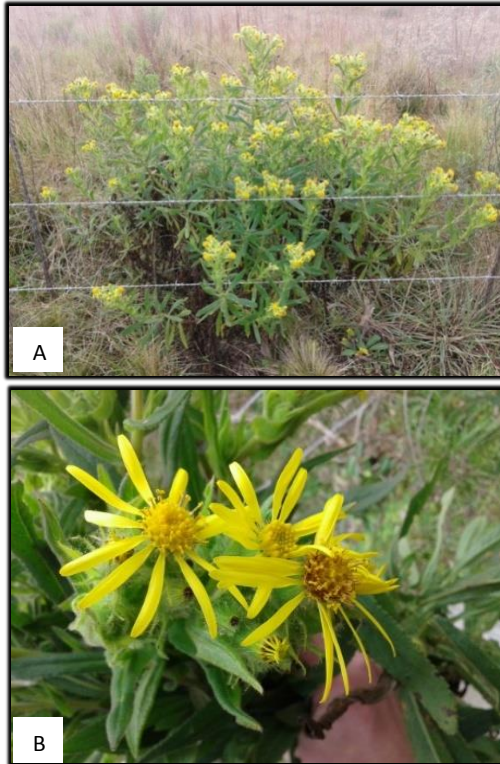
Experimentos realizados com frangos demonstraram que eles são sensíveis a *S. brasiliensis*, *S. heterotrichius*, *S. cisplatinus*, *S. selloi* e *S. leptolobus*. As principais lesões macroscópicas encontradas foram edema no tecido subcutâneo, ascite, fígado amarelado e aumentado de tamanho, superfície irregular, aspecto nodular, bordos arredondados e irregulares e espessamento na cápsula de Glisson, aumento de tamanho da vesícula biliar acompanhado de edema de parede. Na histologia as principais lesões observadas foram edema e congestão causando desorganização do parênquima hepático, vacuolização generalizada do citoplasma dos hepatócitos e necrose de alguns hepatócitos isolados, mostrando picnose ou cariorrexia. Megalocitose caracterizada por núcleos aumentados de tamanho com a cromatina condensada na periferia, proliferação de tecido fibroso ao redor dos vasos sanguíneos do espaço porta e centrolobular, bem como proliferação de células de vias biliares. Outras alterações incluem necrose subcapsular, nódulos hiperplásicos e cápsula de Glisson espessa (MÉNDEZ et al., 1990).

Frangos também foram intoxicados com 5% de *S. Jacobaea* e foi observado queda significativa do peso corporal, após uma semana de tratamento. Houve 16% de mortalidade das aves. Na necropsia os fígados se apresentavam firmes e pálidos, vesículas biliares edemaciadas e ascite. Ao exame microscópico os lóbulos hepáticos estavam desorganizados, os hepatócitos tinham vacúolos, e havia fibrose, hiperplasia de ductos biliares, megalocitose e veno-oclusão que são lesões típicas de intoxicação por *Senecio* spp. (HUANA et al., 1992).

3 MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização do experimento foram colhidas, no mês de julho de 2014, folhas de *Senecio oleosus* em inflorescência, que se encontrava em campo nativo (Figura 2 – A e B), no município de Ponte Alta, localizado na Serra Catarinense (Figura 3).

Figura 2 – A - *Senecio oleosus* em inflorescência no município de Ponte Alta/SC. B – detalhe da inflorescência do *S. oleosus*.



Fonte: própria autora.

Figura 3 – Mapa do estado de Santa Catarina. No destaque localização de Ponte Alta/SC, município onde foi coletado *Senecio oleosus*.

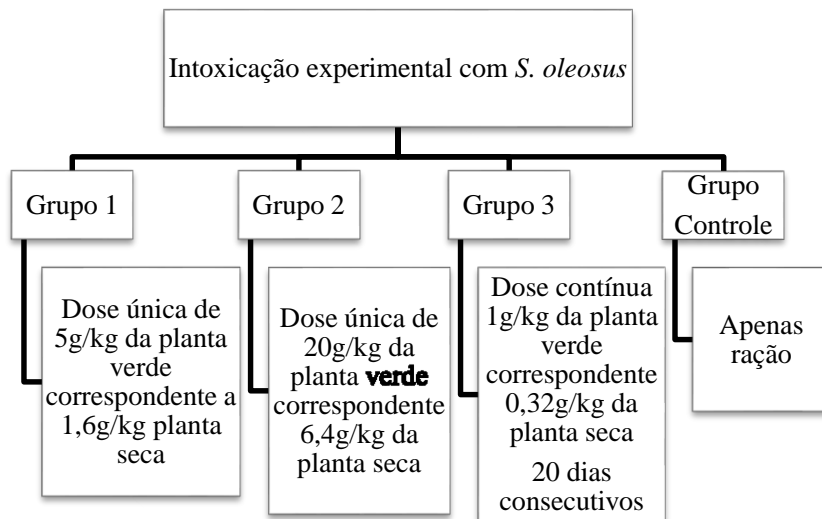


Fonte: http://pt.wikipedia.org/wiki/Ponte_Alta. Visualizado em: 12/01/2015

Logo após a coleta foram separadas somente as folhas e estas secadas a sombra. Para controle da perda de peso, 100g de folhas da planta verde foram secadas separadamente e pesadas após 30 dias obtendo-se 32g da planta seca (1g da planta verde corresponde a 0,32g de planta seca). A dosagem utilizada na experimentação corresponde à planta verde.

O experimento foi realizado no Setor de Avicultura do CAV/UEDESC, onde foram alojados 40 frangos de corte da linhagem Coob. Essas aves foram separadas aleatoriamente em quatro grupos de 10 frangos, e mantidos em boxes onde receberam ração proporcional à idade e água *ad libitum*. Com 12 dias de idade, os frangos dos Grupos 1, 2 e 3 passaram a receber *S. oleosus* misturado à ração, e o Grupo Controle, somente ração, conforme demonstrado no organograma (Figura 4).

Figura 4 – Organograma dos grupos de tratamento de acordo com a dose de *Senecio oleosus* fornecido.



Fonte: própria autora.

Os Grupos 1, 2 e Controle foram pesados semanalmente. O Grupo 3 foi pesado duas vezes por semana nos primeiros 20 dias de experimento para reajustar a dose diária de *S. oleosus* ao peso crescente dos frangos. Diariamente realizou-se inspeção das aves, avaliando-se comportamento, postura, atitude e consumo de ração.

Cinco aves de cada grupo foram submetidas a eutanásia os 30 e 60 dias, respectivamente, após o início do experimento. Para a eutanásia foi utilizado o método de deslocamento cervical, aprovado pela Normativa 1000 do CFMV e pelo comitê de ética animal do CAV/UEDESC sob protocolo número 1.74.14. Todos os frangos foram submetidos a necropsia para coleta amostras de coração, pulmão, SNC, rim, fígado e intestino, as quais foram fixadas em formol a 10%. Estas foram clivadas em aproximadamente 0,5 cm, desidratadas em álcool,

diafanizadas em xilol, incluídas em parafina e, posteriormente, seccionados no micrótomo em cortes de 5µm de espessura. Finalmente, corados por hematoxilina e eosina (H&E) e observados em microscopia de luz, segundo descrito por Prophet et al. (1992).

4 RESULTADOS

No Grupo 1 (dose única de 5g/kg) foi observado diarreia acastanhada no 2°, 6°, 8°, 11°, 12°, 13° dias de experimento. No Grupo 2 (dose única de 20g/kg). Foi observado diarreia acastanhada no 11° e 16° dia após o início do experimento. No grupo 3 (1g/kg durante 20 dias) e no Grupo Controle não foram observadas alterações. Nas necropsias realizadas 30 dias após o fornecimento de *S. oleosus*, foram observadas lesões esbranquiçadas puntiformes no duodeno e espessamento da parede do ceco com hemorragias, sendo essas lesões diagnosticadas como coccidiose.

As principais lesões macroscópicas dos frangos do Grupo 2, que receberam 2% do PC inicial de *S. oleosus*, sacrificados 30 dias após o início do experimento foram aumento do volume do fígado e da vesícula biliar. Nas necropsias realizadas 60 dias depois do fornecimento de *S. oleosus* as lesões mais frequentes foram fígado amarelado e aumento de volume da vesícula biliar. Para o Grupo 3, que recebeu *S. oleosus* proporcional a 33,36% do PC inicial das aves, as lesões mais evidentes nos frangos sacrificados aos 30 dias foram fígado com padrão lobular evidente e ascite. Nas necropsias realizadas aos 60 dias observou-se hidropericárdio, ascite, fígado diminuído de tamanho, amarelado (Figura 5) e vesícula biliar aumentada. As lesões macroscópicas encontradas nos Grupos 2 e 3 estão demonstradas na Tabela 1.

Tabela 1 – Lesões macroscópicas encontradas nos Grupos 2 (dose única de 20g/kg de *Senecio oleosus*) e no Grupo 3 (dose 1g/kg durante 20 dias de *Senecio oleosus*), 30 e 60 dias após o consumo.

Lesão	30 dias		60 dias	
	Grupo 2 (dose única 20g/kg)	Grupo 3 (dose 1g/kg durante 20 dias)	Grupo 2 (dose única 20g/kg)	Grupo 3 (dose 1g/kg durante 20 dias)
Ascite	-	2/5	-	2/5
Hidropericárdio	-	1/5	-	3/5
↑ de volume da vesícula biliar	-	-	2/5	2/5
↑ do volume do fígado	2/5	-	-	-
↓ do volume do fígado	-	1/5	-	2/5
Fígado com padrão lobular evidente	-	3/5	-	-
Fígado amarelado	1/5	-	4/5	4/5

Fonte: própria autora.

As lesões histológicas mais importantes encontradas no Grupo 2, 30 dias após o fornecimento de *S. oleosus* foram megalocitose e vacuolização de hepatócitos. Nas necropsias realizadas 60 dias após o consumo, além das lesões descritas para as aves submetidas a necropsia aos 30 dias foram observadas ainda fibrose e proliferação do epitélio biliar de intensidade leve presente em todos os frangos (Tabela 2).

Tabela 2 – Lesões microscópicas observadas no fígado de frangos do Grupo 2 (dose única 20g/kg de *Senecio oleosus*), 30 e 60 dias após o consumo

Frango	30 dias					60 dias				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
<i>Lesões</i>										
Megalocitose	++	+		++	+	+	++	+	+	+
Fibrose	+			++	+	+	+	+	+	+
Vacuolização de hepatócitos	++	+	+	+				++	++	+
Proliferação de ductos biliares							+	+		

Legenda: + leve; ++ moderada.

Fonte: própria autora.

No exame microscópico dos órgãos das aves do Grupo 3 (1g/kg por 20 dias) sacrificadas aos 30 dias do experimento constatou-se diferentes níveis de vacuolização, megalocitose de hepatócitos e fibrose. Nas necropsias realizadas aos 60 dias as lesões se repetiram com maior intensidade e havia proliferação leve do epitélio biliar em todos os frangos (Tabela 3 e Figura 7).

Tabela 3- Lesões microscópicas observadas nas aves Grupo 3 (dose de 1g/kg de *Senecio oleosus* durante 20 dias), 30 dias e 60 dias após o início consumo

Frangos	30 dias					60 dias				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
<i>Lesões</i>										
Megalocitose		++	++	++	++	+++		+++	++	++
Fibrose	+	++	++	+	++	++		++	+++	++
Necrose de hepatócitos		+				+		+	+	
Vacuolização de hepatócitos	+	+	++	+++	++	+++		+	++	+
Proliferação biliar						+	+	+	+	+
Esferas hialinas								+	+	

Legenda: + leve, ++ moderada, +++ severa.

Fonte: própria autora.

O Grupo 1, que recebeu *S. oleosus* correspondente a 0,05% do PC inicial das aves, e o Grupo Controle (Figura 6 e 8) não apresentaram lesões macro nem microscópicas.

Figura 5 – Frango de corte intoxicado por *Senecio oleosus* pertencente ao Grupo 3 (1g/kg durante 20 dias) ascite e fígado de coloração amarelada de frango



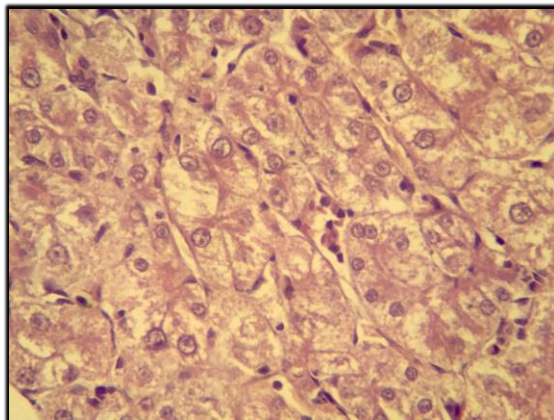
Fonte: própria autora.

Figura 6 – Fígado de um frango do Grupo Controle.



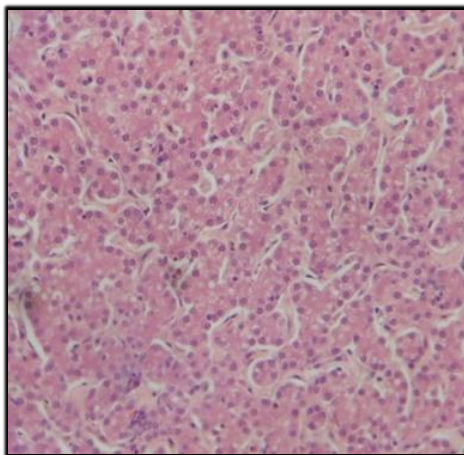
Fonte: própria autora.

Figura 7 – Histologia fígado do frango do Grupo 3 (1g/kg durante 20 dias), mostrando áreas de vacuolização de hepatócitos, megalocitose e fibrose (aumento de 400 vezes).



Fonte: própria autora.

Figura 8 – Histologia do fígado do Grupo Controle (aumento de 400 vezes).



Fonte: própria autora.

5 DISCUSSÃO

Senecio oleosus demonstrou ação tóxica para frangos na dose única de 20g/kg e dose repetida de 1g/kg durante 20 dias e produziu lesões hepáticas caracterizadas principalmente por megalocitose, vacuolização de hepatócitos e fibrose. Estas lesões são semelhantes às descritas para frangos intoxicados por *S. heterotrichius*, *S. cisplatinus*, *S. selloi* e retrorsina (MÉNDEZ et al., 1987), para bovinos intoxicados por *S. brasiliensis* (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1984; BARROS et al., 1987) e equinos intoxicados por *S. brasiliensis* (PILATI; BARROS, 2007).

Dose única de 5g/kg de *S. oleosus*, não produziu alterações macroscópicas e histológicas em frangos. Isto permite afirmar que os alcaloides contidos no *S. oleosus*, nessa dose, são muito baixos para causar lesões hepáticas, o que vai ao encontro dos achados de Pilati e Barros (2007) que forneceu *S. brasiliensis* a um equino na mesma dosagem e o animal não apresentou alterações clínicas e lesões. Tokarnia e Döbereiner (1984) também administraram 5g/kg de *S. brasiliensis* a um bovino que desenvolveu lesões hepáticas e morte 94 dias após o fornecimento. Esses resultados demonstram que na dose única de 5g/kg as aves são resistentes ao *S. oleosus*, enquanto que os bovinos são sensíveis a esta mesma dosagem de *S. brasiliensis*.

No Grupo 2 (submetido a dose única de 20g/kg, equivalente a 2% do PC inicial das aves), observaram-se lesões macroscópicas e microscópicas variáveis, podendo-se afirmar que existem diferenças entre animais da mesma espécie quanto à susceptibilidade aos APs (HOOPER, 1978). As lesões mais intensas foram vistas nas necropsias realizadas 60 dias após a ingestão, onde foi observado megalocitose e fibrose em todas as aves e proliferação de epitélio biliar em duas das cinco aves, o que comprova que houve relação entre o período prolongado após o fornecimento e o desenvolvimento das lesões causadas

por *S. oleosus*. Tokarnia e Döbereiner (1984) forneceram dose única de 20g/kg de *S. brasiliensis* a um bovino que desenvolveu quadro subagudo e morte 20 dias após a ingestão, apresentando fígado levemente amarelo-acinzentado, necrose moderada de células hepáticas, fibrose, vacuolização de hepatócitos e bilestase leve. Embora as lesões macroscópicas sejam similares entre frangos e bovinos, há diferença expressiva nas lesões microscópicas já que no bovino que recebeu dose única de 20g/kg de *S. brasiliensis* não foi descrito megalocitose, enquanto que nos frangos não foi observado necrose de células hepáticas. Pilati e Barros (2007) forneceram dose única de 15g/kg de *S. brasiliensis* a um equino que demonstrou, principalmente, sinais neurológicos durante quatro dias, diferindo dos bovinos e frangos. Na necropsia desse equino, foi descrito padrão lobular evidente e na microscopia, necrose e vacuolização de citoplasma de hepatócitos como lesão microscópica mais importante. Grecco et al. (2010) forneceram *S. brasiliensis* em dose única de 60g/kg a um ovino que não apresentou sinais clínicos nem alterações microscópicas, o que demonstra como essa espécie é mais resistente à dose única, mesmo sendo uma dose três vezes maior que a fornecida a frangos, bovinos e equinos.

Nos Grupos 1 e 2 a diarreia observada pode ser relacionada à infecção por *Eimeiria*, pois foram visualizadas na necropsia 30 dias após o fornecimento de *S. oleosus*, lesões esbranquiçadas puntiformes no duodeno e espessamento da parede do ceco com hemorragias, sendo essas lesões características de coccidiose (BACK et al., 2004). As aves foram tratadas com coccidiostático e os sinais clínicos cessaram. Nos experimentos de Méndez et al. (1987) e Cheeke e Pierson-Goeger (1983) não foi descrito diarreia nos frangos. Portanto, a diarreia observada nos frangos do presente estudo não foi relacionada com a intoxicação por *S. oleosus*, achado que é descrito em bovinos (TOKARNIA; DÖBEREINER,

1984; BARROS et al., 1987) e equinos (PILATI; BARROS, 2007) intoxicados com *S. brasiliensis*.

No Grupo 3 foram observadas lesões mais marcantes. Isto indica que pequenas doses consecutivas (0,1% do PC/ 20 dias) levam a lesão mais grave que uma única dose alta (2% do PC). A dosagem final fornecida ao Grupo 3 foi equivalente a 33,36% do PC inicial das aves. Na necropsia com 30 dias após o início do fornecimento de *S. oleosus*, observaram-se frangos com ascite, hidropericárdio, fígado diminuído e padrão lobular evidente o que pode indicar início de insuficiência hepática. Nas necropsias, aos 60 dias, observou-se hidropericárdio, ascite, fígado diminuído e amarelado. A ascite pode ser explicada devido à dificuldade de síntese proteica pelo fígado lesado, e pelo aumento da pressão hidrostática e circulação portal causada pelas alterações hepáticas (THOMSON, 1983). Ela é descrita em bovinos submetidos à intoxicação crônica por *S. brasiliensis* (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1984). Na microscopia observou-se que a megalocitose foi a principal lesão hepática. No entanto Méndez et al. (1990) descreveu megalocitose discreta na intoxicação experimental por *S. heterotrichius*, *S. cisplatinus* e *S. selloi* misturados a 5% da ração durante 60 dias. A mesma autora forneceu 50mg/kg de retrorsina e descreveu megalocitose leve. Retrorsina foi, posteriormente, isolada em *S. oleosus* (TRIGO et al., 2003) e pode estar relacionada ao desenvolvimento de megalocitose. Cheeke e Pierson-Goeger (1983) forneceram para frangos de corte, dieta basal acrescida de 5% e 10% de *S. jacobaea* e não descreveram megalocitose. A megalocitose descrita neste estudo é muito mais intensa que a encontrada em bovinos e parece ser mais acentuada que a descrita na intoxicação por APS em outras espécies (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1984; MÉNDEZ et al., 1987; BARROS et al., 1987; PILATI; BARROS, 2007; GRECCO et al., 2010). A fibrose observada foi mais discreta que a descrita em bovinos (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1984; BARROS et al., 1987; MÉNDEZ et al.,

1987). A vacuolização de citoplasma de hepatócitos pode estar relacionada ao início do acometimento hepático, podendo evoluir, posteriormente, para necrose e fibrose dos hepatócitos. Essa lesão é semelhante à descritas por Méndez et. al (1990) quando frangos foram submetidos à intoxicação por *S. brasiliensis*, *S. heterotrichius*, *S. cisplatinus* e *S. selloi* e retrorsina. Necrose de hepatócitos também foi descrita em frangos intoxicados com *S. jacobaea* (CHEEKE E PIERSON-GOGER, 1983). Pequenas esferas hialinas foram observadas no fígado, lesão essa também descrita por Barros et al. (1987) em um surto de intoxicação por *S. brasiliensis* em bovinos.

Por produzir doença crônica, a intoxicação por APS se manifesta geralmente meses após a ingestão (NOBRE et al., 2004). Quando bovinos ingerem pequenas quantidades diárias de *S. brasiliensis* durante tempo prolongado há um período latente em relação ao aparecimento dos sinais clínicos (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1984), o que simula o efeito acumulativo e pode explicar o porquê dos frangos não apresentarem sinais clínicos. Apesar das aves não desenvolverem sinais clínicos ou morte, as lesões encontradas indicam prejuízo na função hepática o que sugere que, se esses animais continuassem vivos, poderiam desenvolver lesões mais graves como fibrose intensa e levar ao aparecimento de sinais clínicos e morte, já que a lesão produzida por *Senecio* spp. é progressiva e irreversível (RIET-CORREA et al., 2007). Em experimento, Tokarnia e Döbereiner (1984) administraram *S. brasiliensis* em doses diárias de 1,25g/kg durante 60 dias e 0,625g/kg por 120 dias a dois bovinos e ambos apresentaram sinais clínicos e morreram. Pilati e Barros (2007) forneceram a um equino uma dose de 0,625g/kg de *S. brasiliensis* durante 17 semanas e esse também morreu. Isso indica que, assim como os frangos, bovinos e equinos são sensíveis à intoxicação com doses baixas por períodos prolongados. Grecco et al.(2010) forneceu a um ovino 10 g/kg de PC de *S. brasiliensis* dose de durante 10 dias e o animal não apresentou sinais clínicos nem

lesões macro e microscópicas, demonstrando que essa espécie, é mais resistente a doses contínuas, mesmo em maiores concentrações. Nas necropsias realizadas 60 dias após o início da ingestão no Grupo 2 e no Grupo 3 foram observadas vesículas biliares aumentadas de tamanho o que é descrito para bovinos por Barros et al. (1987) e Méndez et al. (1987), mas o edema de parede e os nódulos na mucosa da vesícula também descritos em bovinos não foram visualizados nos frangos.

Lesões cardíacas, renais e do SNC descritas em bovinos (BARROS et al., 1987) não foram observadas nos frangos deste experimento, o que reitera os achados de Méndez et al. (1990) e Cheeke e Pierson- Goeger (1983).

6 CONCLUSÃO

Senecio oleosus mostrou toxicidade para frangos na dose única de 20g/kg e 1g/kg durante 20 dias e produz lesões hepáticas compatíveis com as produzidas por alcaloides pirrolizidínicos que são caracterizadas por fígado de coloração amarelada, padrão lobular evidente, ascite, hidropericárdio e aumento de volume vesícula biliar, megalocitose acentuada, degeneração vacuolar de hepatócitos associada à fibrose e hiperplasia biliar leve.

A dose única de 5g/kg não produziu lesões macroscópicas e microscópicas em frangos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BACK, A. **Manual de doenças de aves**. Cascavel: Coluna do Saber, 2004. 219 p.

BARROS, C. S. L.; METZDORF, L. L.; PEIXOTO, P. V. Intoxicação por *Senecio* spp. em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v.7, n.4., p.101-107, dez,1987.

BARROS C. S. L., DRIEMEIER D., PILATI C., BARROS S. S. & CASTILHOS L. M. L. *Senecio* spp. poisoning in cattle in southern Brazil. **Veterinary Human Toxicology**. v.34, p.241-246. jun, 1992.

BARROS, C. S. L.; CASTILHOS, L. M. L; RISSI, D. R.; KOMMERS, G. D.; RECH, R. R. Biópsia hepática no diagnóstico da intoxicação por *Senecio brasiliensis* (Asteraceae) em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Rio de Janeiro, v.27, n.1, p.53-60, jan, 2007.

BUCKMASTER, G. W.; CHEEKE, S. P. R.; ARSCOTT, G. H.; DICKINSON, E. O.; PIERSON, M. L.; SHULL, L. R. Response of Japanese quail to dietary and injected pyrrolizidine (*Senecio*) alkaloid. **Journal of Animal Science**. Champaign. v. 45, n. 6, p. 1322- 1325, dez, 1977.

CABRERA, A. L.; KLEINS, R. M. Compostas. Tribo: Senecioneae. In: REINTZ, P. R. **Flora ilustrada Catarinense**. Itajaí: CNPq, 1975. 187-191 p.

CAMARGO, M. C.; WISSER, C. S.; WICPOLT, N. S.; BORELLI, V.; EMMERICH, T.; TRAVERSO, S. D.; GAVA, A. Doenças de bovinos diagnosticadas no laboratório de Patologia Animal CAV/UEDESC, no período de julho de 2012 a julho de 2014. In: Encontro Nacional de Patologia Veterinária, 3, Cuiabá/MT, 2014.

CHEEKE, P.R. Toxicity and metabolism of pyrrolizidine alkaloids. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 66, p. 2343–2350, 1988.

CHEEKE, P. R.; PIERSON-GOEGER, M.L. Comparative toxicity and metabolism of pyrrolizidine alkaloids in various laboratory animals and avian species. **Toxicology Letters**, v. 18, p. 343, 1983.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA VETERINÁRIA. **PROCEDIMENTOS E MÉTODOS DE EUTANÁSIA SÃO REVISTOS PELO CFMV: 1000**. Brasília, 2012.

CRAIG, A. M.; PEARSON, E. G.; MEYER, C.; SCHMIT, J. A. Serum liver enzyme and histopathological changes in calves with chronic and chronic-delayed *Senecio jacobaea* toxicosis. **American Journal of Veterinary Research**, Oregon. v. 52, f. 12, p.1969-1978, dez, 1991.

GAVA, A.; BARROS, C. S. L. *Senecio* spp. poisoning in horses in southern Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v.17, p. 36-40, jan/março, 1997.

GOEGER, D. E; CHEEKE, P. R.; SCHMITZ, J. A.; BUHLER, D. R; Effect of feeding milk from goats fed tansy ragwort (*Senecio jacobaea*) to rats and calves. **American Journal of Veterinary Research**, v. 43, n. 9, p. 1631-1633, set, 1982.

GRECCO, F. B.; SCHILD, A. L.; ESTIMA-SILVA, P.; MARCOLONGO-PEREIRA, C.; SOARES, M. P.; SALLIS E. S. V. Aspectos epidemiológicos e padrões de lesões hepáticas em 35 surtos de intoxicação por *Senecio* spp. em bovinos no sul do Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v.30, f. 5, p. 389-397, 2010.

GRECCO, F. B.; ESTIMA-SILVA, P.; MARCOLONGO-PEREIRA, C.; SOARES, M. P.; RAFFI, M. B.; SALLIS, E. S. V.; SCHILD, A. L.; Intoxicação experimental aguda por *Senecio brasiliensis* em ovinos e indução de resistência à intoxicação. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro. v. 32, n.9, p. 912-916, set, 2012.

HOOVER, P. T. Pyrrolizidine alkaloid poisoning-pathology with particular reference to differences in animal and plant species, p.162-176. In: Keeler R.F., Van Kampen K.R.& James L.F. (ed.), **Effects of Poisonous Plants on Livestock**, New York, Academic Press. 1978. 600 p.

HUANA, J.; CHEEKE, P. R.; LOWRYB, R. R. NAKAUEA, H. S. SNYDER, S. P.; WHANGERB, P. D. Dietary pyrrolizidine (*Senecio*) alkaloids and tissue distribution of copper and vitamin A in broiler chickens. **Toxicology Letters**, v. 62, p. 139-153, 1992.

JONES, T. C., HUNT, R. D., KING, N. W. **Patologia Veterinária**. 6ª edição, São Paulo: Manole. 2003. P. 1415 p.

JUDD, W. S.; CAMPBELL, C. S.; KELLOGG, E. A.; STEVENS, P. F.; DONOGHU, M. J.; **Sistemática Vegetal - Um enfoque filogenético**. 3a ed. São Jose do Rio Preto: Artmed. 2009. 632 p.

KARAM, F. S. C.; MÉNDEZ, M. C. M.; JARENKOW, J. A.; RIET-CORREA, F. Fenologia de quatro espécies tóxicas de *Senecio* (Asteraceae) na região Sul do Rio Grande do Sul.

Pesquisa Veterinária Brasileira, Rio de Janeiro, vol. 22, p. 33-30, 2002.

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. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 24, p.191-198, 2004.

MARTINS-RAMOS, D.; CHAVES, C. L.; BORTOLUZZI, R. L. C.; MANTOVANI, A. Florística de Floresta Ombrófila Mista Altomontana e de Campos em Urupema, Santa Catarina, Brasil. **Revista Brasileira de Biociências**, Porto Alegre, v. 9, n. 2, p. 156-166, abr/jun, 2011.

MATZENBACHER, N. I. **O complexo “Senecionoide” (Asteraceae – Senecioneae) no Rio Grande do Sul –276p. il.** Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1998.

MÉNDEZ, M. C., RIET-CORREA, F. & SCHILD, A. L. Intoxicação por *Senecio* spp. (Compositae) em bovinos no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v.7, n.2, p.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. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro. v.10, n. 3/4, p. 63-69, 1990.

MÉNDEZ M. C. Intoxicação por *Senecio* spp. In: RIET-CORREA F., MÉNDEZ M.C. & SCHILD A.L. (ed.)

Intoxicações por Plantas e Micotoxicoses em Animais Domésticos. Montevideo: Editorial Agropecuaria Hemisferio Sur. p.43-57, 1993.

NOBRE, V. M. T.; RIET-CORREA, F.; BARBOSA FILHO, J. M.; TABOSA, I. M., VASCONCELOS, J. S. Intoxicação por *Crotalaria retusa* (Fabaceae) em equinos no semiárido da Paraíba. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro. v. 24, p. 132-143, 2004.

OLIVEIRA, C. C.; SILVA, M. J.; TELES, A. M.; **Estudo taxonômico do gênero *Senecio* sensu stricto (Asteraceae - Senecioneae) para o estado do Rio de Janeiro, Brasil.** Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade Vegetal). Universidade Federal de Goiás. 50F. 2014.

PAIVA, J. A. **Estudo fitoquímico em espécies do gênero *Senecio* (Asteraceae).** Tese (Doutorado). Campinas – São Paulo: UNICAMP. p. 175, 2002.

PESSOA, C. R. M.; MEDEIROS, R. M. T.; RIET-CORREA, F. Importância econômica, epidemiologia e controle das intoxicações por plantas no Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 33, n. 6, jun, 2013.

PILATI, C.; BARROS, C. S. L. Intoxicação experimental por *Senecio brasiliensis* (Compositae) em equinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v.27, n.7, p. 287-296, jul, 2007.

PROPHET, E. B.; MILLS, B.; ARRINGTON, J. B.; SOBIN, L. H. **Laboratory Methods in Histotechnology.** Washington: Armed Forces Institute of Pathology. 1992. p. 279.

RADOSTITS, O. M., GAY, C. C., BLOOD, D. C. & HINCHCLIFF, K. W. **Clínica Veterinária: um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e equinos.** 9 ed. Guanabara Koogan. 2002. 1737p.

RIET-CORREA, F.; MÉNDEZ, M. C.; SCHILD, A. L. **Intoxicações por plantas e micotoxicoses em animais domésticos.** Montevideo: Editorial Hemisfério Sur. 1993. 340 p.

RIET-CORREA, F.; MEDEIROS, R. M. T. Intoxicação por plantas em ruminantes no Brasil e no Uruguai: importância econômica, controle e riscos para a saúde pública. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v.21, p. 38-42, 2001.

RIET-CORREA, F.; SCHILD, A. L.; LEMOS, R. A. A.; BORGES, J. R. **Doenças de Ruminantes e Equinos.** Santa Maria: Ed. Palotti. 3 ed. v. 2. 2007. 692 p.

RISSI, D. R.; RECH, R. R.; PIEREZAN, F.; GABRIEL, A. L.; TROST, M. E.; BRUM, J. S.; KOMMERS, G. D.; BARROS, C. S. L. Intoxicações por plantas e micotoxinas associadas a plantas em bovinos no Rio Grande do Sul: 461 casos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v.7, n. 7, p. 261-268, 2007.

SANTOS, J. C. A.; RIET-CORREA, F.; SIMÕES, S. V. D.; BARROS, C. S. L. Patogênese, sinais clínicos e patologia das doenças causadas por plantas hepatotóxicas em ruminantes e equinos no Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 28, p. 1-14, 2008.

SPINOSA, H. S., GÓRNIK, S. L., PALERMO-NETO, J. **Toxicologia Aplicada à Medicina Veterinária.** São Paulo: Manole. 2008. 942 p.

STIGGER, A. L.; ESTIMA-SILVA, P.; FISS, L.; COELHO, A. C. B.; SANTOS, B. L.; GARDNER, D. R.; MACOLONGO-PEREIRA, C.; SCHILD, A. L. *Senecio madagascariensis* Poir. (Asteraceae): uma nova causa de seneciose em bovinos no Sul do Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 34, n.9, p. 851-855, 2014.

SWICK, R. A.; CHEEKE, P. R.; PATTON, N. M.; BUHLER, D. R. Absorption and excretion of pyrrolizidine (*Senecio*) alkaloids and their effects on mineral metabolism in rabbits. **Journal of Animal Science**. Champaing, v. 55, n. 6, p. 1417-1424. 1982.

THOMSON, R. G. **Patologia Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, p. 108-113, 1983.

TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental por *Senecio brasiliensis* (Compositae) em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 4, p.39-65, abril/jun, 1984.

TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P. V. Plantas hepatotóxicas, p.80-110. In: TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P. V. **Plantas Tóxicas do Brasil**. Rio de Janeiro: Helianthus. 2000. 310 p.

TRIGO, J. R.; LEAL, I. R.; MATZENBACHER, N. I.; LEWINSOHN, T. M.; Chemotaxonomic value of pyrrolizidine alkaloids in southern Brazil *Senecio* (Senecioneae: Asteraceae). **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 31, p.1011-1022. Set, 2003.