

**TIFFANY CHRISTINY EMMERICH DA SILVA**

**TOXICIDADE DOS FRUTOS DE *Eugenia uvalha* Cambess (“UVAIA”) EM OVINOS**

**LAGES, 2017**

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA - UDESC  
CENTRO DE CIÊNCIAS AGROVETERINÁRIAS - CAV  
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA E PATOLOGIA**

**TIFFANY CHRISTINY EMMERICH DA SILVA**

**TOXICIDADE DOS FRUTOS DE *Eugenia uvalha* Cambess (“UVAIA”) EM OVINOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade do Estado de Santa Catarina CAV/UDESC, como requisito à obtenção do grau de Doutor na área de concentração em Patologia Animal.  
Orientador: Aldo Gava

**LAGES, SC  
2017**

Ficha catalográfica elaborada pelo(a) autor(a), com  
auxílio do programa de geração automática da  
Biblioteca Setorial do CAV/UDESC

Emmerich da Silva, Tiffany Christiny  
TOXICIDADE DOS FRUTOS DE Eugenia uvalha Cambess  
("UVAIA") EM OVINOS / Tiffany Christiny Emmerich  
da Silva. - Lages , 2017.  
50 p.

Orientador: Aldo Gava  
Co-orientadora: Sandra Davi Traverso  
Tese (Doutorado) - Universidade do Estado de  
Santa Catarina, Centro de Ciências  
Agroveterinárias, Programa de Pós-Graduação em  
Ciência Animal, Lages, 2017.

1. Eugenia uvalha. 2. Intoxicação por plantas. 3.  
Microscopia eletrônica de transmissão. 4.  
Microscopia eletrônica de varredura. 5. Ovinos. I.  
Gava, Aldo. II. Davi Traverso, Sandra . , .III.  
Universidade do Estado de Santa Catarina, Centro de  
Ciências Agroveterinárias, Programa de Pós-Graduação  
em Ciência Animal. IV. Título.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente, é claro, ao *Grande Arquiteto do Universo* por me fazer companhia em todas as minhas andanças, por me permitir evoluir e por estarmos sempre em sintonia.

Agradeço à minha família, meu amigo e companheiro fiel nesta jornada, *Marcelo Côrte*, por toda a compreensão e impulsos que você me deu! À minha filha amada, *Luiza*, por me fazer feliz sem esforço, por me dar mil motivos para amar! A meus pais, *Luiz Paulo* e *Cida*, por me tornarem aquilo que sou hoje, por serem minhas fontes inexoráveis de admiração e respeito, a meus irmãos *Luiz* e *João*, meus amores e “primeiros filhos”, obrigada!

Ao professor *Aldo Gava*, por ter me aceitado como estagiária no meio da faculdade, me tolerado todos estes anos e por ter me ensinado tanto! Agradeço imensamente, por ter compreendido, quando decidi voar um pouquinho mais longe, logo ali...

À todos os colegas, funcionários e professores do Laboratório de Patologia Animal, pelas muitas parcerias durante todos estes anos! Em especial às colegas “old school” *Cláudia Biff*, *Vanessa Borelli*, *Daiani Ogliari*, *Leíse Parizotto* e *Cecília Camargo*, por serem mais que colegas de profissão, mas amigas que vou levar comigo no coração.

Agradeço imensamente à *Simone* e ao *Mauro* do Setor de Patologia de Pelotas –UFPel e ao professor *Nelson* do CCT-UDESC por toda a ajuda com o processamento das amostras.

À Universidade do Estado de Santa Catarina, segunda casa e lugar de muito aprendizado, pelo apoio ao desenvolvimento deste projeto.

À todos, obrigada!

## RESUMO

Os primeiros relatos de ocorrência de intoxicação por uvaia remetem ao ano de 2009 e surtos foram observados em 2012 e 2013, na região serrana de Santa Catarina. Após o surgimento desta enfermidade, a doença foi reproduzida por meio de intoxicação experimental com a administração de frutos inteiros para ovinos. Os animais intoxicados apresentam sinais neurológicos como apatia intensa, sialorreia, ranger de dentes, andar em círculos, cegueira, incoordenação motora, opistótonos e convulsões. Aqueles que sobrevivem à intoxicação desenvolvem sequelas ao longo do tempo, como opistótonos e convulsões. Para dar continuidade, novos experimentos foram conduzidos buscando-se avaliar quais as partes tóxicas do fruto e possíveis alterações em sistema nervoso de ovinos. Para isto, foram administradas diferentes partes do fruto de uvaia (semente/polpa/fruto inteiro) para sete ovinos. Uma ovelha que recebeu sementes trituradas na dose de 80g/kg por um período de dez dias e três outras que receberam a polpa nas doses diárias de 80g/kg, 40g/kg e 20g/kg pelo mesmo período, não manifestaram alterações. O ovino que consumiu a fruta inteira *in natura* na dose diária de 80 g/kg por três dias apresentou inquietude e desconforto, evoluindo para apatia, sialorréia, ranger de dentes e convulsões tônico-clônicas, morrendo 18 horas após o início dos sinais. Uma ovelha que apresentou sequelas da intoxicação foi eutanasiada e amostras foram coletadas para igual análise. As três ovelhas que consumiram o fruto inteiro *in natura* na dose de 40g/kg/dia e fruto inteiro triturado, na dose de 80g/kg, apresentaram um quadro brando de intoxicação, com apatia e leve incoordenação motora, recuperando-se nos dias seguintes. Amostras das vísceras foram coletadas para exame histopatológico. Fragmentos de tálamo, hipotálamo, córtex e cerebelo foram coletados para realização de microscopia eletrônica de transmissão e varredura. Na análise histológica observou-se alterações sutis, como congestão e edema perivasculares leves, vacuolização leve multifocal da substância branca cortical e tumefação de astrócitos, que na MET foi caracterizada por formações de vesículas distendidas no citoplasma.

**TERMOS DE INDEXAÇÃO:** Ovelhas. Intoxicação. Microscopia eletrônica de transmissão. Microscopia eletrônica de varredura. Sistema nervoso central.

## ABSTRACT

The first reports of occurrence of uvaia intoxication relates the year 2009 and outbreaks were observed in 2012 and 2013, in the mountainous land of Santa Catarina State. After the onset of this disease, it was reproduced through experimental poisoning by administration of whole fruits to sheep. Intoxicated animals presents clinical neurological signs such as intense apathy, sialorrhea, tooth grinding, walking in circles, blindness, motor incoordination, opisthotonos and seizures. Some of them survive to intoxication and develop sequelae, such as opisthotonos and seizures. To continue, new experiments were conducted to evaluate the toxic parts of the fruit as well as possible damages in the sheep nervous system. For this, different parts of the uvaia fruit (seed / pulp / whole fruit) were administered to seven sheep. A ewe that received crushed seeds at a dose of 80g / kg / 10 days and three others that received the pulp at daily doses of 80g / kg, 40g / kg and 20g / kg for the same period did not show clinical changes. The sheep that consumed the whole fruit in natura at the daily dose of 80g/kg, showed restlessness and discomfort, evolving to apathy, sialorrhea, teeth grinding and tonic-clonic seizures, dying 18 hours after the onset of signs. A sheep that presented sequelae of intoxication was euthanized and samples were collected for the same analysis. The ewes that consumed the whole in natura fruit at a dose of 40 g/kg/day and whole crushed fruit, at a dose of 80g/kg, presented mild symptoms of poisoning, since apathy and mild motor incoordination, recovering in the following days. Samples of viscera were collected for histopathological examination. Piece of thalamus, hypothalamus, cortex and cerebellum were collected for transmission and scanning electron microscopy. In the histological analysis subtle changes were observed, such as congestion and mild perivascular edema, multifocal light vacuolization of the cortical white matter, and astrocyte swelling, which in the MET was characterized by distal vesicle formations in the cytoplasm.

**INDEXING TERMS:** Sheep. Poisoning. Transmission electronic microscopy. Scanning electron microscopy. Central nervous system.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Mapa de Santa Catarina. Em destaque, o município de São José do Cerrito, local de coleta dos frutos de *Eugenia uvalha* Cambess. ....27
- Figura 2. Intoxicação experimental por *E. uvalha*. Ovino 5, apresentando alteração de postura. A: Membros anteriores apoiados sobre os cotovelos. B: Decúbito lateral após algumas horas do início dos sinais clínicos. .... 31
- Figura 3. Intoxicação experimental por *E. uvalha*. A e B: Ovino 7. A: ovino com face voltada para o chão. O animal permanecia por várias horas nesta posição, em sinal de apatia. B: Decúbito ventral com apoio da mandíbula sobre o chão. ....32
- Figura 4. Histopatologia do sistema nervoso central de ovino intoxicado por *Eugenia uvalha* Cambess. A: Distensão do espaço perivascular devido ao acúmulo de líquido (estrelas), Aumento de 40x. B: Região do Tálamo apresentando astrócito (seta) tumefeito. H.E., Aumento de 40x ..... 33
- Figura 5. Fotomicrografia Eletrônica de Varredura do Sistema Nervoso de ovino intoxicado com *Eugenia uvalha* Cambess. A: Vaso sanguíneo contendo inúmeras hemácias (triângulo), observadas também no espaço perivascular (hemorragia). B: Aumento do espaço de *Virchow-Robin* (estrela)..... 34
- Figura 6. Fotomicrografia Eletrônica de Transmissão do Sistema Nervoso de ovino intoxicado com *Eugenia uvalha* Cambess. A: Vaso sanguíneo contendo hemácia central (triângulo), apresentando dilatações ao redor da parede do vaso, características de edema (estrelas)..... 34

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1. Delineamento experimental com frutos de Eugenia uvalha Cambess em ovinos..... 28

Tabela 2. Quadro clínico da intoxicação experimental por frutos de Eugenia uvalha Cambess em ovinos  
..... 32

Tabela 3. Resultados obtidos por meio de levantamento de arquivos do Laboratório de Patologia Animal  
– CAV/UDESC sobre doenças do sistema nervoso central de ovinos no período de 1986 à 2016..... 35



## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	13
	2.1 <i>Eugenia uvalha</i> Cambess.....	13
	2.2 ..... ENFERMIDADES QUE ACOMETEM O SISTEMA NERVOSO CENTRAL DE OVINOS .....	14
	2.2.1 Enfermidades Infecciosas .....	14
	2.2.2 Distúrbios Metabólicos .....	18
	2.2.3 Enfermidades Tóxicas.....	19
3	OBJETIVOS.....	25
	3.1 OBJETIVO GERAL .....	25
	3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	25
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	27
	4.1 REPRODUÇÃO EXPERIMENTAL.....	27
	4.2 CARACTERIZAÇÃO DAS ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS E ULTRAESTRUTURAS .....	29
	4.2.1 Histopatologia.....	29
	4.2.2 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) .....	29
	4.2.3 Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET).....	30
	4.3 ESTUDO RETROSPECTIVO .....	30
5	RESULTADOS .....	31
6	DISCUSSÃO.....	37
7	CONCLUSÕES.....	41
	REFERÊNCIAS .....	43



## 1 INTRODUÇÃO

Entre 2009 e 2013, três surtos de intoxicações por *Eugenia uvalha* ocorreram nos municípios de Lages, São José do Cerrito e Chapecó. Mais de 40 animais adoeceram e destes 85% morreram. Os ovinos intoxicados naturalmente apresentaram sinais clínicos predominantemente neurológicos como apatia intensa, salivação, ranger de dentes, andar em círculos, cegueira, incoordenação motora, opistótono e convulsões. Alguns animais sobreviveram à intoxicação, no entanto desenvolveram sequelas ao longo do tempo, como opistótono e convulsões intermitentes (EMMERICH et al., 2014).

Embora a toxicidade da planta tenha sido comprovada, pouco se sabe a respeito das doses tóxicas e as alterações que ocorrem no sistema nervoso central dos ovinos. Além disso, o achado das sementes segmentadas ou inteiras nos pré-estômagos dos animais necropsiados, levanta o questionamento sobre quais as possíveis partes tóxicas do fruto.

Os objetivos deste trabalho foram avaliar as doses tóxicas da polpa e/ou sementes de *Eugenia uvalha* Cambess, bem como avaliar as lesões histológicas e ultraestruturais causadas no sistema nervoso central de ovinos.



## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 *Eugenia uvalha* Cambess

O gênero *Eugenia* possui um elevado número de espécies distribuídas na América Latina. Cerca de 400 encontram-se no Brasil e destacam-se por serem utilizadas como plantas medicinais (OLIVEIRA, DIAS e CÂMARA, 2005). Dentre estas, destaca-se a espécie *Eugenia uvalha* Cambess, sinonímia de *Eugenia pyriformis* Cambess, conhecida popularmente como “uvaia”, “uvaieira”, “uvalha”, “ubaia”, “orvalha” ou “uvalha-do-campo” (LORENZI, 2002).

A uvaieira habita florestas desde Minas Gerais até o Rio Grande do Sul. Em Santa Catarina é encontrada colonizando a mata atlântica (BERNARDI et al., 2009). Sua madeira é resistente e possui longa durabilidade natural. Em pequenas propriedades, pode ser empregada na fabricação de mourões, estacas, postes e lenha para carvão (LORENZI, 2002). Seus frutos possuem sabor adocicado e podem ser consumidos naturalmente e/ou na forma de sucos, sorvetes, geleias e doces (FRANZON, 2004; LORENZI, 2002).

Alguns estudos estão sendo conduzidos para fins de caracterização do perfil fitoquímico dos frutos, desenvolvimento de mudas (SOUZA et al., 2009), e na germinação das sementes (SCALON, DELL’OLIO e FORNASIER, 2004) mas não são citados quaisquer elementos com ação potencialmente tóxica para animais ou humanos.

Os primeiros relatos de ocorrência da intoxicação natural por frutos de *Eugenia uvalha* Cambess em ovinos remetem ao ano de 2009 e surtos foram observados em 2012 e 2013, na região serrana de Santa Catarina. Após o surgimento desta enfermidade, a doença foi reproduzida por meio de intoxicação experimental com a administração de frutos inteiros para ovinos (EMMERICH et al., 2014).

Ovinos que ingerem os frutos de *E. uvalha* apresentam apatia moderada à intensa, ranger de dentes, prostração, seguidos de andar cambaleante e cegueira. Não são observadas alterações macroscópicas significativas em necropsias dos quadros espontâneos e experimentais. O único achado, presente em todos os casos, é a presença de sementes de uvaia inteiras e maceradas nos pré-estômagos e intestinos (EMMERICH, et al., 2014).

## 2.2 ENFERMIDADES QUE ACOMETEM O SISTEMA NERVOSO CENTRAL DE OVINOS

Diversos agentes podem causar doenças que afetam o sistema nervoso central (SNC) dos ovinos, desde etiologias infecciosas como vírus, príons, bactérias, parasitas e fungos; agentes tóxicos como plantas ou minerais; ou ainda metabólicos, como deficiências vitamínicas e minerais.

Em 2004, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) regulamentou medidas para prevenir, controlar ou erradicar doenças que possam comprometer rebanhos ovinos e caprinos, através do Programa Nacional de Sanidade de Caprinos e Ovinos “PNSCO” (BRASIL, 2009).

Por esta razão, uma breve revisão das principais enfermidades associadas a distúrbios neurológicos em pequenos ruminantes será abordada a seguir.

### 2.2.1 Enfermidades Infecciosas

#### 2.2.1.1 Scrapie

É uma doença degenerativa de notificação obrigatória, com caráter crônico, que afeta ovinos, raramente caprinos e é classificada como encefalopatia espongiforme transmissível (EET). Sua transmissão se dá pela partícula proteica infectante denominada “príon” (WOOD, LUND e DONE, 1992).

Esta proteína anormal priônica (PrP<sup>sc</sup>), ao entrar nas células do SNC do hospedeiro, interage com as proteínas normais (PrP<sup>c</sup>), presentes em membranas celulares, e as torna anormais, impedindo sua dissolução por proteases. Por sua vez, estas novas proteínas mutantes se tornam infecciosas e se unem a outras PrP<sup>c</sup>'s levando a morte de neurônios e células da glia devido ao acúmulo intracelular exacerbado, bem como a vacuolização neuronal e do neurópilo (LEAL, et al. 2012).

Os animais desenvolvem alterações de sensibilidade, comportamento e dificuldade locomotora. O prurido e o lamber dos lábios são os sinais clínicos mais característicos, mas podem apresentar ranger de dentes, ataxia e hipermetria. Os achados macroscópicos envolvem o emagrecimento, a perda da lã e formação de crostas na pele em decorrência do prurido intenso. Microscopicamente, observa-se a vacuolização do citoplasma dos neurônios, principalmente nas regiões de mesencéfalo, ponte, medula oblonga e medula espinhal (DRIEMEIER, 2007).

Esta doença já foi diagnosticada em Santa Catarina (MENDES, et al., 2005), no Rio Grande do Sul (FERNANDES et al., 1978; PEREIRA, 1996; LEAL et al., 2012). Paraná (PIERRE, et al., 2010), Mato Grosso do Sul (MARTINS, et al., 2012), e São Paulo (SANTOS, et al., 2012).

#### 2.2.1.2 Raiva

Enfermidade endêmica de notificação obrigatória, causada por um RNA vírus denominado *Lyssavirus* que afeta animais de sangue quente de todas as idades, inclusive o homem. No Brasil, possui quatro ciclos: rural, urbano, silvestre e aéreo. O ciclo silvestre ocorre por meio de mordedura por morcegos infectados, já o ciclo urbano se dá pelo contato com cães enfermos (FERNANDES e RIET CORREA, 2007).

Após a inoculação do vírus, há uma primeira replicação nas células musculares do local da mordedura, após, penetra nos neurônios locais através dos axônios e por migração centrípeta, alcança a medula espinhal. A migração do vírus através dos axônios medulares até o SNC pode ocorrer de forma rápida ou lenta, dependendo do local da inoculação (BARROS et al., 2006).

Os animais afetados podem apresentar uma diversidade de sinais clínicos, devido à localização das lesões no SNC. Em ruminantes caracterizam-se por paralisia flácida progressiva, diminuição do reflexo anal, dificuldade de deglutição, diminuição dos reflexos palpebral e pupilar (FERNANDES e RIET CORREA, 2007). Em ovinos pode haver apatia, vocalização e salivação, que evoluem para incoordenação e paralisia flácida dos membros pélvicos, paralisia espástica dos membros torácicos, movimentos de pedalagem e relaxamento do esfíncter anal (GUEDES, et al., 2007).

As alterações macroscópicas são pouco significativas, mas pode-se observar no exame histológico meningite não supurativa, manguitos linfocitários e corpúsculos de Negri no citoplasma de neurônios (LIMA, et al., 2005).

A raiva em ovinos não é uma doença endêmica nos rebanhos, possivelmente devido a presença da lã, que impede a fixação do morcego, mas já foi diagnosticada na Paraíba por Lima, et al. (2005) em ovinos de raças deslanadas e no Rio Grande do Sul por Rissi et al. (2010).

### 2.2.1.3 Listeriose

Doença bacteriana, causada pela bactéria Gram-positiva *Listeria monocytogenes*, largamente distribuída na natureza, como no solo, plantas, silagem, pisos de instalações e em fezes (GEORGE, 2002).

Afeta diversas espécies, porém os pequenos ruminantes parecem ter uma maior susceptibilidade. A listeriose pode ocorrer de forma septicêmica, com formação de abscessos em diversos locais do organismo, em especial no fígado e baço de animais jovens (SCHILD, 2007b). Pode levar a falhas no sistema reprodutivo, como abortos, placentites e metrites, ou pode ser apresentada sob uma forma neurológica, caracterizada por meningoencefalites e microabscessos na região do tronco encefálico (GEORGE, 2002).

Os animais doentes desenvolvem desvios laterais da cabeça e corpo, andar em círculos, paralisia de pálpebras e dificuldade de apreensão e deglutição dos alimentos (SCHILD, 2007b).

As lesões histológicas ocorrem em maior grau na base do SNC, próximos aos tubérculos quadrigêmeos, tálamo, ponte, medula oblonga e também nas meninges. Caracterizam-se por acúmulos perivasculares de células mononucleares e infiltrados variáveis de neutrófilos no neurópilo, formando microabscessos (RISSI, et al., 2010).

Surtos de listeriose ocorrem com frequência e foram descritos por Savaris et al. (2014) no Estado de Santa Catarina. Em alguns casos, a doença apresentou mortalidade de até 5% e foi observada nas estações mais frias do ano quando há escassez de pastagens e há oferecimento e ingestão de silagens contaminadas com a bactéria.

Outros autores descrevem surtos da enfermidade nos Estados do Rio Grande do Sul (RIBEIRO et al., 2006; RISSI, et al., 2010) e Paraíba (GUEDES et al., 2007).



#### 2.2.1.4 Cenurose

Doença de origem parasitária em ovinos, causada pelo *Coenurus cerebralis*, que é a forma larval da tênia *Multiceps multiceps* (INNES e SAUNDERS, 1962). A fase adulta do parasita ocorre no intestino delgado dos hospedeiros definitivos que são os canídeos domésticos e selvagens (RIET-CORREA, 2007).

Os ovos infectam as pastagens e são ingeridos pelos ovinos. No intestino, as oncosferas eclodem e penetram na corrente sanguínea atingindo assim o SNC (SOULSBY, 1987).

A forma aguda da doença ocorre quando as formas imaturas das larvas penetram através das meninges no SNC. Já na forma crônica, há a formação de cistos de diversos tamanhos em áreas indistintas do parênquima nervoso devido ao brotamento dos escólices. Esta é a forma mais comum de ocorrência e geralmente tem ciclo mais longo, com sinais clínicos variáveis, dependendo da região do SNC que estiver sendo comprimida pelos cistos. (RIET-CORREA, 2007).

Os sinais clínicos mais frequentes são o isolamento do rebanho, depressão, cegueira, andar em círculos, desvios laterais da cabeça e incoordenação (ACHENEF et al., 1999).

Na necropsia podem ser encontrados cistos de 1-5cm de diâmetro, contendo líquido claro, rodeado por membrana fina transparente. Algumas estruturas esbranquiçadas de até 0,2 cm podem ser vistas dentro do cisto, que na microscopia são denominadas de escólices. Histologicamente, são observados infiltrados de eosinófilos, macrófagos e plasmócitos, bem como leve proliferação local de astrócitos. Quando há morte do parasita, pode ocorrer encefalite granulomatosa, necrose e mineralização multifocal (RIET-CORREA, 2007).

Surtos de cenurose são comuns em rebanhos ovinos no Sul do Brasil. Descrevem-se casos no Rio Grande do Sul (RISSI, et al., 2008, COELHO, et al., 2012) e Santa Catarina (SOUZA et al., 2008).

## 2.2.2 Distúrbios Metabólicos

### 2.2.2.1 Polioencefalomalácia

Polioencefalomalacia (PEM) é um termo descritivo que designa o diagnóstico morfológico para necrose com amolecimento (*malácia*) da substância cinzenta (*pólio*) do encéfalo (SANT'ANA et al., 2009). O termo empregado na denominação da doença implica em discussão, uma vez que há uma doença de bovinos com nome correlato, provavelmente derivada da deficiência de vitamina b<sub>1</sub> (tiamina). No entanto se sabe atualmente que podem existir diversas etiologias e mecanismos patogênicos para esta enfermidade.

A PEM é uma enfermidade neurológica não infecciosa que afeta bovinos, bubalinos, caprinos e ovinos e apresenta distribuição cosmopolita. Pode ser causada por deficiência de tiamina tanto na dieta, como pelo aumento do número de bactérias ruminais produtoras de tiaminase; ingestão de vegetais que contêm tiaminases; intoxicação por enxofre; privação de água e/ou intoxicação por cloreto de sódio; e intoxicação por chumbo (CARLTON, MCGAVIN 1990; RADOSTITS et al., 2002; LEMOS e NAKAZATO, 2007).

No Brasil foram descritos surtos em ovinos nas Regiões Centro-Oeste (MOSCARDINI et al., 2003; MENDES et al., 2010), Nordeste (NASCIMENTO et al., 2003), Semi-Árido (LIMA 2005), associados a intoxicação por enxofre, deficiência de tiamina ou sem etiologia definida.

Os sinais clínicos são bastante variáveis, podendo ser observada cegueira, depressão, ataxia e decúbito, opistótono, andar em círculos e pressão da cabeça contra obstáculos (LIMA et al., 2005).

As alterações de necropsia variam de acordo com a severidade e a duração do quadro clínico. Nos casos em que o animal demora a morrer, pode ser observada tumefação do encéfalo ou herniação do bulbo e do cerebelo no sentido do forame magno, determinados pelo edema. Nem sempre esses achados são facilmente perceptíveis (SANT'ANA et al., 2009).

Histologicamente há necrose laminar do córtex cerebral e segmentar dos neurônios corticais do telencéfalo, caracterizadas pelo aparecimento de neurônios vermelhos e encarquilhados. Lesões profundas de malácia podem ocorrer no tálamo e nos tubérculos quadrigêmeos, núcleo caudato, corpo caloso, tálamo, na substância nigra, no colículo e na ponte. (LIMA et al., 2005; SANT'ANA et al., 2009).

### 2.2.3 Enfermidades Tóxicas

#### 2.2.3.1 Plantas do Gênero *Ipomoea*

Plantas que habitam as regiões Norte e Centro-oeste, as *Ipomoeas* (*I. carnea*, *I. sericophylla* e *I. riedelii*) afetam caprinos e ovinos naturalmente, sobretudo na época das secas, uma vez que se mantém verdes durante a estação de estiagem. Os animais que consomem a planta adquirem o “vício”, e consomem a planta mesmo quando há disponibilidade de pastagens. (TOKARNIA, DÖBEREINER E CANELLA, 1960).

Os ovinos intoxicados pela *Ipomoea carnea* (“canudo”), *I. sericophylla* e *I. riedelii* apresentam alterações comportamentais, tremores, incoordenação motora e posturas anormais, como a posição de cavalete e opistótono, seguidos de paralisia e morte (BARBOSA et al., 2006; ARMIÉN et al., 2007, ARMIÉN et al., 2011).

Este grupo de plantas produz lesões neurológicas que sugerem ser uma doença do armazenamento, tais como a tumefação, seguida de vacuolização do citoplasma de neurônios do sistema nervoso central e periférico. Alguns deles apresentam cromatólise central, picnose e cariorrexia, principalmente no cerebelo. Esses vacúolos podem ser vistos em outras células teciduais, como os ácinos pancreáticos, células foliculares da tireóide e hepatócitos (ARMIÉN et al., 2011; TOKARNIA, et al., 2012). Em exame ultraestrutural, estas células evidenciam a distensão do citoplasma por inúmeros vacúolos lisossomais (ARMIÉN et al., 2011).

Uma outra espécie, a *Ipomoea asarifolia* produz sinais clínicos semelhantes aos causados por toxinas tremorgênicas, e são caracterizados por tremores musculares, inicialmente de cabeça e pescoço que posteriormente se generalizam por todo o corpo, culminando com perda de equilíbrio seguido de quedas (MEDEIROS et al. 2003).

Apesar de não ser conhecido o princípio ativo da *I. asarifolia*, esta planta é considerada uma das principais plantas tóxicas para ruminantes nas regiões Norte e Nordeste.

A intoxicação ocorre na época das secas quando há escassez de forragem e é mais frequente em ovinos do que em outras espécies e mesmo em cordeiros confinados, sem acesso às pastagens, foi observada a intoxicação pelo leite materno das mães que ingeriam *I. asarifolia* a pasto. Não são observadas alterações macroscópicas ou histológicas (BARBOSA et al., 2005)

#### 2.2.3.2 Plantas do Gênero *Marsdenia*

Popularmente conhecidas como “mata-calado”, as plantas deste gênero são conhecidas por serem utilizadas como veneno para matar ratos (TOKARNIA et al., 2012). No semiárido paraibano e no Rio Grande do Norte, a intoxicação por *Marsdenia* spp ocorre quando há ingestão dos troncos e raízes da planta por ovinos e bovinos.

A intoxicação descrita em ovinos ocorreu por ingestão da espécie *M. megalantha* no Rio Grande do Norte após o consumo de grande quantidade de folhas em uma área que foi invadida pela planta (SILVA et al., 2006).

O quadro clínico caracteriza-se por tremores musculares, salivação, severa incoordenação, perda de equilíbrio e morte. Não são observadas alterações macroscópicas ou histológicas e os ovinos com sinais discretos da enfermidade se recuperam. (RIET-CORREA et al., 2004; PESSOA et al., 2011).

#### 2.2.3.3 Plantas do Gênero *Halimium*

Plantas deste gênero não possuem nome popular, no entanto são comuns no Rio Grande do Sul. A Intoxicação por *Halimium brasiliense* ocorre nos meses de agosto e novembro, porém os ovinos as procuram entre os meses de maio e junho, quando há escassez de pastagens (TOKARNIA et al., 2012).

O quadro clínico da intoxicação é de caráter crônico, após a ingestão de grandes quantidades da planta, caracterizado por convulsões periódicas, tremores musculares, opistótono e nistagmo, e os sinais tornam-se mais acentuados após movimentação (RIET-CORREA et al., 2007). Alguns animais apresentam crises por meses (RIET-CORREA, SCHILD e FERNANDES, 1998; RIET-CORREA et al., 2007).

Não são observadas alterações de importância na necropsia. Histologicamente, pode ser observada a vacuolização do cerebelo e medula, com raros esferoides axonais. Algumas células como neurônios, astrócitos e histiócitos podem apresentar acúmulo de pigmentos ceróide-lipofuscina no citoplasma. Na microscopia eletrônica, são observadas dilatação segmentar axonal com perda de organelas axonais (TOKARNIA et al., 2012).

#### 2.2.3.4 Plantas do Gênero *Sida*

As plantas pertencentes a este grupo são conhecidas popularmente como “guanxuma”, “mata-pasto” ou “vassourinha” e habitam praticamente todo o território nacional, com maior frequência em locais úmidos e sombreados (LORENZI, 2002).

Casos de intoxicação natural ocorrem mais comumente em caprinos (DRIEMEIER, et al., 2000), mas podem afetar ovinos (SEITZ et al., 2005) e outras espécies como bovinos (FURLAN et al., 2008) e pôneis (LORETTI et al., 2003).

Os ovinos que ingerem a planta desenvolvem ataxia com dismetria, tremores de cabeça, posturas atípicas, quedas frequentes, letargia e dificuldade em apreender os alimentos, sinais mais acentuados quando movimentados (SEITZ et al., 2005).

Segundo Seitz et al. (2005), lesões de pouco significado são observadas na necropsia, tais como o aumento de volume dos linfonodos mesentéricos. No exame histológico, é descrita a vacuolização de neurônios do cerebelo, tálamo, mesencéfalo e medula espinhal, bem como esferoides axonais na camada granular do cerebelo. Assim como na intoxicação por *Ipomoea* spp, células vacuolizadas são visualizadas em outros órgãos como tireóide, pâncreas e fígado. Estas mesmas lesões foram observadas em microscopia eletrônica de transmissão (DRIEMEIER et al., 2000)

#### 2.2.3.5 Plantas do Gênero *Erythroxylum*

O gênero *Erythroxylum* é conhecido popularmente como “cocão”. Duas espécies, *E. deciduum* e *E. argentinum* são descritas como causa de distúrbios neurológicos em ovinos (BORELLI et al., 2011; COLODEL, et al., 2004; BARROS et al., 2004).

Segundo Borelli et al., (2011), os animais se intoxicam ao ingerirem as partes aéreas da planta, os brotamentos, bem como os frutos maduros de *Erythroxylum* spp em diferentes estações do ano. Os sinais clínicos iniciam em até 18h da ingestão da planta e são caracterizados por sonolência, incoordenação motora, posição de cavalete, hiperexcitabilidade, tremores, quedas, salivação intensa, dispneia e cianose.

O aspecto macroscópico de maior importância é a presença dos frutos de *Erythroxylum* spp na luz do trato gastrointestinal do animais intoxicados. A intoxicação por frutos e folhas de cocão, não produz alterações macroscópicas e histológicas significativas (BORELLI et al., 2011)

#### 2.2.3.6. Plantas do Gênero *Senecio*

A ingestão de *Senecio* sp causa lesões hepáticas graves devido a intoxicação por alcaloides pirrolizidínicos na maioria das espécies. Apesar de não ser uma planta primariamente neurotóxica, é descrita aqui por estar associada à fibrose hepática, fotossensibilização, edemas e encefalopatia hepática.

Os ovinos são tidos como mais resistentes (MÉNDEZ e RIET-ORREA 1993) e a intoxicação crônica espontânea ocorre quando estes permanecem por períodos prolongados em pastagens severamente invadidas (ILHA et al. 2001). Além disso, a ingestão de doses elevadas destes alcaloides por um curto período de tempo é responsável pela intoxicação aguda associada a necrose hepática centrolobular (GRECCO, et al., 2012).

Os sinais clínicos neurológicos ocorrem devido a passagem de altos níveis de amônia através da barreira hematocefálica. O acúmulo de amônia no encéfalo causa edemas do tipo intramielínico, que morfológicamente pode ser observado como degeneração esponjosa ou status spongiosus (SUMMERS et al. 1995).

A ocorrência de surtos de seneciose em ovinos não é comum, mas já foi descrita no Rio Grande do Sul por Ilha et al (2001).





### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

- Caracterizar as alterações histológicas e ultra estruturais e os aspectos toxicológicos da intoxicação por sementes e/ou polpa de uvaia em ovinos.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o potencial tóxico da polpa e/ou sementes de uvaia, bem como determinar as doses mínimas capazes de intoxicar os ovinos.
- Avaliar a patogenia das lesões encontradas na microscopia eletrônica de varredura e transmissão do SNC de ovinos intoxicados por *E. uvalha*
- Realizar levantamento de doenças do sistema nervoso central de ovinos, registrados nos arquivos do Laboratório de Patologia Animal CAV-UDESC.

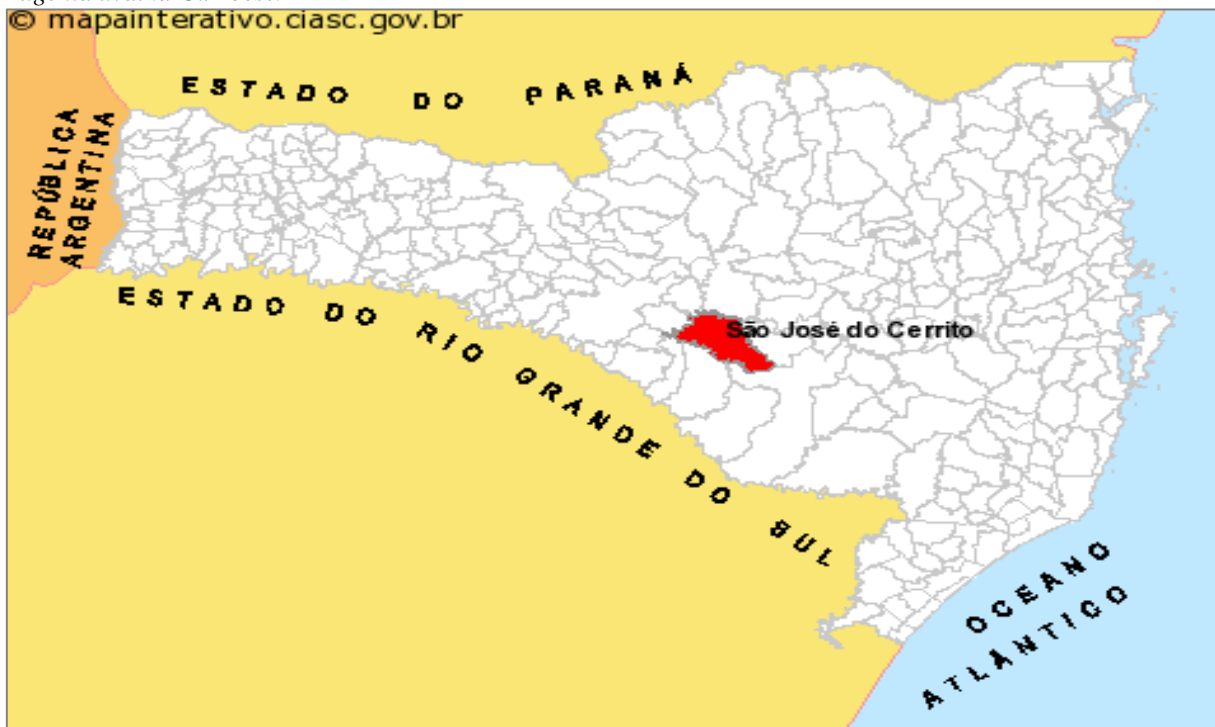


## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 REPRODUÇÃO EXPERIMENTAL

Para experimentação frutos maduros de *E. uvalha* caídos ao chão foram coletados nos meses de janeiro e fevereiro de 2015, no município de São José do Cerrito (Figura 1). Estes, foram armazenados por até 48 horas em câmara fria após cada coleta. Antes do fornecimento aos animais, foi realizada pesagem diária dos frutos, separação em polpa, sementes e fruto inteiro e administrados de forma triturada por meio de sondagem orogástrica.

Figura 1. Mapa de Santa Catarina. Em destaque, o município de São José do Cerrito, local de coleta dos frutos de *Eugenia uvalha* Cambess.



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

Três ovinos (Ovinos 1, 2 e 3) receberam a polpa de uvaia triturada correspondente à 80 g/kg, 40g/kg e 20 g/kg do fruto inteiro durante dez dias. O Ovino 4 recebeu sementes trituradas

na dose diária de 1kg, suspensa em 1litro de água, correspondente a 80g/kg do fruto inteiro, durante dez dias. Os Ovinos 5 e 6 receberam os frutos inteiros de uvaia no cocho, nas doses de 80g/kg e 40g/kg diárias por três e cinco dias, respectivamente, e o Ovino 7 recebeu o fruto inteiro triturado na dose diária de 80g/kg, por cinco dias, conforme delineamento experimental demonstrado na Tabela 1.

Um ovino (Ovino 8) utilizado em experimento anterior (EMMERICH et al., 2014), com dose diária de 68g/kg de fruto inteiro, continuou apresentando sequelas da intoxicação como convulsões e opistótonos esporádicos e foi eutanasiado 1095 dias após a ingestão dos frutos para avaliação de alterações neurológicas de natureza crônica. A eutanásia foi realizada conforme Resolução CFMV nº1000/2012, de 11 de maio de 2012 e este projeto de pesquisa foi aprovado no comitê de ética de experimentação animal da Universidade do Estado de Santa Catarina (CETEA/UEDESC) sob o protocolo número 1.22.13.

Tabela 1. Delineamento experimental com frutos de *Eugenia uvalha* Cambess em ovinos

<b>Identificação</b>	<b>Peso Vivo</b>	<b>Parte do fruto g/kg diários</b>	<b>Número de administrações</b>
<b>Ovino 1</b>	46,5	Polpa <b>80</b>	10
<b>Ovino 2</b>	51,5	Polpa <b>40</b>	10
<b>Ovino 3</b>	53,5	Polpa <b>20</b>	10
<b>Ovino 4</b>	68,5	Semente triturada <b>80</b>	10
<b>Ovino 5</b>	60,5	Fruto Inteiro <b>80</b>	3
<b>Ovino 6</b>	35	Fruto Inteiro <b>40</b>	5
<b>Ovino 7</b>	50	Fruto inteiro triturado <b>80</b>	5

Os ovinos em experimentação foram avaliados diariamente por meio de exame clínico, que consistia em observação da coordenação motora, modificações de comportamento, coloração das mucosas, temperatura corporal, movimentos ruminiais, frequências cardíaca e respiratória e observação de mudanças de apetite.

Coletas de sangue foram realizadas antes do experimento e após o início da manifestação dos sinais clínicos dos animais que adoeceram, para avaliação dos níveis séricos de Aspartato Aminotransferase (AST), creatinina e fosfatase alcalina (FA) e índice glicêmico utilizando glicosímetro portátil (Accu-Chek®).

Os animais que morreram durante o experimento foram necropsiados para análise de alterações macro e microscópicas.

## 4.2 CARACTERIZAÇÃO DAS ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS E ULTRAESTRUTURAIS

### 4.2.1 Histopatologia

Para análise histológica das lesões, foram coletados fragmentos das vísceras da cavidades abdominal e torácica, fixadas em formol tamponado a 10%, incluídos em parafina, cortados com 5µm de espessura e corados pelo método de hematoxilina-eosina (HE), descrito por Prophet et al (1992).

O sistema nervoso central foi fixado e seccionado transversalmente e identificado nas seguintes localizações anatômicas: córtex (frontal, parietal, temporal e occipital), núcleos da base, tálamo, hipocampo, mesencéfalo na altura dos colículos rostrais, ponte, cerebelo, óbex e medula oblonga.

### 4.2.2 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Fragmentos de regiões do córtex foram coletados em formol 10% e enviados ao Laboratório de Biomateriais da Universidade do Estado de Santa Catarina - UDESC, Joinville, SC. Estes foram desidratados em soluções alcoólicas crescentes, diafanizados em xilol e mantidos novamente em álcool 100% por mais 24 horas. Após este período, os fragmentos foram colocados em solução de nitrogênio líquido para possibilitar a fratura do material a ser analisado.

As amostras foram acopladas em um disco porta amostras em liga de alumínio com superfície lisa, fixadas com ajuda de uma fita de carbono dupla face e submetidas a um processo de metalização por pulverização catódica, com deposição de um filme de ouro com espessura

de 30nm na superfície amostral. Após este processo, as amostras foram observadas em microscópio de varredura, por meio do método de feixe com elétrons secundários (SE) e retro-espelhos (BSE), com distância de trabalho entre 15 e 10mm e tensão de aceleração dos elétrons de 20 kV.

#### **4.2.3 Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)**

Para estudo ultra-estrutural, fragmentos de córtex cerebral, tálamo, hipotálamo e cerebelo foram fixados em solução de glutaraldeído a 2% e enviadas ao Laboratório Regional de Diagnóstico (LRD), da Universidade Federal de Pelotas - UFPel, Pelotas, RS.

No laboratório, as amostras foram retiradas da solução fixadora e colocadas em solução tampão de cacodilato de sódio. Posteriormente, foi adicionado tetróxido de ósmio 1% à solução e mantido em geladeira por duas horas. Após a impregnação ósmica, as amostras foram submetidas a duas lavagens com água tridestilada e desidratadas em uma série crescente de etanóis e acetona e incluídas em Epon 812. Após o embloque, foram realizados diversos cortes semifinos, corados por azul de metileno e analisados em microscopia de luz.

As áreas onde foram observadas alterações (neurônios levemente vacuolizados, astrócitos de Alzheimer tipo 2 e edema perivascular) foram selecionadas, identificadas nos blocos e reclinadas em cortes ultrafinos. Os cortes foram contrastados por acetato de uranila e citrato de chumbo e observados em microscópio eletrônico de transmissão.

Com base nas metodologias utilizadas, foram realizadas análises morfológicas descritivas das amostras das vísceras e das diferentes partes do sistema nervoso central.

### **4.3 ESTUDO RETROSPECTIVO**

Levantamento de surtos de doenças neurológicas em ovinos foi realizado junto aos arquivos do Laboratório de Patologia Animal CAV-UDESC no período de 1986 a 2016, classificados quanto aos agentes etiológicos e descritos em tabela.

## 5 RESULTADOS

Os Ovinos 1, 2, 3 e 4 não manifestaram alterações clínicas indicativas de distúrbios neurológicos. O Ovino 5 que consumiu a fruta inteira *in natura* apresentou mudança de comportamento no terceiro dia de experimento, caracterizada por inquietude e desconforto na baia. Após 5 horas o quadro evoluiu para apatia, alterações de postura, incoordenação motora, sialorréia e leve ranger de dentes, evoluindo para convulsões tônico-clônicas, rotação de globo ocular, sialorréia excessiva e inconsciência. Após 18 horas do início dos sinais, o animal morreu (Figura 2)

Figura 2. Intoxicação experimental por *E. uvalha*. Ovino 5, apresentando alteração de postura. A: Membros anteriores apoiados sobre os cotovelos. B: Decúbito lateral após algumas horas do início dos sinais clínicos.



Fonte: Autoria própria

O Ovino 6 consumiu os frutos inteiros *in natura* durante um período de cinco dias, totalizando 7 kg de uvaia. No quarto dia, apresentou hiporrexia e apatia moderada, com leve incoordenação dos membros durante a marcha. No entanto, nos dias seguintes teve melhora do quadro clínico.

O Ovino 7 no terceiro dia de experimento apresentou apatia leve, perda de apetite, permanecendo em estação ou em decúbito, com a mandíbula apoiada ao chão (Figura 3). Após três horas, evoluiu para respiração ofegante, incoordenação motora leve e ranger de dentes. O animal ficou sob monitoramento e voltou a normalidade no dia seguinte.

Figura 3. Intoxicação experimental por *E. uvalha*. A e B: Ovino 7. A: ovino com face voltada para o chão. O animal permanecia por várias horas nesta posição, em sinal de apatia. B: Decúbito ventral com apoio da mandíbula sobre o chão.



Fonte: A autoria própria

Não foram observadas alterações hematológicas dignas de nota. A análise dos índices glicêmicos foi idêntica ao período anterior à experimentação.

Após a administração dos frutos, os animais foram mantidos sob observação constante e não apresentaram sinais clínicos que indicassem sequelas de lesão neurológica. Os resultados da experimentação encontram-se expressos na tabela 3.

Tabela 2. Quadro clínico da intoxicação experimental por frutos de *Eugenia uvalha* Cambess em ovinos

Animal	Dose Diária (g/Kg)	Número de dias de ingestão	Sinais clínicos	Início dos Sinais Clínicos após início da Ingestão	Evolução do quadro clínico
<b>Ovino 1 Polpa</b>	80	10 dias	Não apresentou	-	-
<b>Ovino 2 Polpa</b>	40	10 dias	Não apresentou	-	-
<b>Ovino 3 Polpa</b>	20	10 dias	Não apresentou	-	-
<b>Ovino 4 Semente</b>	80	10 dias	Não apresentou	-	-
<b>Ovino 5 Fruto inteiro</b>	80	3 dias	Apatia, convulsões tônico-clônicas	3 dias	Morte após 18 horas
<b>Ovino 6 Fruto inteiro</b>	40	5 dias	Apatia, incoordenação motora leve	4 dias	Recuperação Total
<b>Ovino 7 Fruto triturado</b>	80	5 dias	Apatia, incoordenação motora leve e ranger de dentes	3 dias	Recuperação Total

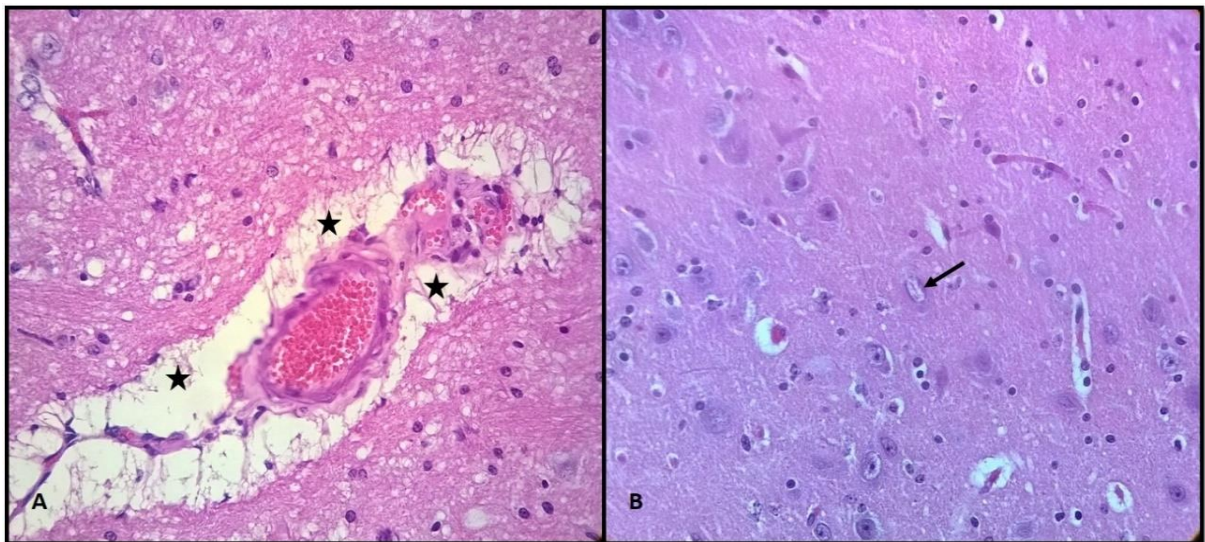
Na análise histológica de todas as vísceras, não foram observadas alterações dignas de nota. No entanto, alterações brandas foram observadas no SNC do Ovino 5 e do Ovino 8 como hemorragias e edema perivasculares leves, vacuolização fina do neurópilo da substância branca,



principalmente na região do cerebelo e córtex occipital, tumefação de neurônios de Purkinje e neurônios dos giros hipocâmpais e congestão e edema dos vasos do córtex (Figura 4A).

Astrócitos tumefeitos com cromatina dispersa, as vezes formando grupos de dois ou mais foram visualizados no córtex cerebral, no diencéfalo (tálamos) e no mesencéfalo (colículos) (Figura 4B).

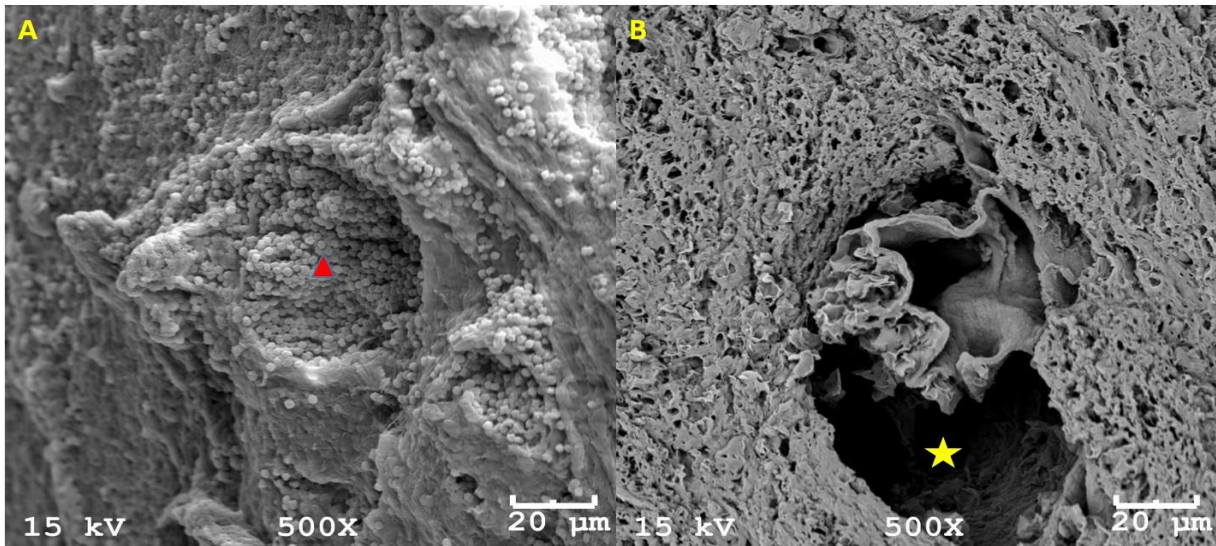
Figura 4. Histopatologia do sistema nervoso central de ovino intoxicado por *Eugenia uvalha* Cambess. A: Distensão do espaço perivascular devido ao acúmulo de líquido (estrelas), Aumento de 40x. B: Região do Tálamo apresentando astrócito (seta) tumefeito. H.E., Aumento de 40x



Fonte: Autoria Própria

As áreas onde observaram-se estas lesões foram identificadas nos blocos de resina, realizados cortes semifinos e corados por azul de metileno. Nesta etapa foram escolhidos os locais onde haviam os astrócitos vesiculares e áreas próximas a vasos para visualização em microscopia eletrônica de transmissão. As áreas de hemorragia foram observadas também em microscopia de varredura (Figura 5).

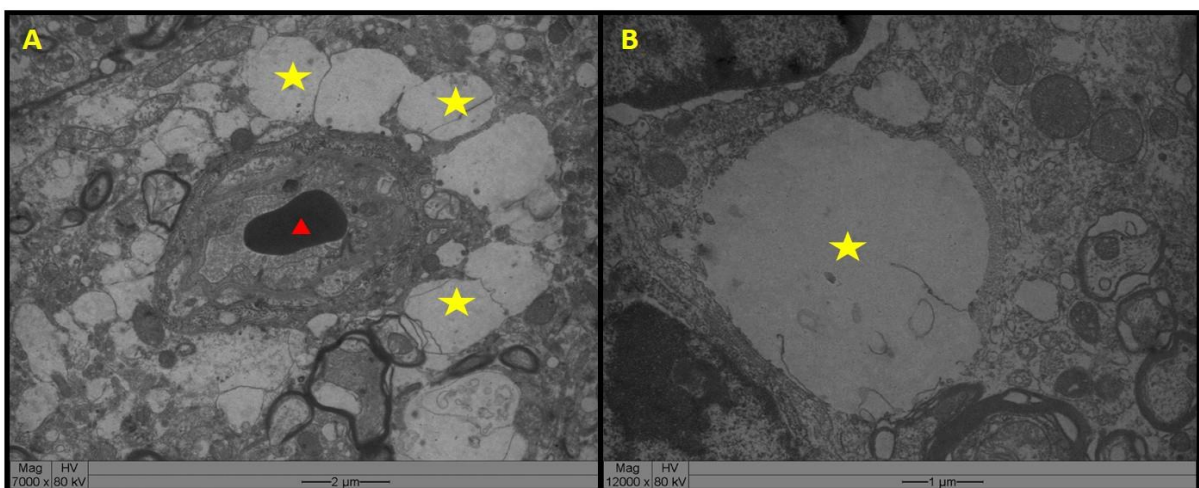
Figura 5. Fotomicrografia Eletrônica de Varredura do Sistema Nervoso de ovino intoxicado com *Eugenia uvalha* Cambess. A: Vaso sanguíneo contendo inúmeras hemácias (triângulo), observadas também no espaço perivascular (hemorragia). B: Aumento do espaço de Virchow-Robin (estrela)



Fonte: Professor Nelson Camargo – UDESC- CCT

As principais alterações caracterizaram-se por processos tumefeitos de astrócitos, como formações de vesículas distendidas no citoplasma, tumefação e ausência de estruturas que compõe o citoesqueleto (neurotúbulos e neurofilamentos) de axônios, principalmente de neurônios próximos a vasos e formação de vesículas distendidas na parede de vasos (Figura 6).

Figura 6. Fotomicrografia Eletrônica de Transmissão do Sistema Nervoso de ovino intoxicado com *Eugenia uvalha* Cambess. A: Vaso sanguíneo contendo hemácia central (triângulo), apresentando dilatações ao redor da parede do vaso, características de edema (estrelas).



Fonte: Mauro Soares, LRD, UFPeL.

Durante todo o período de atuação do Laboratório de Patologia Animal CAV-UDESC, foram diagnosticados 973 casos de necropsias e/ou biopsias de ovinos. Destes, 131 casos eram de animais que apresentaram distúrbios de natureza neurológica, conforme se observa na tabela abaixo.

Tabela 3. Resultados obtidos por meio de levantamento de arquivos do Laboratório de Patologia Animal – CAV/UDESC sobre doenças do sistema nervoso central de ovinos no período de 1986 a 2016

<b>DISTÚRBIO NEUROLÓGICO</b>	<b>NÚMERO DE CASOS</b>
<b><i>Metabólico</i></b>	
Ataxia Enzoótica	1
Polioencefalomalácia	1
<b><i>Bacteriano</i></b>	
Listeriose	57
Tétano	16
Meningoencefalites supurativas de etiologias diversas	12
<b><i>Parasitário</i></b>	
Toxoplasmose	3
<b><i>Viral ou Priônico</i></b>	
Encefalite por <i>Lentivírus</i>	1
Encefalite por <i>Scrapie</i>	2
Encefalite por <i>Lopping ill</i>	2
Encefalites mononucleares não específicas	7
<b><i>Agente tóxico</i></b>	
Intoxicação por Closantel	6
Intoxicação por Organofosforados	2
Intoxicação por <i>Erytroxylum deciduum</i>	9
Intoxicação por <i>Eugenia uvalha</i>	12
<b>Total Geral</b>	<b>131</b>

Pode-se observar que apesar das causas infecciosas serem as maiores responsáveis por distúrbios neurológicos em ovinos, intoxicações por plantas foram diagnosticadas com frequência, com destaque para a intoxicação por *E. uvalha* e intoxicação por *E. deciduum*. Já os casos de natureza infecciosa se referem em sua maioria a infecções por *Listeria monocytogenes*, seguidos de *Clostridium tetani*.



## 6 DISCUSSÃO

Neste trabalho, o fruto foi administrado de forma fracionada em polpa, sementes e fruto inteiro e pode-se observar que os animais que ingeriram somente a polpa da fruta não desenvolveram sinais clínicos. O mesmo ocorreu com o Ovino 4, que ingeriu sementes trituradas de uvaia.

Sabe-se que o fruto inteiro é tóxico para esta espécie, porém esta constatação levanta algumas hipóteses: que o princípio ativo possa estar presente nas duas partes da fruta, sendo tóxico quando as duas partes estão associadas, ou ainda, que só produza alterações clínicas quando em grande quantidade. É de conhecimento popular o consumo de frutos *E. uvalha* por humanos, na forma *in natura* ou sucos. No entanto, na literatura não há citação de sua toxicidade para a espécie. Isto pode ser explicado pelo fato de ovinos consumirem grandes da fruta, diariamente.

Quanto a ingestão dos frutos, o Ovino 5 desenvolveu sinais nervosos semelhantes aos descritos em experimento prévio mesmo tendo consumido uma dose total menor, já que no experimento anterior a maior dose foi de (82g/kg) por cinco dias (EMMERICH et al., 2014). Este achado sugere que possa haver variação na toxicidade dos frutos de uvaia em diferentes intervalos de frutificação, embora seja importante considerar que possa haver variação individual no processo fisiológico de detoxificação dos frutos.

Deve-se levar em consideração que muitas enfermidades podem apresentar quadro clínico neurológico em ovinos em parte semelhante ao produzido por *E. uvalha*. Na análise retrospectiva das doenças neurológicas diagnosticadas no Laboratório de Patologia Animal CAV-UDESC, pôde-se observar que os casos infecciosos se referem em sua maioria a infecções por *Listeria monocytogenes*, seguidos de *Clostridium tetani*, uma vez que ambos bacilos são oportunistas com distribuição cosmopolita e podem ser encontrados no solo, contaminando as pastagens. Para diagnóstico diferencial deve-se levar em consideração dados epidemiológicos, sinais clínicos e principalmente lesões macro e microscópicas, sendo que estas não ocorrem na intoxicação por *Eugenia uvalha*.

Quanto aos sinais clínicos, os ovinos intoxicados experimentalmente por uvaia apresentaram sinais neurológicos semelhantes aos descritos na intoxicação espontânea (EMMERICH et al., 2014). Deve-se levar em consideração que muitas enfermidades podem

apresentar quadro clínico neurológico em ovinos, como a intoxicação por *Senecio* spp e/ou toxemia da prenhez, que são muitas vezes associadas a encefalopatia hepática. Os sinais predominantes destas enfermidades são caracterizados por alterações de comportamento, como agressividade mas podem haver depressão e apatia (SANTOS et al., 2008). Apesar do quadro clínico se assemelhar neste aspecto à intoxicação por uvaia, as lesões encontradas na necropsia permitem diferenciação. Os achados da intoxicação por *Senecio* spp incluem lesões hepáticas, como fígado amarelado, firme ou aumentado, em função da fibrose causada pelos alcaloides pirrolizidínicos (MÉNDEZ, 1993; TOKARNIA et al., 2012), da mesma forma, a toxemia da prenhez é marcada pela degeneração gordurosa dos hepatócitos (SCHILD, 2007a).

As alterações de comportamento como apatia e depressão observadas neste trabalho, são descritas nos estágios iniciais da raiva em ovinos (GUEDES, et al., 2007), na cenurose (ACHENEF et al., 1999), na polioncéfalomalácia (LIMA et al., 2005), e em enfermidades tóxicas, como na intoxicação por *Ipomoea* spp (BARBOSA et al., 2006; DANTAS et al., 2007; ARMIÉN et al., 2007, ARMIÉN et al., 2011), *Sida carpinifolia* (SEITZ et al., 2005) e *Erythroxylum* spp (COLODEL, et al., 2004; BORELLI et al., 2011). Estes sinais porém, não são considerados patognomônicos de quaisquer enfermidades.

A sialorréia e o ranger de dentes podem estar associados a perda de controle neural das glândulas salivares e musculatura facial e foram observados em momentos anteriores às convulsões dos animais deste experimento, semelhante ao que ocorre na intoxicação por “cocão” descrita por Borelli et al., (2011).

Os sinais clínicos mais marcados na intoxicação por uvaia foram as convulsões, observadas no Ovino 5, semelhante aos descritos nos casos naturais (EMMERICH et al., 2014).

Outras enfermidades podem apresentar convulsões, como na intoxicação por *Halimium brasiliense* (RIET-CORREA, SCHILD e FERNANDES, 1998; RIET-CORREA et al., 2007) e na intoxicação por plantas do gênero *Erythroxylum* (COLODEL, et al., 2004; BORELLI et al., 2011). Porém, estas enfermidades diferem da anterior por apresentar curso crônico (TOKARNIA et al., 2012), enquanto na intoxicação por uvaia os animais morrem rapidamente.

Na necropsia dos dois ovinos da intoxicação experimental não foram observadas alterações macroscópicas, semelhante aos casos naturais (EMMERICH et al., 2014).

Histologicamente, as alterações encontradas neste trabalho foram de intensidade leve e pouco significativas, como congestão, hemorragia e edema perivascular. Na análise ultraestrutural foi observada tumefação de citoplasma de astrócitos, denominados Alzheimer tipo II, caracterizada por formação de vesículas, bem como dilatação do espaço de virshow-robin, que segundo Summers et al., (1995) são lesões compatíveis com edema.

Astrócitos são células que participam da barreira hematoencefálica e fornecem suporte nutricional e estrutural para neurônios (BIGNANI, 1991). São responsáveis pela manutenção do tônus vascular, através da síntese e secreção de uma série de moléculas vasoativas (ROUACH et al., 2008). Alterações nestas células são indicadores confiáveis de lesão do sistema nervoso central (MALHOTRA et al. 1990), no entanto a literatura veterinária é pobre em informações sobre sua participação na patogênese de doenças naturais do SNC (MONTGOMERY, 1994).

No presente trabalho, as alterações embora leves, foram observadas predominantemente na região do córtex. O edema astrocitário no córtex cerebral é descrito em outras espécies como na citrulinemia bovina (HEALY et al. 1990), em bezerros consanguíneos da raça Sindhi (GUEDES et al., 2006), na intoxicação por *Senecio brasiliensis* em equinos (PILATTI e BARROS, 2008) e nas encefalopatias hepáticas (SUMMERS et al.1995). Em ovinos, esta alteração foi observada na intoxicação por *Tetrapteryx* spp por Riet-Correa, et al. (2005).

Segundo Mendez (1993), este tipo de edema pode produzir alterações microscópicas semelhantes a microcavitações, como a espongiose observada na substância branca ou no limite entre esta e a substância cinzenta em casos de encefalopatia hepática, embora não tenha sido observado nos casos naturais ou experimentais da intoxicação por uvaia.

Como diagnóstico diferencial, das plantas que causam distúrbios neurológicos o *Erythroxylum*, produz sinais clínicos bastante semelhantes e não produz alterações macroscópicas da mesma forma que na intoxicação por uvaia.

Esta planta ocorre nas mesmas regiões em que são encontradas as uvaieiras e os ovinos as consomem de forma ávida, portanto o diagnóstico da intoxicação por frutos de *Eugenia uvalha* Cambess deve ser realizado baseado não somente na ausência de alterações durante o exame de necropsia, mas também na investigação da epidemiologia da doença.





## 7 CONCLUSÕES

A ingestão do fruto inteiro in natura ou triturado produziu sinais clínicos neurológicos nas doses de 80g/kg em ovinos.

A intoxicação por frutos de uvaia em ovinos produz lesões microscópicas brandas no sistema nervoso central, caracterizadas principalmente por congestão, hemorragia e edema perivascular

Na análise ultraestrutural do sistema nervoso de ovinos intoxicados por *E. uvalha* foram observadas tumefação e formação de vesículas no citoplasma de astrócitos, bem como dilatação dos espaços perivasculares.

A ingestão das partes separadas dos frutos de uvaia (sementes e polpa) não produzem sinais clínicos de intoxicação em ovinos com doses diárias de até 80g/kg proporcionais ao fruto inteiro.



## REFERÊNCIAS

- ACHENEF, M.; MARKOS, T.; FESEHA, G.; HILBERT, A.; TEMBELY, S. *Coenurus cerebralis* infection in Ethiopian Highland sheep: Incidence and observations on pathogenesis and clinical signs. **Tropical Animal Health and Production**, v.31, n.1, p.15-24, 1999.
- ARMIÉN, A. G.; TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO P. V. e FRESE, K. Spontaneous and experimental glycoprotein storage disease of goats induced by *Ipomoea carnea subsp fistulosa* (Convolvulaceae). **Veterinary Pathology**, v. 44, n. 2, p. 170–184, 2007.
- ARMIÉN, A. G.; TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P. V.; BARBOSA, J. D. e FRESE, K. Clinical and morphologic changes in ewes and fetuses poisoned by *Ipomoea cárnea* subspecies *fistulosa* (Convolvulaceae). **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 23, n.2, p. 221-232, 2011.
- BARBOSA, R. C.; RIET-CORREA, F., MEDEIROS, R. M. T.; LIMA, E. F.; BARROS, S. S., GIMENO, E. J.; MOLYNEUX, R. J. e GARDNER, D. R. Intoxication by *Ipomoea sericophylla* and *Ipomoea riedelii* in goats in the state of Paraíba, Northeastern Brazil. **Toxicon**, v. 47, n.4, p. 371-379, 2006.
- BARBOSA, J.D., OLIVEIRA, C.M.C., DUARTE, M.D., PEIXOTO, P.V., TOKARNIA, C.H. Intoxicações experimental e natural por *Ipomoea asarifolia* (Convolvulaceae) em búfalos e outros ruminantes. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v.25, n.4, 2005.
- BARROS C.S.L., DRIEMEIER D., DUTRA I.S. & LEMOS R.A.A. **Doenças do sistema nervoso de bovinos no Brasil**. Montes Claros: Agnes. 207p, 2006.
- BARROS C.S.L., LEMOS R.A.A. & CAVALLERO J.C.M. **Manual de Procedimentos para Diagnóstico Histológico Diferencial da Encefalopatia Espongiforme dos Bovinos (BSE)**. Lemos Editorial, Rio de Janeiro. 56p, 2001.
- BARROS R. R.; TEIXEIRA F. R.; OLIVEIRA F. N.; RISSI D. R.; RECH R. R. e BARROS C.S.L.. Poisoning in sheep from the ingestion of fruits *Erythroxylum argentinum*. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 46, n. 4, p.173-175, 2004.
- BERNARDI, A. P.; BERNARDI, P. T.; BONAZZA, M.; BORTOLUZZI, R. L. C. e MANTOVANI, A. Mirtáceas arbóreo-arbustivas na Flora Ilustrada Catarinense. In: CONGRESSO DE ECOLOGIA DO BRASIL, 9, 2009, São Lourenço, MG, **Anais de Congresso, CD-ROM...**, São Lourenço, UFMG, 2009.
- BIGNAMI A. **Discussions in Neuroscience**. Vol. 8. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, p. 1-45, 1991.

BORELLI, V.; LENTZ, D.; VERONEZI, L. O.; SILVA, T. C. E.; KAUFER, L., TRAVERSO, S. D. e GAVA, A. Intoxicação espontânea e experimental por folhas e frutos de *Erythroxylum deciduum* (cocão) em ovinos no Estado de Santa Catarina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 31, n.3, p. 213-218, 2011.

BRASIL. Manual de Legislação: programas nacionais de saúde animal do Brasil. **Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Departamento de Saúde Animal – MAPA/DAS/DSA**. Brasília, 2009.

BUZZI, M.S., HELAYEL, M.J.S.A., MORON, S.E. Análise comparativa dos níveis de glicose pelo método glicosímetro portátil e pelo método enzimático para a dosagem da glicemia em vertebrados. In: 9º Seminário de Iniciação Científica, Universidade Federal do Tocantins, UFT. 2013.

CARLTON & MCGAVIN M.D. **Patologia Veterinária Especial de Thomson**. 2ed. ArtMed: Porto Alegre. 672p, 1990.

CHANDLER K, VOLK H. Seizures: Intracranial or extracranial disease? **In Practice** 30: 366-373. 2008

COELHO, A.C., FISS, L., HINNAH, F.L., ADRIEN, M.L., ASSIS-BRASIL, N., SCHILD, A.L. Cenurose em ovinos: Estudo retrospectivo da doença na área de influência do laboratório regional de diagnóstico, UFPeL de 2000 a 2012. In: 21º Congresso de Iniciação Científica, Universidade Federal de Pelotas, UFPEL. 2012.

COLODEL E. M.; SEITZ A. L.; SCHMITZ M.; BORBA M. R.; RAYMUNDO D. L. e DRIEMEIER D. Intoxicação por *Erythroxylum deciduum* em ovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.24, n. 3, p. 165-168, 2004.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA VETERINÁRIA. **Procedimentos e métodos de eutanásia são revistos pelo CFMV: 1000**. Brasília, 2012.

DE LAHUNTA A, GLASS EN. Seizures-Convulsions. In: DE LAHUNTA A, **Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology**, 3 ed. WB: Saunders, 457 – 468, 2008.

DRIEMEIER, D. Scrapie. In: RIET-CORREA, F., SCHILD, A. L., LEMOS, R. A. A; BORGES, J. R. J (Eds.). **Doenças de Ruminantes e Equídeos**. 3ed. vol. 1, Santa Maria: Pallotti, p. 475-484, 2007.

DRIEMEIER, D., COLODEL, E.M., GIMENO, E.J., BARROS, S.S. Lysosomal storage disease caused by *Sida Carpinifolia* poisoning in goats. **Veterinary Pathology**. 37: 153-159, 2000.

EMMERICH, T., BORELLI, CARDOSO, T.C., WISSER, C., WICPOLT, N.S., BIFFI, C.P., TRAVERSO, S.D., GAVA, A. Intoxicação espontânea e experimental por frutos de *Eugenia uvalha* Cambess. (Myrtaceae) em ovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.34, n.5, pp. 438-442. 2014.

FERNANDES R.E., REAL C.M. & FERNANDES J.C.T. "Scrapie" em ovinos no Rio Grande do Sul. **Arq. Fac. Vet. UFRGS**. 6: 139-143, 1978.

FERNANDES, C.G., RIET-CORREA, F. Raiva. In: RIET-CORREA, F., SCHILD, A. L., LEMOS, R. A. A; BORGES, J. R. J (Eds.). **Doenças de Ruminantes e Equídeos**. 3a. ed. vol. 1, Santa Maria: Pallotti, p. 184- 198, 2007.

FRANZON, R. Frutíferas Nativas do Sul do Brasil. In: II SIMPÓSIO NACIONAL DO MORANGO E I ENCONTRO DE PEQUENAS FRUTAS E FRUTAS NATIVAS DO MERCOSUL. **Palestras ...** Pelotas: Embrapa Clima Temperado. Documentos, n. 124, p.252-265, 2004.

FURLAN, F.H., LUCIOLI, J., VERONEZI, L.O., TRAVERSO, S.D., GAVA, A. Intoxicação experimental por *Sida Carpinifolia* (Malvaceae) em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira** 28(1): 57-62, 2008.

GEORGE L.W. Listeriosis, p.946-949. In: SMITH B.P. (Ed). **Large Animal Internal Medicine**. 3ed. St Louis: Mosby, 1735p., 2002.

GRECCO, F. B., ESTIMA-SILVA, P., MARCOLONGO-PEIREIRA, 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** v.32, n.9, p.912-916, 2012

GUEDES, K.M.R, SCHILD, A.L., RIET-CORREA,F., BARROS, S.S. SIMÕES, S.V.D. Degeneração esponjosa no sistema nervoso central de bezerros da raça Sindhi. **Pesquisa Veterinária Brasileira** 26(3):157-160, 2006.

GUEDES, K.M.R., RIET-CORREA,F., DANTAS, A.F.M., SIMÕES,S.V.D., NETO, E.G.M., NOBRE, V.M.T., MEDEIROS, R.M.T. Doenças do sistema nervoso central em caprinos e ovinos no semi-árido. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v.27, n.1 p.29-38, 2007.

HEALY P.J., HARPER P.A.W., DENNIS J.A. Bovine citullinaemia: a clinical, pathological, biochemical and genetic study. **Aust. Vet. J.** 67(6): 255-258. 1990.

IBGE. **Censo Agropecuário 2013**. Rio de Janeiro: IBGE, 2015. Disponível em: <<http://cidades.ibge.gov.br/santa-catarina>>.

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

INNES, J.R.M.; SAUNDERS, L.Z. Helminthic infections. In: INNES, J.R.M.; SAUNDERS, L.Z **Comparative neuropathology**. New York: Academic, Cap.13, p.531-569, 1962.

LEAL, J.S., CORREA, G.L.F., DALTO, A.G.C., BOOS, G.S., OLIVEIRA, E.C., BANDARRA, P.M., LOPES, R.F.F., DRIEMEIER, D. Utilização de biópsias da terceira pálpebra e mucosa retal em ovinos para diagnóstico de scrapie em uma propriedade da Região Sul do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira** 32(10): 990-994, 2012.

- LEMOS R.A.A. & NAKAZATO, L. Polioencefalomalacia, p. 547-553. In: RIET-CORREA, F., SCHILD A.L., MENDEZ M.C. & LEMOS R.A.A. (ed.) **Doenças de Ruminantes e Eqüinos**. 3ed. vol. 1, Santa Maria: Pallotti, p 658-670, 2007.
- LIMA E.F., RIET-CORREA F., CASTRO R.S., GOMES A.A.B. & LIMA F.S. Sinais clínicos, distribuição das lesões no sistema nervoso e epidemiologia da raiva em herbívoros na região Nordeste do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira** 25(4):250-264, 2005.
- LORENZI, HARRI. **Árvores brasileiras**: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil. 4 ed. Nova Odessa: Plantarum, v.1, p. 277. 2002.
- LORETTI, A.P., COLODEL, E.M., GIMENO, E.J., DRIEMEIER, D. Lysosomal storage disease in *Sida Carpinifolia* toxicosis: An induced mannosidosis in horses. **Equine Veterinary Journal** 35(5):434-438, 2003.
- MALHOTRA S.K., SHNITKA T.K. & ELBRINK J. Reactive astrocytes: a review. **Cytobios** 61:133-160, 1990.
- MARTINS, H. M., CARVALHO, N.M., RIBAS, N.L.K.S., DRIEMEIER, D., LEMOS, R.A.A., GUIMARAES, E.B. *Scrapie* e seu diagnóstico diferencial em ovinos no Mato Grosso do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira** v.32, n.12, p 1230-1238, 2012.
- MEDEIROS, R.M.T., BARBOSA, R.C., RIET-CORREA, F., LIMA, E.F., TABOSA, I.M., BARROS, S.S. GARDNER, D.R., MOLYNEUX, R.J. Tremorgenic syndrome in goats caused by *Ipomoea asarifolia* in Northeastern Brazil. **Toxicon** 41:933-935.
- MENDES, E.R.S., ZILIO, M.G., BALBINOT, M., SILVA, M.B., FURLAN, F.H. Polioencefalomalacia em ovino em Mato Grosso. **ENDIVET** 156 **Interbio** v.4 n.1 2010.
- MENDES, R. E., LUCIOLI, J., TRAVERSO, S. D., DRIEMEIR, D. ; PESCADOR, C. ; SOLACK, J. D. ; CORRER, M. ; GAVA, A. . *Scrapie* em ovinos - Relato de caso. . **Anais... XII ENAPAVE**, 2005, Belo Horizonte. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia. Belo Horizonte: Geovani Carlos Braga, 2005. v. 57. p. 12-12.
- MÉNDEZ M.C. Intoxicação por *Senecio* spp., p.43-57. In: RIET-CORREA F., MÉNDEZ M.C. & SCHILD A.L. (ed.) **Intoxicações por Plantas e Micotoxicoses em Animais Domésticos**. Editorial Agropecuaria Hemisferio Sur, Montevideo, 1993.
- MÉNDEZ M.C. & RIET-CORREA F. Intoxication by *Senecio tweedieii* in cattle in southern Brazil. **Veterinary Human Toxicology Journal**. 35(1):55, 1993.
- MOSCARDINI A.R.C., PALUDO G.R., PERECMANIS S., REIS JR. J.L., HEINEMANN M.B., ZAMBRANO M., ARAÚJO G.R.S., CUNHA P.H.J., FRANÇA R.O., RIBEIRO L., FERREIRA II R.F. & BORGES J.R.J. 2003. Doenças com sinais neurológicos em ovinos no DF e Entorno. **Anais... 11º Congresso Latinoamericano de Buiatria**, Salvador, p.19, 2003.
- MONTGOMERY D. L. Astrocytes: form, functions and roles in diseases. **Veterinary Pathology**. 31:145-167, 1994.

NASCIMENTO I.A., AFONSO J.A., TOKARNIA C.H., MENDONÇA C.L., COSTA N.A., SOUZA M.I., OLIVEIRA L.G.L., VIEIRA A.C.S. & PEREIRA A.L.L. 2003. Polioencefalomalácia em ovinos. **Anais... 5º Congresso Pernambucano de Medicina Veterinária**, Recife, p.316.

OGLIARI, D.; EMMERICH, T. ; HEMCKMEIER, D. ; BORELLI, V. ; BIFFI, C. P. ; MOLOSI, F. ; TRAVERSO, S. . Doenças de Ovinos Diagnosticadas no Laboratório de Patologia Animal CAV/UEDESC no Período Julho /2012 a Julho/2014. **Anais... VIII ENCONTRO NACIONAL DE DIAGNÓSTICO VETERINÁRIO - Colégio Brasileiro de Patologia Animal - CBPA**, Cuiabá , 2014.

OIE 2011. **Animal Health Information**. Disponível em: <http://www.oie.int>

OLIVEIRA, R. N.; DIAS, I. J. M. e CÂMARA, C. A. G. Estudo comparativo do óleo essencial de *Eugenia punicifolia* (HBK) DC. de diferentes localidades de Pernambuco. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.15, n. 1, p. 39-43, Jan/Mar, 2005.

PEREIRA E.A.M. Encefalopatia Espongiforme Bovina. **Anais... Congresso Panamericano de Ciências Veterinárias**, Campo Grande, MS, 1996.

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** v.33, n. 6, p. 752-758, 2013.

PESSOA, C. R. M.; RIET-CORREA, F.; MEDEIROS, R. M. T.; SIMÕES, S. V. D. e RAPINI, A. Poisoning by *Marsdenia hilariana* and *Marsdenia megalantha* (Apocynaceae) in ruminants. **Toxicon**, v. 58, p. 610-613, 2011.

PILATI, C. BARROS, C.S.L. Intoxicação experimental por *Senecio brasiliensis* (Asteraceae) em eqüinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira** , v.27, n.7, pp. 287-296, 2007.

PIERRE, E.J., REIS, A.A., BONEZZI,C.A., ALMEIDA, E.J., LEITE FILHO, J.B.A. **Primeira ocorrência de scrapie em ovinos da raça Dorper no Estado do Paraná e no Brasil**. Agencia de Defesa Agropecuaria do Paraná – ADAPAR, 2010. Disponível em [http://www.adapar.pr.gov.br/arquivos/File/ATG/AIC/Banner\\_ENDESA\\_Pierre.pdf](http://www.adapar.pr.gov.br/arquivos/File/ATG/AIC/Banner_ENDESA_Pierre.pdf).

PROPHET, E. B.; MILLS, B.; ARRINGTON, J. B. e SOBIN, L. H. **Laboratory methods in histotechnology**. **Armed Forced Institute of Pathology**. American Registry of Pathology, Washington, 279p, 1992.

RADOSTITS, O. M., GAY, C. C., BLOOD, D. C. & HINCHCLIFF, K. W. **Clínica Veterinária: um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e eqüinos**. 9 ed. Guanabara Koogan 1881p. 2002.

RIBEIRO, L.A.O., RODRIGUES, N.C., FALLAVENA, L.C.B., OLIVEIRA, S.J., BRITO, M.A. Listeriose em Rebanho de ovinos leiteiros na região serrana do Rio Grande do Sul: relato de caso. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.58, n.3, p.316-319, 2006.

RIET-CORREA F. Coenurose, p.634-637. In: RIET-CORREA, F.; SCHILD, A.L.; LEMOS, R.A.A. & BORGES, J.R.J. (Ed.). **Doenças de Ruminantes e Equídeos**, v.1, Pallotti, Santa Maria, 2007.

RIET-CORREA F., MÉNDEZ M. C. & SCHILD A.L. 1993. **Intoxicações por plantas e micotoxícoses em animais domésticos**. Editorial Hemisfério Sur, Montevideo. 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**. (21): 38-42. 2001.

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

RIET-CORREA, F., SILVA, D. M.; OLIVEIRA, O. F.; SIMÕES, S. V. D.; MEDEIROS, R. M. T. e NOBREGA, R. S. Intoxicação por *Marsdenia* spp (mata-calado) em ruminantes. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 24 (suplemento), p. 50-51, 2004.

RIET-CORREA G., TERRA F.F., SCHILD A.L. RIET-CORREA F. & BARROS S.S. Intoxicação experimental por *Tetrapteryx multiglandulosa* (Malpighiaceae) em ovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. 25(2):91-96, 2005.

RIET-CORREA, F., SCHILD.A.L., FERNANDES, C.G. Enfermidades do Sistema Nervoso dos Ruminantes no Sul do Rio Grande do Sul. **Ciência Rural** vol.28 no.2, 1998

RISSI D.R., KOMMERS G.D., MARCOLONGO-PEREIRA C., SCHILD A.L. & BARROS, C.S.L. Meningoencefalite por *Listeria monocytogenes* em ovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira** 30(1):51-56, 2010.

RISSI D.R., PIEREZAN F., OLIVEIRA FILHO J.C., FIGHERA R.A., IRIGOYEN L.F., KOMMERS D. & BARROS C.S.L. Doenças de ovinos da região Central do Rio Grande do Sul: 361 casos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. 30(1):21-28, 2010.

RISSI D.R.; RECH R.R.; PIEREZAN F.; GABRIEL A.L.; TROST M.E.; BARROS, C.L.S. Cenurose em ovinos no sul do Brasil: 16 casos. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 38, n. 4, p. 1044-1049, 2008.

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**. 27 (7): 261-268, 2007.

ROUACH, N., KOULAKOFF A., ABUDARA V., WILLECKE K., GIAUME C., Astroglial metabolic networks sustain hippocampal synaptic transmission. **Science**, v.5, n.322, p.1551-5, 2008.

SANT'ANA F.J.F., RISSI D.R., LUCENA R.B., LEMOS R.A.A., NOGUEIRA A.P.A., BARROS C.S.L. Polioencefalomalacia em bovinos: epidemiologia, sinais clínicos e distribuição das lesões no encéfalo. **Pesquisa Veterinária Brasileira** 29(7):487-497, 2009.



- SANTOS, C.R, MORI, E., LEÃO, D.A., MAIORKA, P.C. Genotipagem de polimorfismos no gene prnp em ovinos da raça Santa Inês no Estado de São Paulo. **Pesquisa Veterinária Brasileira** v.32 n.3, 2012.
- 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 eqüinos no Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira** 28:1-14, 2008.
- SAVARIS, T., WICPOLT, N.S., HEMCKMEIER, D., WISSER, C.S., CARDOSO, T.C., MELO, F.D., GAVA, A. Surto de Listeriose em ovinos no estado de Santa Catarina. **Anais... VIII ENCONTRO NACIONAL DE DIAGNÓSTICO VETERINÁRIO - Colégio Brasileiro de Patologia Animal - CBPA, Cuiabá**, 2014.
- SCALON, S. P. Q.; DELL'OLIO, P. e FORNASIER, J. L. Temperatura e embalagens na conservação pós-colheita de *Eugenia uvalha* Cambess – Mirtaceae. **Ciência Rural**, v.34, n.6, p.1965-1968, Nov/Dez, 2004.
- SCHILD A.L. Cetose, p.281-286. In: RIET-CORREA F., SCHILD A.L., LEMOS R.A.A. & BORGES J.R. (Eds), **Doenças de Ruminantes e Eqüídeos**. Vol.1. Equali, Campo Grande, MS. 722p. 2007a.
- SCHILD A.L. Listeriose, p.352-357. In: RIET-CORREA F., SCHILD A.L., LEMOS R.A.A. & BORGES J.R. (Eds), **Doenças de Ruminantes e Eqüídeos**. Vol.1. Equali, Campo Grande, MS. 722p. 2007b.
- SEITZ, A.L., COLODEL, E.M., BARROS, S.S., DRIEMEIER, D. Intoxicação experimental por *Sida Carpinifolia* (Malvaceae) em ovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. 25(1): 15-20. 2005.
- SILVA, D.M., RIET-CORREA, F., MEDEIROS, R.M.T., OLIVEIRA, O.F. Plantas tóxicas para ruminantes no Seridó Ocidental e Oriental do Rio Grande do Norte. **Pesquisa Veterinária Brasileira** 26(4): 223-236, 2006
- SOUZA, A.P., GAVA, A., BELLATO, V., SARTOR, A.A., MOURA, A.B. Cenurose em ovino no Estado de Santa Catarina, Brasil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**. v. 17, supl. 1, p. 163-165, 2008.
- SOUZA, H. A.; GURGEL, R. L. S.; TEIXEIRA, G. A.; CAVALLARI, L. L.; RODRIGUES, H. C. A. e MENDONÇA, V. Adubação nitrogenada e fosfatada no desenvolvimento de mudas de uvaia. **Bioscience Journal**, Uberlândia, v. 25, n. 1, p. 99-103, Jan./Feb. 2009.
- SOULSBY, E.J.L. **Parasitologia y enfermedades parasitarias en los animales domésticos**. México: Iteramericana, 823p. 1987.
- SPINOSA H.S., GÓRNIAC S.L. & PALERMO-NETO J. **Toxicologia Aplicada à Medicina Veterinária**. Editora Manole, São Paulo. 942p.2008.
- SUMMERS B.A., CUMMINGS J.F. & LAHUNTA A. **Veterinary Neuropathology**. Mosby-Year Book, St Louis, p.136-139. 1995.

SUMMERS B.A., CUMMINGS J.F. & DE LAHUNTA A. 1995. Degenerative diseases of the central nervous system, p.208-214. In: Ibid. (Eds), **Veterinary Neuropathology**. Mosby, St Louis. 525p.

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**, Vol. 55, No. 6, 1982.

TOKARNIA, C. H.; BRITO, M. F.; BARBOSA, J. D.; PEIXOTO, P. V.; DÖBEREINER, J.; **Plantas Tóxicas do Brasil**. 2<sup>a</sup>. Ed. , Rio de Janeiro. 566.p. 2012.

TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J. e CANELLA C.F.C. Estudo experimental sobre a toxidez do “canudo” (*Ipomoea fistulosa* Mrt.) em ruminantes. **Arquivos do Instituto de Biologia Animal**, Rio de Janeiro, v.3, p. 59-71, 1960.

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

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** 31: 1011–1022. 2003.

WOOD J.L.N., LUND, L.J., DONE, S.H. Natural scrapie in goats: neuropathology. **Veterinary Record** 130: 25-27. 1992.