

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
ESCOLA DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL NOS TRÓPICOS

EDEMA CRÔNICO EM BOVINOS NO ESTADO DA BAHIA

ANA CAROLINE DA SILVA NÉTO SOUZA

Salvador - BA

2022



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
ESCOLA DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL NOS TRÓPICOS

EDEMA CRÔNICO EM BOVINOS NO ESTADO DA BAHIA

ANA CAROLINE DA SILVA NÉTO SOUZA

Médica Veterinária

Salvador - BA

2022

ANA CAROLINE DA SILVA NÉTO SOUZA

EDEMA CRÔNICO EM BOVINOS NO ESTADO DA BAHIA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciência Animal nos Trópicos da Universidade Federal da Bahia, como requisito final para a defesa do título de mestre em Ciência Animal nos Trópicos.

Área de Concentração: Saúde Animal

Orientador: Prof. Dr. Franklin Riet Correa Amaral

Coorientador: Prof. Dr. Tiago da Cunha Peixoto

Salvador - BA

2022

Souza, Ana Caroline da Silva Néto.

Edema crônico em bovinos no estado da Bahia / Ana Caroline da Silva Néto Souza. - 2022.
103 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Franklin Riet Correa Amaral.

Coorientador: Prof. Dr. Tiago da Cunha Peixoto.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal da Bahia, Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia, Salvador, 2022.

1. Medicina veterinária. 2. Patologia veterinária. 3. Bovinos - Doenças - Bahia. 4. Doença do peito inchado. I. Amaral, Franklin Riet Correa. II. Universidade Federal da Bahia. Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia. III. Título.

CDD - 636.20896098142

CDU - 636.2:591.2(813.8)



ATA 288 - REUNIÃO DE BANCA EXAMINADORA PARA DISCUSSÃO E JULGAMENTO DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO.

Aos vinte e dois dias do mês de agosto de dois mil e vinte e dois, às 16h00min, por meio de videoconferência, reuniu-se a banca examinadora composta pelos professores: Dr. Franklin Riet Correa Amaral (presidente), Dra. Maria Consuelo Caribé Ayres, Dr. Ricardo Barbosa de Lucena e o Dr. José Diomedes Barbosa Neto, com a finalidade de discutir, avaliar e julgar a dissertação intitulada: "Edema crônico em bovinos no estado da Bahia", de autoria da mestranda **Ana Caroline da Silva Neto Souza**, orientanda do professor Franklin Riet Correa Amaral. Após a apresentação do trabalho por parte da mestranda, foram feitos os questionamentos e comentários pelos examinadores e cumpridas as exigências regulamentares à defesa de dissertação. A mestranda fez a exposição oral de sua aula durante 40 minutos e em seguida foi arguido por todos os membros. A Banca Examinadora concluiu que a mestranda teve sua defesa pública de Dissertação de Mestrado **aprovada**. Contudo, tal aprovação e a diplomação estão condicionadas à entrega da versão final da dissertação e entrega do comprovante de envio do(s) artigo(s) científico(s) oriundo(s) da mesma. Tais documentos devem ser enviados a Coordenação do Programa no prazo de sessenta dias corridos a partir desta data. Após os sessenta dias, o não cumprimento dos prazos resultará na solicitação do desligamento do aluno junto ao NAREP. Nada mais havendo a ser tratado, foram encerrados os trabalhos, sendo a seguir lavrada a presente ata, que após lida e achada conforme, foi assinada pelo presidente da banca examinadora, em substituição às assinaturas dos demais membros, e pelo coordenador do programa. Salvador, 22 de agosto de 2022.

Dr. Franklin Riet Correa Amaral
Presidente da banca

Dr. Luís Fernando Pita Gondim
Coordenador

Ana Caroline da Silva Néto Souza
Mestranda

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

ANA CAROLINE DA SILVA NÉTO SOUZA - Nascida em 25 de julho de 1995, na cidade de Aracaju/Sergipe. Possui graduação em Medicina Veterinária pela Faculdade Pio Décimo (2017). Residência em Patologia Veterinária - Universidade Federal da Bahia (UFBA), pelo Programa Profissional em área de Saúde - MEC (2018-2020). Possui experiência em diagnóstico veterinário, patologia animal e patologia clínica dos animais domésticos e silvestres, com ênfase em citopatologia, histopatologia e diagnóstico *post mortem*.

“E o que me importa é não estar vencido,
Minha vida, meus mortos, meus caminhos tortos,
Meu sangue latino”.
(Ney Matogrosso)

Dedico essa dissertação à minha mãe Ana Teresa, por todo incentivo, confiança e coragem depositadas em mim.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida, saúde física e mental, fé, renovação da esperança e acalanto para conseguir finalizar este trabalho.

Agradeço à minha querida mãe, Ana Teresa, minha maior fonte de inspiração da vida e em toda minha trajetória profissional, ao apoio emocional, financeiro, persistência e por acreditar sempre no meu potencial. Obrigada pela troca de experiências, mesmo em áreas distintas, do meu mestrado e, por coincidência, o seu doutorado.

À minha irmã, Paulinha e meu pai Wagney, pelo apoio, preocupação e por estarem sempre à disposição para me ouvir e ajudar nas decisões.

Ao meu marido, Victor Boaventura, por todo carinho, incentivo, zelo nos dias estressantes, compreensão com as crises de ansiedade em meio a pandemia e de entender meus dias ausentes da nossa rotina para seguir com a pesquisa.

Ao meu orientador, Prof. Riet, pela confiança em mim, por aceitar ser sua orientada, mesmo não nos encontrando durante a pesquisa, devido a pandemia. Obrigada por todo conhecimento, contribuição, correções, sugestões, tomada de decisões e incentivo que passou, mesmo de forma virtual. Sou muito grata por ter tido o privilégio de ser orientada por um pesquisador de referência e autor de livros que eu tinha desde o início da graduação.

Ao meu coorientador, Prof. Tiago Peixoto, pela confiança e por acreditar que poderia abraçar esse estudo e ir em frente, que mesmo diante dos percalços e imprevistos pela pandemia, disse que conseguiria “desenrolar” e me deixou à vontade para tomar a frente e organizar tudo. Obrigada por toda contribuição!

Meus sinceros agradecimentos ao Prof. Pedro Pedroso (UNB), pela confiança, fotos cedidas, informações e material enviado para que eu pudesse prosseguir com a pesquisa.

Aos Professores Luciano Pimentel, José Carlos, do Setor de Patologia Veterinária, e Joselito Nunes, da Clínica de Grandes Animais da UFRB, por terem me passado histórico, fotos e informações dos animais atendidos e avaliados que acompanharam.

Aos professores do Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal da Bahia - UFBA, Alessandra Estrela, Paula e Eduardo, com os quais pude conviver diariamente, durante os anos da residência, e virtualmente, durante o período pandêmico, sempre agregando nas reuniões de grupo de estudo e na discussão dos

casos clínicos. Reforço meus agradecimentos ao Professor Eduardo, o qual autorizou para que pudesse realizar a revisão das fichas de necropsia e processamento do material, bem como corte e coloração das lâminas histológicas.

À Marcela, pelo incentivo, a amizade de sempre, compreensão e ajuda no corte histológicos e na tomada de decisões.

À equipe do CDP-UFBA pela autorização em buscar os antigos prontuários dos animais desse estudo que foram tratados lá, em especial Vitor Carvalho, que nos acompanhou nas visitas em alguma das fazendas e contribuiu com sua experiência a campo, deixando a viagem mais proveitosa e mais leve com seu senso de humor.

Ao grupo “Prezados” (Mucio, Laís, Antônio, Vanessinha e Professora Paula), muito grata por toda força, otimismo e determinação de vocês. Me impulsionaram a continuar buscando mais para enriquecer o trabalho. Sem a ajuda de vocês nas viagens, nos experimentos adicionais, na exsicata da planta e colaboração na lida com os produtores e visitas nas fazendas eu não teria conseguido. Muitíssimo obrigada!

À Débora Matias, médica veterinária que atendeu os animais do primeiro surto e cedeu fotos e informações sobre os casos. Aos Médicos Veterinários Habner, Eudo e todos os produtores que entraram em contato após divulgação do cartaz do projeto e passaram informações epidemiológicas valiosas para esse estudo.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciência Animal nos Trópicos (PPGCAT) e à FAPESB pelo apoio financeiro.

RESUMO

SOUZA, A.C.S. **Edema crônico em bovinos no estado da Bahia**. Salvador, 2022, 95p. Dissertação (Mestre em Ciência Animal nos Trópicos) - Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia - Universidade Federal da Bahia, 2022.

Há aproximadamente 20 anos, surtos de uma doença de etiologia desconhecida, que cursa com edema subcutâneo crônico, em especial, na região da cabeça, barbela, peito e membros torácicos têm sido observada em bovinos no Estado da Bahia, sobretudo, em fazendas próximas da região da Chapada Diamantina. A doença é sazonal (setembro a dezembro), tem evolução de 1 a 3 meses, morbidade entre 5 a 11% e letalidade de até 48%; mas não há predisposição por idade, sexo ou raça. Neste trabalho objetivou-se investigar a etiopatogenia e descrever os dados clínico-epidemiológicos e anatomopatológicos da doença de etiologia obscura que cursa com edema crônico em bovinos na Bahia. Foram estudados 7 surtos (A-G) da doença que ocorreram entre 2007 e 2017, sendo revistos todos os prontuários, fichas e laudos anatomopatológicos arquivados, os quais foram complementados por coleta de informações com os proprietários e médicos veterinários que acompanharam os surtos. As lâminas histopatológicas foram reavaliadas, após a confecção de novos cortes histológicos. Ademais, entre 2020 e 2021, foram realizadas cinco visitas técnicas a propriedades com suspeita da doença para coleta de informações e inspeção das pastagens a procura de plantas tóxicas. A doença caracterizou-se por edema subcutâneo, efusões e dilatação do ventrículo direito, com degeneração e necrose de cardiomiócitos. Há acentuada, multifocal hipertrofia da musculatura lisa da camada média das artérias e arteríolas por vezes com disposição excêntrica, irregular e assimétrica. Adicionalmente, havia proliferação de miócitos, vacuolização e desorganização das células da adventícia e fibrose periarteriolar. Os históricos, os dados epidemiológicos e a inspeção de algumas pastagens onde os surtos ocorreram, indicou possível etiologia tóxica associada à ingestão de *Fridericia cinerea*. Contudo, um experimento piloto realizado em um bezerro (administração de 40g/kg de *F. cinerea* por 60 dias), não foi capaz de reproduzir a doença. Apesar da etiologia da doença ainda permanecer desconhecida, descreve-se, pela primeira vez, surtos da “doença do edema crônico” em bovinos no Estado da Bahia. Ao que tudo indica, o quadro clínico caracterizado por edemas crônicos está associado a insuficiência cardíaca direita

secundária a hipertensão arterial pulmonar (*cor pulmonale* crônico). Há evidências que a doença é causada por planta tóxica que induz lesões pulmonares, até então, nunca descritas. Além disso, o envolvimento de *F. cinerea* não pode ser descartado. Essa enfermidade deve ser incluída nos diagnósticos diferenciais de outras que cursam com edema em bovinos.

Palavras-chave: Doença do peito inchado, plantas tóxicas, ruminantes, insuficiência cardíaca direita, hipertensão pulmonar, *cor pulmonale*.

ABSTRACT

SOUZA, A.C.S. **Chronic edema in cattle in the state of Bahia**. Salvador, 2022, 95p. Dissertação (Mestre em Ciência Animal nos Trópicos) - Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia - Universidade Federal da Bahia, 2022.

For approximately 20 years, outbreaks of a disease of unknown etiology, which courses with chronic subcutaneous edema, especially in the region of the head, dewlap, chest, and forelimbs, have been observed in cattle in the State of Bahia, especially in areas close to the Chapada Diamantina. The objective of this research was to investigate the etiopathogenesis and describe the clinical, epidemiological and anatomopathological data of the disease. We studied 7 outbreaks (A-G) of the disease that occurred between 2007 and 2017, reviewing all medical records, files and archived anatomopathological reports, which were complemented by collecting information from the owners and veterinarians who followed the outbreaks. The histopathological slides were reviewed after making new histological sections. In addition, between 2020 and 2021, five visits were carried out to farms suspected of having the disease to collect information and inspect pastures in search of toxic plants. The disease was characterized by subcutaneous edema, effusions, and right ventricular dilatation, with degeneration and necrosis of cardiomyocytes. There is multifocal marked hypertrophy of the smooth muscle of the middle layer of the arteries and arterioles, sometimes with an eccentric, irregular and asymmetrical disposition. Additionally, there were signs of myocyte proliferation, vacuolization, and disorganization of adventitia cells and periarteriolar fibrosis. The historical and epidemiological data and the inspection of some pastures where the outbreaks occurred, indicated a possible toxic etiology associated with the ingestion of *Fridericia cinerea*. However, in a pilot experiment in a calf the administration of 40g/kg of *F. cinerea* for 60 days was not able to reproduce the disease. Although the etiology of the disease remains unknown, outbreaks of “chronic edema disease” in cattle in the State of Bahia are described for the first time. Apparently, the clinical picture characterized by chronic edema is associated with right heart failure secondary to pulmonary arterial hypertension (chronic *cor pulmonale*). It is suggested that it is a previous unknown disease caused by a toxic plant that induces lung lesions. This disease should be included in the differential diagnoses of other diseases causing chronic edema in cattle.

Key words: swollen-brisket disease; toxic plants; ruminants; outbreaks; arterial hypertension; *cor pulmonale*

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Sequência de eventos levando ao edema sistêmico devido a causas primárias e/ ou secundárias e a correlação com cor pulmonale.....26
- Figura 2:** Municípios baianos onde ocorreram os sete surtos de edema crônico em bovinos estudados e outros municípios com histórico da doença.....52
- Figura 3:** Aspecto botânico de *Fridericia cinerea* (cipó branco). Lajedinho, Bahia.65
- Figura 4:** Detalhes dos galhos, folhas e flores de *Fridericia cinerea*. Lajedinho, BA. 65
- Figura 5:** Surtos espontâneos (A a F) de bovinos com edema crônico no estado da Bahia. Notar o edema esternal acentuado (peito e barbela) em todos os animais. A. Encruzilhada em 2007. B. Itaberaba em 2008. C; Iramaia em 2009. D. Itaberaba em 2011. E. Lafaiete Coutinho em 2017.66
- Figura 6:** Surtos espontâneos de edema crônico em bovinos no estado da Bahia, evidenciando o edema de face e periorbital. A e B– Baixa Grande em 2011. C – Itaberaba em 2011.67
- Figura 7:** Surtos de edema crônico em bovinos, nota-se escore corporal baixo e edema esternal, edema de membros (E e F) e edema inguinal "popa-inchada" (F). (A e D) - Encruzilhada. B- Iramaia. C- Baixa Grande. E - Itaberaba. F- Lafaiete Coutinho.....69
- Figura 8:** Edema crônico em bovinos na Bahia, evidenciando (A) edema de pálpebra no Bov.2F, Baixa Grande. (B), (C) e (D), edema de esclera em Bov.1G, Bov.1A e Bov.4D, Lafaiete Coutinho, Encruzilhada e Itaberaba respectivamente.....69
- Figura 9:** Achados necroscópicos do tecido subcutâneo, cavidades e abomaso nos bovinos com edema crônico no estado da Bahia. A) corte do tecido subcutâneo evidenciando substância gelatinosa, úmida, amarelada e brilhante (edema), no Bov.3D, Itaberaba. B) edema no tecido subcutâneo com fibrina no Bov.3D, Itaberaba. C) líquido livre em cavidade torácica (hidrotórax) no Bov.1A, Encruzilhada. C) hidrotórax

acentuado e líquido espumoso (edema pulmonar), no Bov.2D, Itaberaba. E) Saco pericárdio evidenciando líquido livre (hidropericárdio), no Bov.2D, Itaberaba. F) parede do abomaso com aspecto de aumento de volume, brilhante (edema), no Bov.2D, Itaberaba. 74

Figura 10: Edema crônico em bovinos na Bahia, evidenciando em (A) coração aumentado de tamanho, com aspecto globoso e atrofia serosa da gordura no Bov 2D, Itaberaba. (B) corte transversal do coração com coágulo misto no ventrículo direito e esquerdo, Bov 2D, Itaberaba. (C) fígado de aspecto noz moscada característico da insuficiência cardíaca congestiva crônica, Bov. 1F, Baixa Grande. 75

Figura 11: Edema crônico em bovinos na Bahia. Fragmento de pulmão evidenciando edema interlobular e artérias pulmonares com paredes espessadas e redução do lúmen (setas), do Bov.1F, Baixa Grande. 76

Figura 12: Fotomicrografias das artérias e arteríolas em bovinos com edema crônico, no estado da Bahia. (A) pulmão, nota-se arteríolas Peri brônquicas com espessamento da camada muscular média, Obj. 10x, HE. (B) pulmão, nota-se deposição de tecido conjuntivo ao redor de bronquíolos e necrose fibrinoide na artéria adjacente, Obj. 20x, HE. (C) Rim, evidenciando hipertrofia da camada média da artéria renal e estreitamento do lúmen, Obj. 20x, HE. 78

Figura 13: Fotomicrografias de pulmão de bovinos com edema crônico, no estado da Bahia, (A) e (B) Pulmão, evidenciando vacuolização e desorganização de células endoteliais, diminuição do lúmen e edema intra e perluminal nas artérias e arteríolas, Obj. 10x, HE. (B) Pulmão nota-se adicionalmente infiltrado inflamatório mononuclear, atelectasia e edema, Obj. 20x, HE. (C) e (D) pulmão, deposição de tecido conjuntivo, degeneração e hiperplasia das células endoteliais, hiperplasia de pneumócitos tipo II, Obj. 40x, HE. 79

Figura 14: Fotomicrografias de coração bovinos com edema crônico no estado da Bahia. (A), Bov.1, surto A, necrose dos cardiomiócitos e desorganização das fibras (asteriscos), 20x, HE. (B) Bov.1, surto F, degeneração e tumefação das fibras musculares (setas), 40x, HE.80

Figura 15: Fotomicrografia de coração de bovino com edema crônico no estado da Bahia evidenciando necrose dos cardiomiócitos (asterisco), infiltrado inflamatório mononuclear no pericárdio e endocárdio (ponta da seta) e substância amorfa, eosinofílica no pericárdio (seta), obj 40x, HE.80

Figura 16: Fotomicrografia de fígado de bovinos com edema crônico no estado da Bahia. (A) acentuada congestão hepática difusa (asterisco), edema periportal (seta), Obj. 20x, HE. (B) acentuada vacuolização e lise de hepatócitos, Obj. 40x, HE.81

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Principais dados epidemiológicos dos sete surtos de edema crônico em bovinos no estado da Bahia entre 2007 e 2017	61
Tabela 2: Principais sinais clínicos observados em bovinos com edema crônico no estado da Bahia	Erro! Indicador não definido.
Tabela 3:- Valores hematológicos, PPT e fibrinogênio dos bovinos dos surtos C, D, F e G com edema crônico no estado da Bahia	71
Tabela 4: Resultados de bioquímica sérica dos bovinos do surto D, F e G, com edema crônico no estado da Bahia	71
Tabela 5: Achados histopatológicos de 7 bovinos com edema crônico no estado da Bahia	77

LISTA DE SIGLAS

ANN	Anemia normocítica normocrômica
AST	Transaminase glutâmico-oxalacética
BD	Brisket disease
Bov.	Bovino
CDP	Centro de Desenvolvimento da Pecuária
CHCM	Concentração de hemoglobina corpuscular média
CK	Creatina-fosfoquinase
DEC	Doença do edema Crônico
DPI	Doença do Peito Inchado
F	Fêmea
FA	Fosfatase Alcalina
GGT	Gamaglutiltransferase
HAP	Hipertensão Arterial Pulmonar
HE	Hematoxilina- Eosina
HUEFS	Herbário da Universidade Estadual de Feira de Santana
Inmet-MAPA	Instituto Nacional de Meteorologia e Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
LPV	Laboratório de Patologia Veterinária
M	Macho
MCT	Monocrotalina
MFA	Monofluoroacetato de sódio
ND	<i>Niendenzuella spp.</i>
NR	Não realizado
OMS	Organização Mundial da Saúde
PPT	Proteína Plasmática Total
SC	Santa Catarina
SDH	Sorbitol-desidrogenase
SGD	Saint George Disease
SPV	Setor de Patologia Veterinária

TA	Todos os animais
TPA	Teste da pressão arterial
TS	Todos os surtos
VCM	Volume Corpuscular Médio
VD	Ventrículo Direito
VG	Volume globular

LISTA DE QUADRO

Quadro 1: Causas mais comuns de edema em bovinos23

Quadro 2: Municípios que tiveram surtos de bovinos com edema crônico que foram visitadas por diferentes equipes e relação de exames realizados nos animais avaliados56

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 OBJETIVOS	19
2.1 OBJETIVO GERAL.....	19
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
3 HIPÓTESES	20
4 REVISÃO DE LITERATURA	21
4.1 EDEMA.....	21
4.1.1 Fisiologia da distribuição de fluidos	21
4.1.2 Mecanismos de formação do edema	22
4.1.3 Cardiopatia hipertensiva pulmonar direita (<i>Cor pulmonale</i>)	24
4.2 BRISKET DISEASE.....	27
4.3 ST GEORGE DISEASE	31
4.4 DOENÇA DO PEITO INCHADO	34
4.5 EDEMA EM BOVINOS CAUSADO POR PLANTAS TÓXICAS	37
4.6 PLANTAS QUE AFETAM O CORAÇÃO	38
4.6.1 Gênero <i>Niederzuehlla</i> spp.	38
4.6.2 Gênero <i>Ateleia</i>	41
4.7 PLANTAS QUE CONTEM GLICOSÍDEOS CARDIOTÓXICOS.....	41
4.7.1 <i>Nerium oleander</i>	42
4.7.2 Gênero <i>Kalanchoe</i> spp.	43
4.8 PLANTAS NEFROTÓXICAS	44
4.8.1 Gênero <i>Combretum</i> spp.	44
4.8.2 <i>Metternichia princeps</i>	46
4.8.3 Gênero <i>Amaranthus</i> spp.	47
4.9 PLANTAS PNEUMOTÓXICAS.....	47
4.9.1 Gênero <i>Crotalaria</i>	48
5 MATERIAL E MÉTODOS	51
5.1 ESTUDOS RETROSPECTIVOS.....	51
5.2 ESTUDO PROSPECTIVO.....	52
5.3 EXPERIMENTO PILOTO	53
5.4 EXAMES LABORATORIAIS	55

5.5	NECROPSIA E HISTOPATOLOGIA	55
6	RESULTADOS	57
6.1	EPIDEMIOLOGIA	57
6.1.1	Encruzilhada	57
6.1.2	Itaberaba	57
6.1.3	Iramaia	58
6.1.4	Baixa Grande	59
6.1.5	Lafaiete Coutinho	59
6.1.6	Ocorrência de novos surtos	62
6.2	SINAIS CLÍNICOS	66
6.3	EXAMES LABORATORIAIS	70
6.4	ANATOMIA PATOLÓGICA	73
6.4.1	Achados Macroscópicos	73
6.4.2	Achados Microscópicos	76
6.5	REPRODUÇÃO EXPERIMENTAL	81
7	DISCUSSÃO	82
8	CONCLUSÕES	90
9	REFERÊNCIAS	91
ANEXOS		

1 INTRODUÇÃO

No estado da Bahia, há aproximadamente 20 anos, surtos de uma doença de etiologia desconhecida, que cursa com edema subcutâneo crônico, em especial, na região da cabeça, barbela, peito e membros torácicos tem sido observada em bovinos. Segundo pecuaristas e médicos veterinários a doença tem caráter sazonal (setembro a dezembro), sendo atribuída empiricamente a ingestão de uma planta conhecida popularmente como “cipó branco”. A doença tem evolução de um a três meses, morbidade entre 5 a 11%, ocorrência de casos isolados ou surtos e letalidade de até 48%; mas não há predisposição por idade, sexo ou raça, embora seja mais frequente no gado de corte.

O edema é caracterizado por acúmulo excessivo de fluido no interstício (MITCHELL, 2010). Os principais mecanismos de edema incluem: cardiopatias, que cursam com insuficiência cardíaca congestiva; hepatopatias ou nefropatias, que provocam hipoproteïnemia; além de hipoproteïnemias de origem não-tóxico; aumento da permeabilidade vascular e redução da drenagem linfática (MOSIER, 2013; CHASE et al., 2017). Dentre essas, destacam-se em bovinos os edemas oriundos de hemoncose, reticulopericardite traumática, endocardite e intoxicações por plantas cardiotoxícas, nefrotóxicas e hepatotóxicas (GAVA, 2009).

Ademais, a hipertensão arterial pulmonar em bovinos criados em elevadas altitudes (>1.800m) que geram hipóxia alveolar crônica é um importante causa de edema. Essa enfermidade é conhecida como doença do peito (“*brisket disease*”), sendo mais frequente nos Estados Unidos (GLOVER; NEWSON, 1915). Na Austrália, o edema esternal em bovinos é atribuído a “*St. George Disease*”, doença que cursa com hipertensão pulmonar e *cor pulmonale* causada por plantas do gênero *Pimelea* (CLARK, 1973; GORDON et al., 2020).

No Brasil, três grupos de plantas tóxicas induzem quadros de edemas em bovinos, plantas que causam: lesões cardíacas primárias (*Ateleia glazioviana*, *Niendenzuella acutifolia* e *Niendenzuella multiglandulosa*); insuficiência renal (*Combretum (Thiloa) glaucocarpa*, *Amarantus* spp. e *Metternichia princeps*); e mais de 20 plantas hepatotóxicas, em especial, *Crotalaria retusa* e *Senecio* spp. (TOKARNIA et al. 2012). Cabe ressaltar que, a intoxicação experimental por *Crotalaria mucronata* provocou edema em bovinos, o que foi atribuído a insuficiência cardíaca

direita secundária a hipertensão arterial pulmonar (*cor pulmonale*) (BOGHOSSIAN et al., 2007).

No país, ainda existem outras doenças de etiologia desconhecida que cursam com edema crônico, secundária a lesões cardíacas ou hepáticas. Tal como, a doença do peito inchado (DPI), que acomete bovinos e equinos em Santa Catarina. Neste caso, os dados epidemiológicos e achados anatomopatológicos apontam para uma fitotoxina (TOKARNIA et al., 1989; TOKARNIA et al., 1990). E estudos experimentais indicam que *Solanum pseudoquina* possa estar associada a DPI (CAMARGO, 2015).

Neste trabalho objetivou-se investigar a etiopatogenia e descrever os dados clínico-epidemiológicos e anatomopatológicos de uma doença de etiologia obscura que cursa com edema crônico em bovinos na Bahia.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Descrever os dados clínico-epidemiológicos e anatomopatológicos de uma doença de etiologia obscura que cursa com edema crônico em bovinos na Bahia.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Compilar e reavaliar os dados epidemiológicos, os achados clínico-patológicos dos sete surtos da doença que ocorreram entre 2007 e 2017 e foram acompanhados pelo Centro de Desenvolvimento da Pecuária, Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal da Bahia e Setor de Patologia Veterinária da Universidade Federal do Recôncavo Baiano;
- Coletar informações adicionais em propriedades com históricos da doença e realizar inspeção das pastagens a procura de plantas tóxicas conhecidas ou suspeitas de causar a doença;
- Realizar busca ativa para identificar e acompanhar possíveis novos surtos da doença, visando investigar a etiologia
- Com base nos achados anatomopatológicos, elucidar a patogenia dos edemas característicos da doença.

3 HIPÓTESES

- A doença de etiologia obscura que cursa com edema crônico em bovinos na Bahia é causada por planta tóxica nativa da região.
- A patogenia dos edemas está associada a um quadro de insuficiência cardíaca direita secundária a hipertensão arterial pulmonar (*cor pulmonale*).

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 EDEMA

Edema é o acúmulo anormal de líquido intersticial entre as células, decorrente da má distribuição de fluidos entre plasma, interstício e células. É formado, principalmente, por água, proteínas e sais de cloro, sódio e potássio (MITCHELL, 2010).

Sua composição varia de acordo com a enfermidade. Edema não inflamatório possui líquido pobre em proteínas, por diminuição das proteínas plasmáticas. Pode ser considerado um transudato e está relacionado às insuficiências cardíacas, renal e hepática e à desnutrição. Já o edema de origem inflamatória é um exsudato rico em proteínas (MITCHELL, 2010).

Pode ser localizado ou generalizado (anasarca). No entanto, pode ocorrer em tecidos adjacentes e/ou cavidades corporais (efusões), a exemplo da luz alveolar nos pulmões (edema pulmonar), cavidade torácica (hidrotórax), saco pericárdico (hidropericárdio) e abdome (ascite) (CHASE et al., 2017).

Clinicamente, cursa com aumento de volume da região afetada e, na pele, a pressão digital gera área de depressão temporária (sinal de Godet). Morfologicamente, é caracterizado por fluído transparente, brilhante e levemente amarelado. Em geral, possui pequena quantidade de proteína (transudato) e expande o interstício afetado. Histologicamente, o edema é amorfo e eosinofílico (MITCHELL, 2010; CHASE et al., 2017).

Nos bovinos, o edema geralmente é evidenciado antes do início de outros sinais clínicos. O edema generalizado é detectado externamente apenas por edema submandibular, barbela ou peito, como também na região ventral do abdômen e, ocasionalmente, nos membros (RADOSTITS et al., 2021).

4.1.1 Fisiologia da distribuição de fluidos

A microcirculação equilibrada mantém o movimento de água e solutos entre os espaços intersticial e intravascular, o que se faz através das interações entre pressões hidrostática vascular e coloidosmótica plasmática (MITCHELL, 2010).

Em geral, esse processo fisiológico demanda muitas trocas entre vasos, interstício e células. Logo, uma pequena quantidade de líquido pode acumular no interstício, o qual é drenado pelos vasos linfáticos e, finalmente, retorna para o fluxo sanguíneo (COELHO, 2004).

O acúmulo de líquido intersticial nos tecidos e cavidades corporais pode ser justificado em casos que excedem a drenagem linfática, aumento da pressão capilar ou diminuição da pressão osmótica coloidal (COELHO, 2004).

4.1.2 Mecanismos de formação do edema

Os principais mecanismos de formação do edema incluem: aumento da permeabilidade vascular; aumento da pressão hidrostática intravascular; diminuição da pressão osmótica intravascular e diminuição da drenagem linfática (COELHO, 2004; MITCHELL, 2010).

Na Tabela 1, encontram-se resumidas as causas mais comuns de edema em ruminantes. Em relação à diminuição da pressão oncótica, destaca-se a hipoalbuminemia, que é mais importante do que a hipoglobulinemia. Concentrações baixas de albumina, geralmente, estão associadas à redução da produção pelo fígado, em função da escassez de proteínas, como desnutrição ou má absorção intestinal; doenças hepáticas, parasitas gastrointestinais e nefropatias. A albumina é a proteína plasmática que mais contribui para o equilíbrio do plasma e a pressão oncótica (REEF; MCGUIRK, 2006).

A permeabilidade vascular pode ser alterada em quadros de traumas, endotoxemia, resposta alérgica com liberação de vasodilatadores, urticária, angioedema e lesões endoteliais causadas por toxinas ou infecções, assim como edema maligno e gangrena gasosa (REEF, MCGUIRK, 2006; CHASE et al., 2017).

Diminuição da drenagem linfática pode ser decorrente de compressões ou obstrução linfática, tal como ocorre na leucose bovina, linfadenopatias e neoplasias que comprometem a drenagem linfática (RADOSTITS et al., 2021).

As causas mais frequentes de aumento da pressão hidrostática em bovinos são: insuficiência cardíaca congestiva (ICC), falha e/ou obstrução do retorno venoso, pericardite traumática, endocardites, massas no mediastino; obstrução do sistema venoso portal e linfadenopatias (GAVA, 2007).

Quadro 1: Causas mais comuns de edema em bovinos

Insuficiência cardíaca crônica
 Regurgitação da tricúspide ou mitral
 Endocardite
 “Brisket disease”
 “St. George disease”
 Malformações cardíacas congênitas
Cor pulmonale
 Deficiência de Vitamina E e selênio
 Pericardite
 Pleurite
 Tumor da base do coração e linfoma
 Hipoproteinemia
 Doença hepática
 Doença renal
 Má absorção intestinal (parasitismo)
 Efusões pleural e peritoneal
 Obstrução linfática
 Tromboflebite
 Urolitíase
 Plantas tóxicas (cardiotóxicas, nefrotóxicas e pneumotóxicas)

Fonte: Adaptado de McGuirk e Reef (2002).

Em ruminantes, as intoxicações por plantas também são importantes causas de edema, em especial, devido a lesões cardíacas crônicas decorrentes do consumo de *Ateleia glazioviana*, *Niedenzuella acutifolia* ou *Niedenzuella multiglandulosa* (CARVALHO et al., 2006; GAVA et al., 2001), bem como devido à alterações hepáticas causadas por *Crotalaria retusa* e *Senecio* spp. (TOKARNIA et al., 2012). Além disso, também causam edemas as plantas que provocam insuficiência renal, tais como *Combretum glaucocarpa*, *Amaranthus* spp. e *Metternichia príncipes* ou, hipertensão arterial, como *Crotalaria pallida* (REEF; MCGUIRK, 2006; BOGHOSSIAN et al., 2007; TOKARNIA et al., 2012).

Alterações na circulação pulmonar secundárias a doenças crônicas (*cor pulmonale*) podem resultar em anasarca, pois a hipertensão arterial pulmonar (HAP) afeta outros órgãos como coração e fígado (PEEK; MCGUIRK, 2008). Nesses casos, ocorre dilatação cardíaca, seguida de ICC e congestão passiva crônica hepática (COSTA et al., 2018).

4.1.3 Cardiopatia hipertensiva pulmonar direita (*Cor pulmonale*)

O termo *cor pulmonale* é reconhecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma síndrome caracterizada por alterações patológicas do ventrículo direito (VD), resultantes de hipertensão arterial pulmonar (HAP) (LÜDKE, 2007).

A síndrome pode ser classificada em aguda ou crônica. Quando aguda, geralmente, decorre após embolia pulmonar. A crônica resulta em hipertrofia, seguida de dilatação do VD secundária a prolongada sobrecarga de pressão por HAP, tal como pode ocorrer nas doenças pulmonares crônicas e em uma variedade de outras condições (SCHOEN; MITCHELL, 2010).

Fisiologicamente, a parede muscular do VD é mais fina e mais complacente se comparado a do VE, devido à vascularização pulmonar de baixa pressão. Quando há modificação estrutural e funcional nos pulmões, há sobrecarga de pressão, o VD por mecanismo compensatório, hipertrofia (SIETSEMA, 2001). Porém, o VD não é capaz de sustentar sobrecarga de pressão por longos períodos. Logo, ocorrem mudanças estruturais e funcionais nos cardiomiócitos e, conseqüentemente, dilatação. Ainda não estão bem definidos os mecanismos de transição da hipertrofia à dilatação no VD, mas sugere-se que modificações neuro-hormonais, ativação do sistema imune, estresse oxidativo e nitrosativo, entre outros, modifiquem o desenvolvimento da ICC na HAP (BOGAARD et al., 2009).

As causas mais comuns de *cor pulmonale* são desordens pulmonares, especialmente doenças respiratórias crônicas, tais como enfisema ou hipertensão pulmonar primária. Todavia, deve-se lembrar que a hipertensão pulmonar venosa ocorre tipicamente como uma complicação de cardiopatias do lado esquerdo de etiologias diversas (SCHOEN; MITCHELL, 2010).

As etiologias que cursam com *cor pulmonale* podem ser agrupadas em: 1) doenças do parênquima pulmonar (pneumonias, bronquiectasias, doença pulmonar obstrutiva crônica e fibrose intersticial); 2) doenças que afetam os vasos pulmonares (tromboembolismo, arterite pulmonar, toxinas e neoplasias); 3) doenças que comprometem a movimentação do tórax e 4) alterações que provocam constrição das artérias pulmonares (acidose metabólica, doença das altitudes, obstrução das vias aéreas superiores, hipoventilação idiopática e hipóxia) (MOSIER, 2013).

Todas essas desordens cursam com HAP, uma condição progressiva por uma obstrução pré-acinar das artérias pulmonares e aumento da resistência vascular

pulmonar, com conseqüente elevação da pressão arterial pulmonar média (RUBIN, 1993).

Apesar das diversas causas de HAP, há ainda predisposição genética e fatores ambientais envolvidos (CRAWFORD et al., 2016). No entanto, a patogênese já foi demonstrada em diversos estudos. A vasoconstrição pulmonar é um dos mecanismos envolvidos com hipertrofia da camada média, redução da produção de vasodilatadores pelo endotélio pulmonar (prostraciclina e óxido nítrico) e aumento da produção de vasoconstritores (endotelina) (SILVEIRA, 2014).

A hipóxia, como mencionada anteriormente, pode induzir a HAP, como ocorre na “*brisket disease*” (BD) em bovinos nos Estados Unidos (EUA). A alta incidência da doença em regiões de altitude sugere que a anatomia do pulmão nesses animais predispõe a enfermidade, pois eles são lobulados e pequenos quando comparados ao peso corporal e contribuem para uma grave perda da capacidade pulmonar funcional (RHODES, 2005).

A partir da perda funcional do pulmão, há uma resposta fisiológica normal em condições de hipóxia, que é o *shunt* (anastomose) vascular pulmonar, um mecanismo que desvia o sangue não oxigenado para regiões ricas em oxigênio nos pulmões (face dorsal) e longe de regiões pouco oxigenadas (face ventral). O *shunt* já foi observado também em equinos, suínos e, menos evidente, em cães, porquinhos da Índia e lhamas (RADOSTIS et al., 2021).

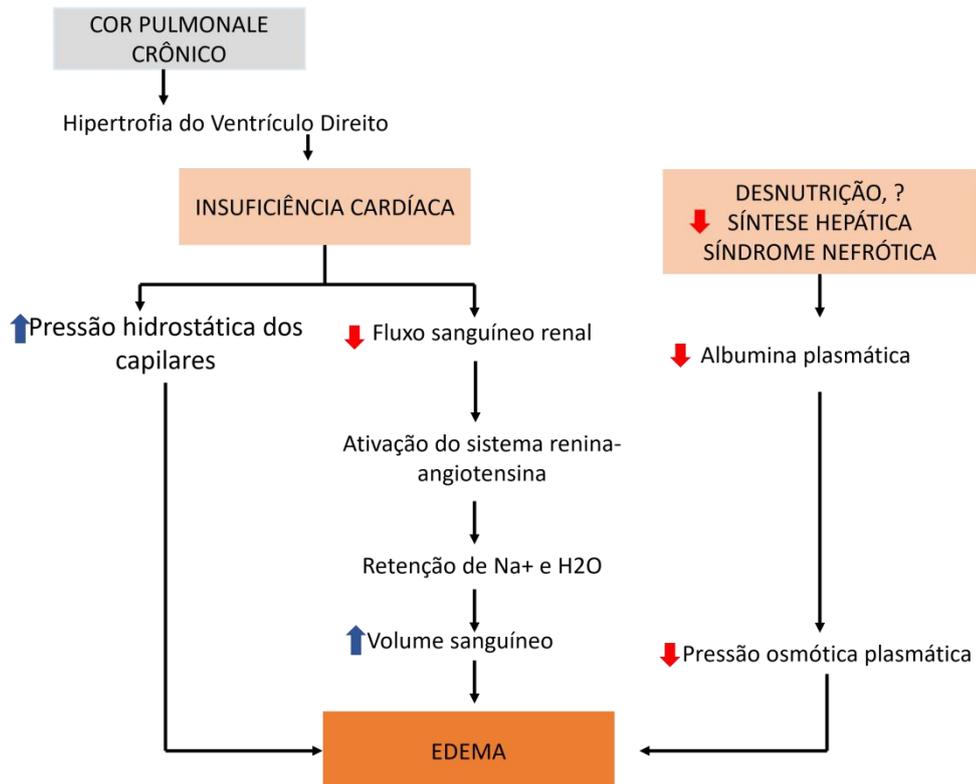
Os animais com *cor pulmonale* podem apresentar sinais clínicos respiratórios como fadiga, intolerância ao exercício, angústia respiratória, tosse, estertores e crepitações pulmonares, além de expiração prolongada (KELLUM; STEPIEN, 2007). A dispnéia, fraqueza, dor torácica e hemoptises podem estar presentes (HEGEWALD et al., 2007). Zabka et al. (2006) descreveram que os sinais clínicos normalmente estão associados a estresse ou excitação.

Macroscopicamente, no fígado, geralmente, pode-se encontrar hepatomegalia congestiva, mais evidente ao redor das veias centrolobulares e regiões periféricas mais pálidas. Essas alterações apresentam aspecto de “fígado em noz moscada”. Em alguns casos, principalmente quando a insuficiência cardíaca esquerda também está presente, a intensa hipóxia central causa necrose centrolobular (RUBIN, 2004).

A hipertensão portal produz esplenomegalia congestiva e pode contribuir para a congestão e edema crônicos na parede do intestino, que pode ser muito grave e interferir na absorção de nutrientes (SCHOEN; MITCHELL, 2010).

Microscopicamente, os pulmões evidenciam proliferação de células endoteliais e musculares lisas das artérias e consequente remodelamento vascular pulmonar (RUBIN, 2004).

Figura 1: Sequência de eventos levando ao edema sistêmico devido a causas primárias e/ ou secundárias e a correlação com *cor pulmonale*



Fonte: Adaptado de Mitchell apud Robbins e Cotran (2010).

4.2 BRISKET DISEASE

A doença do peito (*brisket disease*), também denominada como “doença das grandes altitudes”, “hipertensão pulmonar bovina” e “hidropsia”, é uma condição que afeta bovinos mantidos em altitudes acima de 2.134m (7.000 pés) do nível do mar. Possui maior ocorrência nas montanhas de Colorado, Wyoming e Novo México, nos EUA, onde foi diagnosticada na década de 1880 (GLOVER; NEWSOM, 1915).

A principal hipótese, na época, sobre a fisiopatogenia do edema de peito nesses animais, era uma HAP em consequência da hipóxia crônica devido ao oxigênio rarefeito em grandes altitudes, que resultava em “exaustão do coração”. A doença era prevalente e grave em bovinos criados nas várzeas que eram transportados para altitudes mais elevadas, do que em animais que já nasciam em fazendas localizadas acima do nível do mar (RHODES, 2005).

Em 1918, um estudo relacionou o peso do coração de mais de 360 bovinos, sendo observado que o coração de animais oriundos de fazendas com altitudes elevadas pesava 245g a mais do que daqueles provenientes de terras mais baixas. Logo, concluíram que a enfermidade era causada por insuficiência cardíaca (GLOVER; NEWSOM, 1918). Contudo, na década de 60, descobriu-se que a insuficiência cardíaca envolvia a dilatação e falha do ventrículo direito e não de ambos os lados (ALEXANDER; JENSEN, 1959). Os mesmos autores corroboraram a hipótese inicial, que a hipóxia atmosférica causava alterações pulmonares, seguida de aumento da resistência vascular e ICC direita. Devido a isso, inferiram que animais de regiões altas apresentavam coração mais pesado, pela hipertrofia do ventrículo direito, dos que viviam em regiões mais baixas (ALEXANDER; JENSEN, 1963a).

Entre os anos de 1950 e 1960, uma colaboração entre patologistas veterinários e médicos cardiologistas identificou que a principal lesão dessa enfermidade era a hipertrofia das artérias musculares intrapulmonares com *shunt* pulmonar funcional, semelhante a uma síndrome que ocorre em humanos (RHODES, 2005).

A Brisket Disease (BD) afeta bezerros e bovinos adultos (PEEK; MCGUIRK, 2008). Não existe predisposição racial, embora atualmente é mais diagnosticada em bovinos de corte das raças Angus e Shorthorn (SHIRLEY; BECKMAN; GARRICK, 2008). Estudos correlacionam essas raças com a atual predominância das mesmas em áreas montanhosas dos EUA (CRAWFORD et al., 2016). Há poucos relatos em gado leiteiro, com exceção da raça Holstein (ALEXANDER; JENSEN, 1963b). A BD é

mais prevalente no outono e inverno, devido a baixas temperaturas (HOLT; CALLAN, 2007).

Em bovinos criados em altas montanhas, a incidência da doença é de 3% a 5%, com variações de 0,5% a 10%, mas pode chegar a 65%, quando animais suscetíveis são introduzidos em altas elevações. A perda de até 25% do rebanho é comum nas altas altitudes do Colorado e Wyoming (HOLT, 2017). Baixas incidências ocorrem quando animais resistentes são selecionados por melhoramento genético (uso de touros que possuem pressão arterial abaixo de 42mmHg) (NEWMAN et al., 2011). Nesses casos, o aparecimento da doença tende a ser esporádico (CHASE et al., 2017).

Além das elevadas altitudes, os fatores predisponentes para o desenvolvimento da HAP e edema de peito incluem predisposição genética, clima frio, ganho rápido de peso, doenças pulmonares concomitantes e exposição a endotoxinas, swainsonina, monocrotalina e ionóforos (HOLT, 2017).

Diversas plantas foram associadas à ocorrência de BD, mas experimentalmente, apenas a ingestão de *Locoweed* (gênero *Oxytropis* e *Astragalus* spp.) reproduziu a doença (JAMES et al., 1986; JAMES et al., 1991). Essas plantas possuem *swainsonina*, substância com efeitos endócrinos e parácrinos, devido a alterações no metabolismo da glicoproteína (JAMES et al., 1991). Essa toxina também é excretada no leite e predispõe bezerros em amamentação a desenvolver ICC. Vacas intoxicadas com *Locoweed* frequentemente abortam e muitas desenvolvem BD (PANTER et al., 1999).

Experimentalmente James et al. (1986) administraram *Locoweed* (*Oxytropis sericea*) para bezerros criados em grandes altitudes, e perceberam que a intoxicação contribuía diretamente para o aumento da resistência vascular pulmonar e hipertensão. Além disso, o consumo da planta aumenta a prevalência e gravidade da ICC em 1 a 2 semanas. Já a estimulação ao exercício forçado não aumentou a prevalência de ICC, mas aumentou a gravidade. Bezerros que consumiram também desenvolveram sinais e lesões macroscópicas de ICC, como dilatação do VD, edema subcutâneo, hidrotórax, ascite e congestão hepática. Assim como, lesões microscópicas de vacuolização citoplasmática em sistema nervoso e demais órgãos. Os bezerros de baixas altitudes desenvolveram apenas sinais e lesões de intoxicação por *Locoweed*.

A patogênese da BD está diretamente relacionada a fatores predisponentes associados à hipóxia. Por sua vez, a baixa oxigenação pulmonar promove vasoconstrição das artérias e arteríolas pulmonares, seguido de hipertrofia e espessamento da camada muscular média da artéria. Em casos crônicos (> 3 semanas), há o espessamento da camada adventícia (RHODES, 2005).

A remodelação vascular, que cursa com redução do diâmetro das arteríolas pulmonares, origina, por compensação, o *shunt* pulmonar e contribui também para o aumento da resistência pulmonar. Ambas as formas levam à hipertensão pulmonar, que progride para *cor pulmonale* (RHODES, 2005; HOLT, 2017).

O “shunt” pulmonar ocorre quando o sangue do VD retorna ao átrio esquerdo sem a ocorrência de trocas gasosa (sangue venoso) e pode ser decorrente de atelectasia ou quando não são ventilados ou estão preenchidos por exsudatos (ROBINSON, 1999).

Na forma clássica da BD, os sinais clínicos iniciam com pelos arrepiados, orelhas caídas, inapetência, prostração e, alguns animais, podem apresentar diarreia. Por vezes, a morte ocorre de forma rápida sem a ocorrência de edema de peito (RHODES, 2005; HOLT, 2017; NEARY, [s.d.]). Animais que sobrevivem a fase aguda apresentam edema de peito, barbela, abdômen e/ou membros. Taquipneia, taquicardia e pulso jugular evidente ocorrem, principalmente, quando os animais são exercitados (HOLT, 2017). Embora o ingurgitamento jugular seja um sinal clínico característico, o pulso jugular anormal pode ou não ocorrer. O período entre o aparecimento dos sinais clínicos e a morte varia de duas semanas a 3 meses (NEARY et al., 2013).

Clinicamente, pode haver hipertermia, principalmente, em animais inseridos em regiões acima de 2.743m de altitude, pois geralmente é secundária ao aumento da demanda metabólica e taquipneia em resposta a hipóxia (RHODES, 2005). Na auscultação do tórax, observa-se diminuição da intensidade dos ruídos no tórax ventral e sons cardíacos abafados, se houver efusão pleural (TUCKER et al., 1975). O sopro cardíaco sistólico pode ser auscultado se o aumento do VD tiver resultado em insuficiência da válvula atrioventricular direita ou pulmonar (HOLT, 2017). Na ICC em estágio final, um ritmo de galope é frequente (HOLT, 2017).

O diagnóstico baseia-se na associação da epidemiologia, histórico clínico e exames complementares e/ou exclusão de doenças que cursam com *cor pulmonale* e mimetizam a doença das altitudes. Entre elas, estão outras causas de ICC

(reticulopericardite traumática, endocardites, miocardites virais e/ou bacterianas, cardiomiopatias nutricional, hereditária ou idiopática), obstrução arterial pulmonar por embolia, pneumonia crônica, bronquiectasia, abscessos pulmonares, fibrose pulmonar, enfisema, pneumonia parasitária e algumas intoxicações (HOLT, 2017; NEARY, [s.d.]).

O edema de peito nem sempre está presente em animais com ICC por HVD. Isso pode resultar na BD em bezerros, sendo confundido com pneumonia viral ou bacteriana aguda (NEARY et al., 2013).

As enzimas hepáticas comumente estão elevadas em animais com BD, além das enzimas da função cardíaca, que podem estar altas devido à necrose do miocárdio. Animais clinicamente afetados podem ser azotêmicos por causa de diminuição da perfusão renal secundária à insuficiência cardíaca e desidratação (hipovolemia) (CHASE et al., 2017).

Na necropsia, o principal achado é a anasarca, que atinge os tecidos subcutâneos ventrais. O edema pode ser observado em musculatura esquelética, tecidos perirrenais, mesentério e parede do trato gastrointestinal; efusões (ascite, hidropericárdio e hidrotórax) também podem estar presentes. A congestão passiva crônica pode cursar com hepatomegalia e fígado com aspecto de “noz-moscada” ou fibrose lobular e vascular acentuada. Há hipertrofia e dilatação do VD, de aspecto globoso e, o átrio direito é flácido e 2 a 3 vezes maior que o esquerdo (GLOVER; NEWSOM, 1918; ALEXANDER; JENSEN, 1959; RHODES, 2005; HOLT, CALLAN, 2007).

As alterações histológicas destacam-se nas artérias pulmonares, coração e fígado. Nas artérias pulmonares e arteríolas, observa-se hiperplasia da íntima, hipertrofia do músculo liso da túnica média com proliferação da camada adventícia e *vasa vasorum* (MOXLEY et al., 2019). No estudo realizado por Moxley et al. (2019), alguns bovinos avaliados tiveram mineralização das camadas elásticas dos septos alveolares e hipertrofia dos esfíncteres e da túnica média de veias e vênulas pulmonares. Em um caso isolado, foi observado ainda fibroelastose arterial pulmonar. O achado mais importante no fígado é congestão passiva crônica difusa severa com fibrose periportal (HOLT; CALLAN, 2007; MOXLEY et al., 2019).

Estudos de imuno-histoquímica e microscopia eletrônica demonstraram que animais intoxicados por plantas do gênero *Locoweed* desenvolvem edema acentuado e vacuolização citoplasmática de macrófagos intravasculares pulmonares e células

endoteliais. No miocárdio também havia extensas áreas de vacuolização (JAMES et al., 1986).

O teste da pressão arterial (TPA) é utilizado na rotina para confirmar a hipertensão por qualquer causa (SHIRLEY; BECKMAN; GARRICK, 2008; CHASE et al., 2017). O procedimento é útil também para diferenciar *cor pulmonale* de outras causas de ICC. Além disso, se utiliza o teste para triagem na escolha de touros para reprodução que possuem pressão < 41mmHg. É um método diagnóstico essencial para os criadores de bovinos em grandes altitudes (HOLT; CALLAN, 2007).

Apesar do TPA trazer benefícios como profilaxia da BD, alguns produtores não autorizam a sua realização no gado, visto que o TPA é sensível e requer altitude elevada para ser efetuado, juntamente com a experiência do veterinário. Deste modo, para um bovino criado em baixas altitudes ser testado é necessária sua transferência para maiores altitudes. Contudo, às vezes, no processo de transferência, o animal pode desenvolver BD. É necessário realizar um teste genético validado para identificar um ou mais genes dominantes, com menos riscos (HOLT; CALLAN, 2007; CRAWFORD et al., 2016).

Para o controle da doença, é necessário estabelecer mudanças no manejo, que incluem a transferência dos animais acometidos, quando iniciados os sinais clínicos, para elevações mais baixas. Além disso, estudos demonstram que a utilização de touros saudáveis e provenientes de regiões mais altas, com pontuações de PAP < 42 mmHg é um importante método para adquirir a prole mais resistente (CRAWFORD et al., 2016). Para isso, são necessárias sucessivas gerações para selecionar esses animais, devido aos inúmeros genes envolvidos na predisposição para PAP > 42mmHg (HOLT; CALLAN, 2007; SHIRLEY; BECKMAN; GARRICK, 2008; CRAWFORD et al., 2016).

4.3 ST GEORGE DISEASE

Saint George disease é uma doença fatal de bovinos que ocorre exclusivamente na Austrália, nas regiões mais secas do oeste de Nova Gales do Sul, Queensland e no norte da Austrália do Sul. A enfermidade recebeu essa denominação por ter sido descrita pela primeira vez no distrito de St. George, do estado de Queensland em 1947. Anos depois, foi descrita em Marree, Sul da Austrália, quando passou a ser conhecida na região como “Marree disease”. Na década de 60, a

ocorrência da doença foi associada ao consumo de plantas do gênero *Pimelea* spp., sobretudo, *P. simplex*, *P. trichostachya* e *P. elongata* (CLARK, 1973; GORDON et al., 2020).

Desde 1966, surtos anuais regulares de intoxicação por *Pimelea* spp. são observados com número crescente de propriedades e regiões afetadas. Na década de 90, estimou-se perda econômica de 10 milhões de dólares australianos com a morte de bovinos intoxicados, perdas reprodutivas e redução na produção de carne. A doença não tem predisposição racial, bovinos de diferentes idades são acometidos e afeta tanto animais da região como aqueles proveniente de outros locais. Touros e vacas destinados à reprodução são mais acometidos (FLETCHER et al., 2009; MEAT; LIVESTOCK AUSTRALIA, 2016). Os bovinos são mais suscetíveis à intoxicação por *Pimelea* spp. do que ovinos. (GORDON et al., 2020).

Algumas condições epidemiológicas favorecem a intoxicação, em especial, chuvas escassas no verão associada a escassez de chuvas na primavera do ano anterior; chuvas no início do inverno; escassez alimentar e de pastagens perenes (DADSWELL et al., 1994; FLETCHER, 2008). Desta maneira, surtos são mais comuns entre os meses de agosto a janeiro, quando a planta está seca. Huang et al. (2016) relatam que a planta verde não é palatável e, portanto, não é ingerida quando há oferta de outras pastagens. Entretanto, a intoxicação pode ocorrer quando fragmentos de folhas secas e verdes misturadas a pastagens são ingeridas ou quando há brotação em meio a outras espécies de plantas palatáveis (FLETCHER et al., 2008).

A toxina da *Pimelea* spp. ("simplexin") foi isolada e caracterizada em 1975 (ROBERTS et al., 1975). Tem ação na pequena circulação e no trato gastrointestinal. Promove ativação da enzima proteína quinase C, que atua nas proteínas celulares, como a miosina, o que resulta na contração das paredes musculares dos vasos sanguíneos nos pulmões. Essa vasoconstrição desencadeia aumento da pressão, seguida de efusão, ICC direita e edema subcutâneo. A simplexin afeta também o trato intestinal e causa irritação (diarreia) (GORDON et al., 2020).

A simplexin isolada da planta quando usada em cultura celular causa perda de definição das cristas mitocondriais e vacuolização e contração das células. Tais resultados sugerem que as lesões e sinais clínicos da intoxicação crônica por *Pimelea* spp. são decorrentes dos efeitos citotóxicos diretos sobre as células hepáticas e dos sistemas cardiovascular, hematopoiético e digestivo (KELLY, 1975; GORDON et al., 2020).

A intoxicação pode ser aguda ou crônica. A forma aguda afeta ovinos, bovinos e equinos e, geralmente, ocorre pelo consumo da planta verde e cursa com diarreia e evolução rápida para a morte, por vezes em até 24 horas. A forma crônica afeta somente bovinos e ocorre após a ingestão de pequenas porções ou por meio da inalação de plantas secas (KELLY, 1975; FLETCHER et al., 2009).

Clinicamente, na forma crônica, há edema subcutâneo, principalmente, submandibular, no pescoço, peito e, em alguns casos, no abdômen. Ademais, diarreia fétida, por vezes, com sangue e emagrecimento progressivo, pulso jugular positivo, mucosas pálidas, dispneia, relutância em movimentar-se podem estar presentes (KELLY, 1975).

Na necropsia, observa-se edema subcutâneo, mucosas pálidas, sangue hidrêmico, coração globoso (dilatação do ventrículo direito), hidropericárdio, hidrotórax, atelectasia pulmonar por compressão e congestão hepática acentuada (KELLY, 1975).

Na microscopia, as lesões concentram-se no coração, pulmão e fígado. Nos pulmões, Clark (1973) observou, em casos naturais e experimentais, atelectasia, enfisema e edema interlobular. Havia, também, hipertrofia das arteríolas pulmonares. Seawright e Francis (1971) identificaram estreitamento de septos alveolares, eritrofagocitose e siderose. No coração, observa-se necrose focal das fibras, com infiltrado inflamatório de histiócitos e linfócitos. No fígado, há formação de grandes espaços vasculares irregulares associados à necrose (SEAWRIGHT; FRANCIS, 1971).

Segundo Fletcher et al. (2009), nesses casos, o edema é resultado do aumento da pressão hidrostática nos vasos sanguíneos, devido a ativação da proteína quinase C e, posteriormente, os animais intoxicados, de forma crônica, desenvolvem dilatação e insuficiência cardíaca direita e, em seguida, edema subcutâneo. Não existe tratamento, mas o controle da intoxicação pode ser realizado pelo manejo. Recomenda-se a observação dos animais, principalmente, nos meses de agosto a dezembro e, ao aparecerem quaisquer sinais de intoxicação ou diarreia, os animais devem ser transferidos para pastagens livres da planta. Quando o diagnóstico é precoce, maiores são as chances de recuperação e reversão do quadro. Recomenda-se a introdução de ovelhas nas pastagens mais verdes invadidas pela planta, antes de realocar os bovinos (MEAT; LIVESTOCK AUSTRALIA, 2016).

4.4 DOENÇA DO PEITO INCHADO

A enfermidade conhecida popularmente por doença do “peito inchado” (DPI) é uma cardiomiopatia crônica de bovinos, estudada há vários anos, mas ainda de etiologia indefinida (GAVA, 2007).

Os primeiros relatos da doença ocorreram em 1977, no município de Lages, em Santa Catarina (SC). Posteriormente, foram registrados casos em outras cidades de SC (Urubici, Bom Retiro, Curitibaanos, Lebon Regis, Santa Cecília e Caçador). A denominação de DPI foi atribuída por produtores e técnicos das fazendas devido à ocorrência do edema subcutâneo na região esternal (barbela e peito), característico da enfermidade (TOKARNIA et al., 1989a).

Segundo produtores e trabalhadores na época, a DPI já era conhecida na região há aproximadamente 30 anos (década de 40). Casos isolados e surtos teriam se iniciado após introdução do gado em uma grande área recém-queimada durante uma seca prolongada. Nesta área, até então, não era criado gado. Na época, suspeitava-se que a doença estava associada ao consumo de duas plantas tóxicas conhecidas popularmente como “cará” (fam. *Gramineae*) e “xaxim” (fam. *Dicksoniaceae*), encontradas nas matas e capoeiras (TOKARNIA et al., 1989a).

A doença ocorre em regiões de serra com altitudes entre 1.100 e 1.400m acima do nível do mar. Não ocorre em áreas mais baixas ou mais altas. Manifesta-se, principalmente, na primavera, com início em setembro e, a maioria dos casos, ocorrem entre outubro e novembro. Além disso, também surgem casos durante os meses seguintes até o fim do verão (março) e casos isolados no restante do ano. A doença acomete bovinos a partir de 4 anos de idade, sobretudo, vacas prenhas ou recém paridas (a época de parição coincide com a maior incidência da doença). Ocorre em bovinos nascidos e criados na região e em bovinos introduzidos há pelo menos 2 anos (proveniente de outras regiões). Não há predisposição por raça e a incidência é variável nas propriedades afetadas, em função do tempo que os animais permanecem nessas propriedades. Há históricos isolados sobre a ocorrência de casos em equinos na mesma região (PEIXOTO, LORETTI, TOKARNIA, 1995; GAVA, 2007).

A morbidade é superior a 50% e, conseqüentemente, muitos produtores realizam a transferência dos animais nascidos na região para áreas indenizadas antes dos 3 anos de idade, bem como dos animais trazidos de outros municípios, antes que completem 2 anos. Esse manejo foi adotado por produtores que perceberam que se

os animais permanecerem por mais tempo nas áreas onde ocorre a doença, o índice de letalidade pode alcançar 100% (TOKARNIA et al., 1989a; PEIXOTO; LORETTI; TOKARNIA, 1995).

A partir de 1992, a doença desapareceu devido a alterações na vegetação da região do planalto leste de SC. A hipótese é que o “cará” produziu sementes e secou, logo propiciou mudanças nas pastagens e manejo nas propriedades. Todavia, novos casos foram observados a partir de 2005, porém, dessa vez com menor intensidade, pois houve melhoria na produção de pastagens cultivadas, o que reduziu, por parte dos bovinos, a procura por outros tipos de plantas. No período 2005-2014, seis bovinos acometidos pela doença foram avaliados e necropsiados (CAMARGO, 2015).

A doença pode apresentar evolução clínica subaguda a crônica (oito dias a vários meses). Na fase inicial, comumente, os bovinos apresentam veia jugular ingurgitada com pulso jugular positivo acentuado, desconforto respiratório, irritação e dispneia. Na ausculta cardíaca, a frequência revela um som de “ritmo de galope” característico (arritmia). Após semanas ou meses, se inicia o característico edema na região esternal (peito), que pode se estender até região submandibular. Além disso, ascite e diarreia profusa podem ocorrer. Com o agravamento do quadro clínico, o animal permanece em decúbito e a morte ocorre entre 24 e 48 horas (TOKARNIA et al., 1989a).

As alterações macroscópicas, nos casos espontâneos, consistem em edema subcutâneo da região esternal, mais pronunciado no peito. Em alguns casos, pode-se encontrar edema submandibular. Em fases mais crônicas, encontram-se efusões; a ascite costuma ser mais pronunciada que o hidrotórax e o hidropericárdio. Edema de mesentério, principalmente, mesocólon, parede do abomaso, vesícula biliar e músculos esqueléticos também podem ocorrer (CAMARGO, 2015).

No coração, há dilatação ventricular, que ao corte, exhibe áreas claras branco-acinzentadas de contornos irregulares em toda extensão do septo ventricular e, sob forma de estriação nas paredes dos ventrículos. Porém, muitas vezes, são minuciosas e as alterações podem passar despercebidas na necropsia. Há hepatomegalia e a superfície capsular é escura e irregular com grandes áreas esbranquiçado-leitosas de contorno irregular. Ao corte, o fígado é firme e apresenta aspecto de noz moscada.

Tokarnia et al. (1989) descreveram 3 casos espontâneos de DPI em bovinos. Neste estudo foram descritos linfadenomegalia, especialmente, dos mediastinais e mesentéricos, bem como músculos esqueléticos edemaciados. Microscopicamente,

havia, no coração edema intracelular, com predomínio de tumefação nas fibras cardíacas. Em outras áreas havia vacuolização citoplasmática de fibras isoladas. Em ambos os casos, com evolução para lise celular. Havia ainda fibras musculares com 3 ou mais núcleos, por vezes disformes, bem como fibrose intersticial e inflamação mononuclear. Verificaram-se tumefação, vacuolização e lise de hepatócitos, além de fibrose portal e congestão acentuada. A congestão é a lesão mais importante observada e pode ocupar até 80% da superfície dos lóbulos entremeados por restos de fibras reticulares e células de Kupffer. Em alguns casos, havia proliferação de células epiteliais dos ductos biliares e fibrose periportal e, em menor frequência, intralobular. Na vesícula biliar, o edema de parede é a lesão mais observada. No rim, observa-se dilatação tubular cortical e medular e acúmulo de glóbulos eosinofílicos nos túbulos. No abomaso e intestinos há edema, principalmente, na submucosa e, em alguns casos severos, também entre feixes musculares. A doença ocorre também em equinos e as lesões macro e microscópicas são semelhantes às observadas nos bovinos (TOKARNIA et al., 1989).

Nos últimos anos, foram realizados diversos experimentos com plantas da região, suspeitas de causar a DPI. Três plantas desencadearam sinais clínicos e morte. A ingestão de *Senecio desiderabilis* reproduziu as alterações clínicas e lesões de insuficiência hepática crônica em bovinos (TOKARNIA et al., 1990). Já a administração de *Brunfelsia pauciflora* resultou em manifestações tremogênicas, sem lesões macro ou microscópicas em bovinos (TOKARNIA et al., 1991) e o consumo de *Cestrum corymbosum* var. *hirsutum*, inicialmente testado em coelhos, não produziu alterações, já em bovinos, cursou com insuficiência hepática aguda (GAVA et al., 1991).

Outras intoxicações experimentais por plantas suspeitas não manifestaram alterações clínicas, nos animais incluindo: *Drymis Braziliensis*, *Solanum variabile*, *Vernonia catarinense*, *Piper cf. mikaniana*, *Ionicera japônica*, *Fucsia regia* e *Salvia splendens* (CAMARGO, 2015).

Adicionalmente, o efeito tóxico de *Solanum pseudoquina* A. St-Hill sem nome popular na região, foi avaliado. Havia a suspeita da planta possuir relação de crescimento com uma taquara da região (cará), pois é uma trepadeira que se apoia na vegetação circundante e forma cobertura densa na área de mata. Quando a *S. pseudoquina* encontra-se em locais comuns com o cará, ocorre uma adaptação no tronco, o qual é encontrado horizontalmente ao solo e desse emergem brotos que

ficam ao alcance dos bovinos (CAMARGO, 2015). Neste estudo experimental, a planta foi administrada para 11 bovinos. Três bovinos apresentaram tremores musculares, anorexia, cansaço rápido, incoordenação e morte após a ingestão de doses de 35 a 40g/kg. Já doses de 10 a 30g/kg produziram, a partir de 3 horas após a administração, sinais clínicos de incoordenação motora, ataxia, cansaço, sialorreia e movimentação frequente das orelhas (CAMARGO, 2015).

Por meio do histórico clínico de casos relatados e exames clínico patológicos, sabe-se que a doença do peito inchado tem evolução subaguda a crônica e cursa com fibrose cardíaca. Em sequência, as lesões cardíacas e a substituição por tecido conjuntivo fibroso levam a um quadro de ICC e, posteriormente, formação de acentuado edema subcutâneo, principalmente na região esternal (TOKARNIA et al., 1989).

Na necropsia dos 3 bovinos observaram-se hemorragias no sulco coronário e no endocárdio esquerdo, fígado escuro e, em um bovino, palidez miocárdica. Microscopicamente, havia eosinofilia acentuada de cardiomiócitos, detritos celulares e inflamação mononuclear discreta, por vezes difusas entre as fibras musculares. No fígado, havia congestão leve a moderada (CAMARGO, 2015).

O diagnóstico da DPI se baseia nos dados epidemiológicos, histórico, exame clínico e lesões macro e microscópicas. O diagnóstico diferencial deve ser realizado com doenças que cursam com quadro clínico similar (intoxicações por *Ateleia glazioviana* e *Niendenzuella spp.*, pericardite traumática, trombozes do endocárdio e, de doenças hepáticas crônicas, principalmente, intoxicação por *Senecio spp.*) (GAVA, 2007).

4.5 EDEMA EM BOVINOS CAUSADO POR PLANTAS TÓXICAS

As plantas tóxicas que causam edema crônico, podem ser divididas em cinco grupos: as que causam fibrose cardíaca (*Ateleia glazioviana*, *Niendzuella acutifolia* e *Niendzuella multiglandulosa*); as que causam nefrose (*Cambretum (Thiloa) glaucocarpa*, *Metternichia princeps* e *Amarantus spp.*); as que contêm glicosídeos cardiotoxicos, *Nerium oleander* e *Kalanchoe spp.*; as que provocam hipertensão pulmonar (*cor pulmonale*), *Crotalaria pallida (mucronata)* (BOGHOSSIAN et al. 2007); e mais de 20 plantas hepatotóxicas, como *Crotalaria retusa* e *Senecio spp.* (TOKARNIA et al., 2012).

4.6 PLANTAS QUE AFETAM O CORAÇÃO

No Brasil, existem diversas plantas que causam morte súbita e afetam diretamente o funcionamento cardíaco. São plantas que contêm como princípio tóxico monofluoroacetato de sódio (MFA) (NASCIMENTO et al., 2018). Porém, animais que são intoxicados por esse grupo de plantas não desenvolvem lesões cardíacas e, geralmente, a evolução clínica dura apenas alguns minutos (NOGUEIRA et al., 2011).

Há ainda dois outros gêneros de plantas cardiotoxícas cujos agentes tóxicos causam fibrose e alterações regressivas do miocárdio de ruminantes com evolução subaguda a crônica, além de causar abortos (*Ateleia glazioviana*, *Niedenzuella acutifolia* e *Niedenzuella multiglandulosa*). Recentemente, a toxidez de *Niedenzuella stannea* foi demonstrada em ovinos (CALDEIRA et al., 2017). Cardinal et al. (2010) observaram que *N. multiglandulosa* também afeta ovinos e provoca lesões perinatais em cordeiros filhos de ovelhas que ingeriram a planta (4 doses de 5g/kg). As intoxicações por essas plantas do gênero *Niedenzuella* spp. e *Ateleia glazioviana* são semelhantes, caracterizando-se por manifestações clínicas relacionadas ao sistema cardiovascular (“morte súbita” e insuficiência cardíaca) (GAVA et al., 2001) e abortos (TOKARNIA et al., 1989).

4.6.1 Gênero *Niedenzuella* spp.

Várias espécies que eram classificadas como *Tetrapteryx* foram reclassificadas como *Niedenzuella* (NASCIMENTO et al., 2018). *Niedenzuella acutifolia* e *N. multiglandulosa* pertencem à família Malpighiaceae. São consideradas cipós ou arbustos escandentes, popularmente conhecidas como cipó-vermelho, cipó-ferro, cipó-ruão ou cipó-preto (PEIXOTO et al., 2011; TOKARNIA et al., 2012).

Niedenzuella spp. apresenta folhas ovais a elíptico-lanceoladas, com inserção oposta, pilosas quando jovens e glabras quando maduras. Sua inflorescência possui flores amarelas contendo cinco pétalas, com uma delas menor que as demais. Os frutos são pequenos e compostos, com coloração marrom-avermelhada. A planta floresce principalmente em julho e agosto, e frutifica em setembro (NASCIMENTO et al., 2018).

No Brasil, as diferentes espécies de *Niederzuehlla* foram confirmadas em todos os estados, com exceção do Rio Grande do Norte (MAMEDE, 2014). Contudo, apenas duas espécies são consideradas como causa de fibrose cardíaca (RIET-CORREA et al., 2009; CALDAS, 2011). A espécie *N. multiglandulosa*, já foi identificada nos estados do Paraná, Goiás, Mato Grosso do Sul, Bahia e em toda a região Sudeste. *N. acutifolia* possui ampla distribuição e foi identificada no Acre, Amazonas, Tocantins, Bahia, Maranhão, Pernambuco, Goiás, Mato Grosso, Paraná, Santa Catarina e em todos os estados do Sudeste (LUDKE et al., 2014).

Apesar de serem encontradas em diversos estados, os surtos de intoxicação só foram descritos na região Sudeste e Centro-Oeste (RIET-CORREA et al., 2009). A ocorrência de intoxicações por *N. multiglandulosa* foi relatada nos estados do Rio de Janeiro, São Paulo (TOKARNIA et al., 1989b) e Mato grosso do Sul (CARVALHO et al., 2006). A intoxicação por *N. acutifolia* foi diagnosticada nos estados de Minas Gerais e Espírito Santo (TOKARNIA et al., 2012). Ambas têm apresentação clínica e achados histopatológicos semelhantes. A morbidade varia de 6% a 28% e a letalidade é próxima a 100% (TOKARNIA et al., 1989b).

A intoxicação espontânea ocorre em bovinos e bubalinos (RIET-CORREA et al., 2005), principalmente, na época da seca (agosto a outubro), quando os animais têm acesso restrito ao alimento e a planta se mantém verde na pastagem (CARVALHO et al., 2006; NASCIMENTO et al., 2018). A planta é palatável, pois o gado ingere os brotos quando ofertados (CALDAS, 2008) e se torna menos tóxica com o amadurecimento das folhas (TOKARNIA et al., 1989b; PEIXOTO et al., 2011).

Experimentalmente, caprinos e ovinos também são susceptíveis (RIET-CORREA et al., 2009; CARDINAL et al., 2010). Porém, a dose tóxica para causar alterações cardíacas varia entre as espécies. Em bovinos, as doses de 5g/kg/dia durante 60 dias, 10g/kg/dia durante 13 a 41 dias e 20g/kg/dia durante 10 dias podem causar a intoxicação (TOKARNIA et al., 2000).

Os sinais clínicos em bovinos são decorrentes da ICC. Observam-se edemas subcutâneos, de barbela e esternal (“peito inchado”), veia jugular ingurgitada com pulso jugular positivo, arritmia cardíaca e fraqueza (TOKARNIA et al., 2000; GAVA et al., 2001; CARVALHO et al., 2006; RIET-CORREA et al., 2009; CALDAS et al., 2011, ARRUDA et al., 2017). Além disso, podem ser observados sinais de apatia, letargia, dificuldade de locomoção, tremores musculares, dispneia e abortos em qualquer fase

gestacional ou nascimento de neonatos fracos, que morrem logo após o parto (CARVALHO et al., 2006; RIET-CORREA et al., 2009; DE ARRUDA et al., 2017).

Na necropsia, as lesões mais importantes são fibrose e hipertrofia cardíaca concêntrica, edema em diversos órgãos, ascite, hidrotórax, hidropericárdio e fígado com aumento do padrão lobular (noz-moscada). Nos fetos bovinos abortados podem ser observadas petéquias no epicárdio, fibrose, edema cardíaco e fígado com aspecto de noz moscada (TOKARNIA et al., 1989b; CALDAS, 2011).

Microscopicamente, no coração observa-se fibrose intersticial, lise de fibras, necrose focal ou multifocal, além de atrofia de fibras cardíacas. No fígado, há congestão centrolobular, leve vacuolização e lise de hepatócitos, bem como fibrose (TOKARNIA et al., 2012). No sistema nervoso central (SNC), nota-se a vacuolização (espongiose ou *status spongiosus*), por vezes acentuada, principalmente, na junção entre as substâncias branca e cinzenta (TOKARNIA et al. 1989).

Em ovinos, nos estudos experimentais conduzidos por Riet-Correa et al. (2005; 2009), os animais que receberam dose menor de *Niederzuehlla multiglandulosa* (3 e 6g/kg) apresentaram sinais clínicos de cardiomiopatia e neuropatia semelhantes ao que ocorre em bovinos. Na microscopia, havia fibrose cardíaca e espongiose ou *status spongiosus* (edema extracelular, vacuolização da bainha de mielina ou tumefação dos corpos neuronais da substância branca) do SNC.

Em estudos mais recentes, foi identificado que a espécie *Niederzuehlla stanea* causa morte súbita em bovinos no Estado do Mato Grosso do Sul. Diferentemente das demais espécies citadas anteriormente, ela não provoca quadro subagudo a crônico, mas hiperagudo. A planta possui MFA, que é responsável pela intoxicação (CALDEIRA et al., 2017). A planta foi administrada para ovinos e doses únicas de 30g/kg foi capaz de causar curso clínico hiperagudo e morte súbita, similares aos descritos nos surtos espontâneos em bovinos e em outros estudos experimentais com plantas que contêm MFA (TOKARNIA et al., 2012; CALDEIRA et al., 2017).

No diagnóstico diferencial, considera-se outras doenças que acometem o funcionamento do coração em bovinos, como a pericardite traumática e as endocardites (GAVA, 2007). Clinicamente, podem ser confundidas com a intoxicação crônica por plantas que provocam fibrose cardíaca. Contudo, essas doenças não ocorrem em formas de surtos, promovem lesões de necropsia características e permitem o diagnóstico definitivo. A DPI deve ser levada em consideração por

apresentar quadro clínico similar. No entanto, a lesão característica é uma intensa fibrose intersticial do miocárdio, não ocorrendo lesões degenerativo-necróticas.

Adicionalmente, deve-se incluir, no diagnóstico diferencial, intoxicações por antibióticos ionóforos e deficiência de selênio e intoxicações pelas sementes de *Senna occidentalis* e *Senna obtusifolia*, apesar de lesões cardíacas serem raras (CARVALHO et al., 2006; CARMO et al., 2011; TOKARNIA et al., 2012). Nessas condições, a musculatura esquelética também é afetada, o que não ocorre nas intoxicações por *N. multiglandulosa* e *N. acutifolia*.

4.6.2 Gênero *Ateleia*

A planta tóxica mais importante desse gênero é *Ateleia glazoviana*, que pertence à família FABACEAE (BRAGAGNOLLO, VALERA, 2014), conhecida popularmente como “timbó”, “cinamomo bravo”, “maria preta” ou “amargo” (GAVA, BARROS, 2001). É considerada uma árvore caducifólia e pode chegar a 15m de altura. Essa planta é encontrada principalmente na região Sul, porém, já foi identificada no Rio Grande do Norte, como também nas regiões Sudeste e Centro- Oeste. Há relatos de intoxicação espontânea em bovinos que pode manifestar-se de três formas: aborto; insuficiência cardíaca aguda ou crônica; e doença neurológica caracterizada por letargia e cegueira (GAVA, BARROS, 2001). Estudos experimentais foram realizados em ovinos, mas o princípio ativo da planta ainda não é conhecido (GAVA et al., 2003; RAFFI et al., 2004). As lesões macro e microscópicas se assemelham às intoxicações por *N. multiglandulosa* e *N. acutifolia*, diferenciando-se pela epidemiologia.

4.7 PLANTAS QUE CONTEM GLICOSÍDEOS CARDIOTÓXICOS

Nesse grupo é importante considerar duas espécies de plantas tóxicas, *Nerium oleander* (LEÁNIZ et al. 2013) e *Kalanchoe blossfeldiana* (MENDONÇA et al., 2018), pertencentes à família Apocynaceae e Crassulaceae, respectivamente. Os surtos não são comuns, pois são plantas ornamentais e, apenas causam intoxicação, quando a ingestão ocorre de forma acidental, o que pode ocorrer por erros de manejo (plantas podadas e deixadas nas áreas de pastejo) (RIET-CORREA, MÉNDEZ, 2011).

4.7.1 *Nerium oleander*

Nerium oleander é uma planta arbustiva, encontrada em todo o Brasil, e que pode atingir 4m de altura (KOCH et al., 2015), popularmente conhecida como “espirradeira”. Surtos naturais de intoxicação foram diagnosticados em bovinos nos estados da Paraíba, Rio Grande do Norte e Rio Grande do Sul (SILVA et al., 2006; SOTO-BLANCO et al., 2006; PEDROSO et al., 2009; ASSIS et al., 2010).

Sua toxicidade está relacionada à quantidade de cardenolídeos, com ênfase na oleandrina, presente nas folhas, ramos, flores, raízes e seiva, frescas ou secas (ZIBBU; BATRA, 2010). Segundo Soto-Blanco et al. (2006), a oleandrina nas folhas é elevada, geralmente superior a 4,5mg. Os compostos cardenolídeos afetam a condutividade e contratilidade do coração, pois inibem a enzima Na⁺/K⁺ ATPase da membrana dos cardiomiócitos, promove redução do potássio e aumento do sódio intracelular e resulta no acúmulo de cálcio (SOTO-BLANCO et al., 2006). Para bovinos, a dose tóxica de 0,5 e 1,0g/kg de folhas da *N.oleander* desencadearam sinais clínicos e morte (PEDROSO et al., 2009). Em ovinos, a dose letal foi estimada entre 0,5 e 1g/kg de peso corporal de folhas verdes (ARMIÉN et al., 1994).

Os sinais clínicos em bovinos são observados entre 1 e 24 horas após a ingestão e a morte acontece entre 6 a 72 horas. Manifestam-se andar cambaleante, sede excessiva, desidratação, salivação, taquipneia, dispneia, taquicardia, arritmia cardíaca, atonia ruminal, apatia, inapetência, tremores musculares, micções e defecações frequentes (RIET- CORREA; BEZERRA; MEDEIROS, 2011).

Como achados macroscópicos, relatam-se mucosas congestionadas, petéquias no tecido subcutâneo, omento, serosa do rúmen, rins, pleura parietal, principalmente, no epicárdio. Efusões (hidrotórax, hidropericárdio e ascite), edema pulmonar, sufusões na mucosa dos pré-estômagos e abomaso e congestão hepática também pode ser observada. No coração, foram relatadas hemorragias multifocais no endocárdio e saco pericárdico, com petéquias, equimoses e coágulos no átrio e ventrículo esquerdo (PEDROSO et al., 2009, ASSIS et al., 2010; BOTELHO et al., 2018).

Histologicamente, no coração observam-se áreas extensas e multifocais de degeneração e necrose hialina das fibras musculares com infiltrado inflamatório mononuclear, hemorragias nos músculos papilares e dos ventrículos direito e esquerdo do coração. Além disso, há necrose de coagulação das células de Purkinje (RIET- CORREA; BEZERRA; MEDEIROS, 2011). O fígado apresenta-se com áreas

focais de degeneração e necrose de hepatócitos, além de hemorragia e congestão. Nos rins, observa-se necrose de células epiteliais dos túbulos distais e proximais e hemorragia nos túbulos renais (ASLANI et al., 2004; ASSIS et al., 2010).

Pedroso et al. (2009) relataram ainda, em casos experimentais, hemorragia subendocárdica no septo interventricular, vacuolização citoplasmática e perinuclear nas fibras próximas ao endocárdio. Degeneração hidrópica na camada superficial do omaso, rúmen e retículo, por vezes associada a infiltrado neutrofílico e moderada congestão intestinal.

O diagnóstico é realizado com base no histórico de ingestão acidental da planta, bem como na inspeção do rúmen nos ruminantes e no estômago dos equinos, durante a necropsia, onde podem-se observar as folhas da planta. A principal forma de prevenção é não deixar folhas e galhos da planta à disposição dos animais (RIET CORREA; MÉNDEZ, 2011).

4.7.2 Gênero *Kalanchoe* spp.

O gênero *Kalanchoe* spp. inclui aproximadamente 150 espécies nativas, principalmente da Arábia, África do Sul, Madagascar, Austrália e Brasil (MILAD et al., 2014). São consideradas plantas ornamentais, mas também podem ser encontradas no campo, em ambientes áridos e semiáridos (SMITH, 2004). São classificadas como ervas ou subarbustos terrícolas, de crescimento vertical, com várias ramificações, vulgarmente conhecidas como “folha da fortuna”, “folha da costa” ou “sião”.

As espécies de *Kalanchoe* são plantas que contêm glicosídeos cardiotoxicos, que afetam o funcionamento do coração, principalmente de bovinos jovens e adultos (MENDONÇA et al., 2018). Os principais compostos encontrados são antocianinas, cumarinas e bufadienólidos, esteróis e ácidos graxos, dentre outros (MILAD et al., 2014). Esses princípios tóxicos podem ser detectados em todas as partes da planta (KHAN, 2006). Contudo, as flores possuem uma concentração maior de glicosídeos cardiotoxicos e, conseqüentemente, maior toxicidade (MCKENZIE et al., 1989).

A perda de animais intoxicados com *Kalanchoe* spp. ocorre, principalmente, na África do Sul e na Austrália, pois o gado ingere a planta em períodos de secas e forragens inapropriadas. Até 2018, não existiam relatos de intoxicação em animais da América Latina. Porém, foi relatado surto espontâneo pelo consumo de *Kalanchoe*

blossfeldiana em 23 bovinos em Pernambuco, nordeste do Brasil (MENDONÇA et al., 2018).

As principais alterações clínicas nos bovinos intoxicados são depressão, emagrecimento, mucosas congestas, incoordenação, tremores, convulsões, paralisia, taquipneia, arritmia e diarreia hemorrágica (MAVENYENGWA, 1997; MENDONÇA, 2018, NASCIMENTO et al., 2018). Os achados macro e microscópicos são semelhantes ao da intoxicação por *N. oleander*.

No surto de Pernambuco, os bovinos tiveram acesso acidentalmente à planta, após esta ser podada e descartada próxima dos pastos. Os sinais clínicos foram observados a partir de 1 dia após ingestão. Bovinos adultos e bezerros morreram e fêmeas com quadros leves foram tratadas e apresentaram melhora (MENDONÇA et al., 2018).

4.8 PLANTAS NEFROTÓXICAS

No Brasil, as plantas nefrotóxicas de interesse pecuário são *Combretum glaucocarpa* (sin=*Thiloa glaucocarpa*), *Metternichia princeps* e *Amaranthus* spp. Sendo *C. glaucocarpa* a mais importante do grupo e de maior ocorrência no Nordeste (TOKARNIA et al., 2012).

4.8.1 Gênero *Combretum* spp.

Combretum glaucocarpa Mart. é uma árvore arbustiva, que pertence à família *Combretaceae*, pode ser observada na caatinga, com predomínio no litoral do Nordeste, principalmente, nos Estados do Ceará, Piauí, oeste da Bahia, oeste de Minas Gerais e no Tocantins (TOKARNIA et al., 2012).

Surtos espontâneos já foram descritos no Piauí, Ceará, Paraíba, Pernambuco, Tocantins e Bahia (TOKARNIA et al., 1981a; ALMEIDA et al., 2017; FRADE et al., 2017; HELAYEL et al., 2017). Recentemente, após um levantamento de plantas tóxicas no Sudoeste da Bahia, *C. glaucocarpa* também foi mencionada como suspeita de surtos em bovinos (REIS et al., 2020).

Nessas regiões, a planta é conhecida popularmente como “vaqueta” ou “sibaúba” e causa uma doença em bovinos conhecida como “popa-inchada”, “mal-da-rama”, “mal-da-rama-murcha” ou “venta-seca”. A doença geralmente ocorre

anualmente em forma de surtos, no início das estações chuvosas (TOKARNIA et al., 2012). Os surtos costumam acontecer nessa época em consequência do desenvolvimento de *C. glaucocarpa* em relação a outras plantas da região (HELAYEL et al., 2017).

Os bovinos acometidos adoecem por um período de cinco a oito dias, entre o 10° e 25° dia após a primeira chuva. O índice de letalidade é de aproximadamente 75%. A incidência da doença varia de ano para ano, pois tem relação com a maneira de como se inicia a época chuvosa (RIET-CORREA; BEZERRA; MEDEIROS, 2011).

Os sinais clínicos consistem em edemas subcutâneos, mais evidentes na parte posterior da coxa, períneo, escroto e, por vezes, em toda região ventral do abdome, tórax e barbela. Observa-se também, em alguns casos, emagrecimento, atonia ruminal, fezes ressecadas com muco, por vezes com estrias de sangue, ou ainda enegrecidas, focinho ressecado, secreção catarral, pelos ásperos e polidipsia (HELAYEL et al., 2017).

Na necropsia, as principais alterações, além dos edemas subcutâneos, incluem efusões na cavidade abdominal, torácica e saco pericárdio e edema perirrenal. Além disso, observam-se hemorragias nas serosas, epicárdio, endocárdio e mucosas. Helayel et al. (2017) também relataram sufusões no encéfalo de um bovino.

Microscopicamente, a alteração mais significativa é necrose tubular tóxica. Observam-se células epiteliais degeneradas, cilindros hialinos intraluminais e edema intersticial no córtex renal. O epitélio pode estar finamente vacuolizado de aspecto espumoso. Degeneração gordurosa, demonstrada pela coloração Sudan III, pode estar presente nas alças de Henle (HELAYEL et al., 2017). No fígado, pode ocorrer necrose paracentral; já nas vias digestivas e áreas superiores, necrose fibrinóide (TOKARNIA et al., 1981b).

Essas alterações resultam em insuficiência renal, que por sua vez, aumenta os níveis de ureia e creatinina. A ureia em níveis elevados pode induzir quadros de hemorragias, devido à interferência nos fatores de coagulação e permeabilidade vascular (RADOSTITS et al., 2021). Silva (1987) relatou o aumento dos níveis séricos de ureia, creatinina e bilirrubina total e presença de albumina, sais biliares e cilindros na urina em bovinos intoxicados experimentalmente por *C. glaucocarpa*.

4.8.2 *Metternichia princeps*

A *Metternichia princeps* é uma árvore da família *Solanaceae*, popularmente conhecida como “trombeteira”, “café-do-mato” e “jasmim-do-morro” (LORENZI, 2009; TOKARNIA et al., 2012). Pode ser encontrada desde o estado do Rio de Janeiro até a Bahia, em regiões de mata atlântica (CALDAS et al., 2012; PEDROSO et al., 2015). Contudo, na Bahia já foi identificada na região semiárida, nos municípios de Baixa Grande, Itaberaba e Entre Rios (PEDROSO et al., 2015). Surtos espontâneos só ocorreram em caprinos (PRADO et al., 2007; PEDROSO et al., 2015) e, experimentalmente, a intoxicação já foi reproduzida em caprinos, bovinos, ovinos e coelhos (CALDAS et al., 2012; MARAN et al., 2012).

No experimento em bovinos, verificou-se que a dose letal varia de 20 a 40g/kg. Os sinais clínicos e alterações laboratoriais se assemelham aos da intoxicação por *C. glaucocarpa*, porém são mais agudos (9 a 61 horas) após início da administração da planta. Inapetência, atonia ruminal e incoordenação também foram relatados nos bovinos intoxicados. Os achados de necropsia foram hidropericárdio e edema perirrenal. Na histopatologia há necrose coagulativa dos túbulos uriníferos do córtex renal e cilindros hialinos. No fígado, apenas um bovino apresentou dissociação dos cordões de hepatócitos (CALDAS et al., 2012).

No experimento com coelhos, conduzido por Maran et al. (2012), a ingestão de planta causou morte súbita. Os únicos sinais clínicos demonstrados pelos animais foram incoordenação, movimentos bruscos, desordenados e quedas com permanência de decúbito lateral seguido de morte. Presume-se que a ação direta do princípio tóxico possa acarretar insuficiência cardíaca aguda e, conseqüente, choque cardiogênico. Microscopicamente, verificaram-se em todos os coelhos congestão, vacuolização e eosinofílica das fibras miocárdicas, semelhante às alterações de intoxicações de plantas que afetam coração e causam morte súbita em ruminantes. No fígado, a lesão mais relevante consiste em tumefação dos hepatócitos por isquemia. Os autores correlacionam às alterações histopatológicas renais e hepáticas com a lesão celular provocada por hipóxia.

4.8.3 Gênero *Amaranthus* spp.

Intoxicações por plantas do gênero *Amaranthus* spp. também são consideradas diagnósticos diferenciais de doenças que cursam com edema do peito, pois provocam sinais clínicos e lesões semelhantes. Essas plantas pertencem à família *Amaranthaceae*, são invasoras de lavouras e se desenvolvem em terrenos férteis (FERREIRA et al., 1991). No Brasil, há relatos da intoxicação subaguda em bovinos por *Amaranthus hybridus*, *A. blitum*, *A. retroflexus*, *A. quitensis* (FERREIRA et al., 1991; LEMOS et al., 1993) e *Amaranthus spinosus*, no Rio Grande do Sul (LEMOS et al., 1993). Em ovinos, a intoxicação natural foi descrita no Rio de Janeiro (PEIXOTO et al., 2003).

Os sinais clínicos se assemelham aos causados por *C. glaucocarpa* e *M. princeps*. Edemas subcutâneos, efusões e hipofonese cardíaca são comuns. Hipoalbuminemia, hipoproteinemia e proteinúria são achados laboratoriais. Nas necropsias, observam-se úlceras em mucosas e hemorragias no tecido subcutâneo, efusões e edema perirrenal. Na histologia, a principal lesão é a nefrose tubular tóxica, que causa insuficiência renal (FERREIRA et al., 1991; LEMOS et al., 1993, MELO et al., 2014).

No Nordeste, foi relatada a forma crônica da intoxicação, no estado da Paraíba. Nessa região do semiárido, *A. spinosus* é popularmente conhecida como “bredo” ou “bredo de porco” (BARRETO DE MELO et al., 2014). Nesse caso, a característica nefrose tubular tóxica ocorreu associada a focos de fibrose e infiltrado inflamatório mononuclear. O curso clínico da doença favoreceu a regeneração tubular, pois a evolução foi de 32 dias, diferente do quadro subagudo, o qual varia de 3 a 10 dias (FERREIRA et al., 1991; LEMOS et al., 1993).

Para o controle da intoxicação por *Amaranthus* spp., recomenda-se que áreas invadidas sejam roçadas, uma vez que, quando a planta é dessecada, perde consideravelmente a toxicidade (RIET-CORREA; BEZERRA; MEDEIROS, 2011).

4.9 PLANTAS PNEUMOTÓXICAS

No Brasil, as plantas pneumotóxicas conhecidas incluem *Crotalaria pallida* (*mucronata*), a batata doce mofada por *Fusarium solani* (LEMOS et al., 1997;

MEDEIROS et al., 2001) e edema pulmonar agudo em bovino (EEPAB), denominado febre da rebrota (WICPOLT et al., 2014).

4.9.1 Gênero *Crotalaria*

As plantas do gênero *Crotalaria* são conhecidas popularmente como “xique-xique”, “guizo de cascavel” ou “chocalho de cascavel”, devido ao aspecto dos frutos secos que produzem som semelhante ao de um chocalho. Tal característica foi responsável pela denominação do gênero da planta, visto que *Crotalaria* designa chocalho em latim. Essas plantas são importantes na agricultura devido a fixação de nitrogênio atmosférico no solo, produção de húmus e fornecimento de cobertura vegetal no plantio direto. No entanto, também são plantas de interesse pecuário, devido a toxicidade quando ingeridas pelos animais (NOBRE et al., 2004; RIET-CORREA; BEZERRA; MEDEIROS, 2011; UBIALI et al., 2011).

No Brasil, há registro de ocorrência de, pelo menos, 40 espécies de *Crotalaria*, A mais frequente é *C. retusa*. Sob condições naturais, *C. mucronata* e *C. juncea* afetam o sistema respiratório de bovinos e equinos, respectivamente (BOGHOSSIAN et al., 2007; LEMOS et al., 1997; NOBRE et al., 2004). Já *C. retusa*, *C. spectabilis* e *C. incana* são hepatotóxicas (UBIALI et al., 2011; TOKARNIA et al., 2012).

Segundo Medeiros, Górnjak e Guerra (1999), a MCT e seus metabólitos podem ser eliminados no leite. Experimentalmente, a ingestão de leite de cabras alimentadas com *Crotalaria spectabilis* induziu pneumonia intersticial e degeneração de hepatócitos em ratos que receberam o leite misturado a ração.

No Brasil, apenas um surto de intoxicação espontânea por *C. mucronata* em bovinos foi descrito. Nesse surto, 12 bovinos morreram após consumo de ração contaminada, acidentalmente, com sementes de *C. mucronata* no estado de Minas Gerais (LEMOS et al., 1997). A evolução foi de 15 a 30 dias e, à necropsia havia lesões pulmonares e hepáticas. O exame microscópico revelou, nos pulmões, espessamento difuso das paredes alveolares devido à proliferação dos pneumócitos tipo II e fibroblastos. Em apenas um bovino, foram observadas lesões hepáticas caracterizadas por necrose centro-lobular e moderada fibrose periportal (LEMOS et al., 1997).

A reprodução experimental da intoxicação por *C. mucronata* foi descrita em bovinos por Tokarnia e Döbereiner (1982), pois na revisão realizada por Hurst (1942), foi suspeita de causar a morte de bezerros em Queensland, Austrália e havia sido

considerada como tóxica para bovinos. No Brasil, ela já havia sido descrita, mas não se sabia sobre toxicidade e palatabilidade da espécie.

A administração por via oral de folhas recém-colhidas em doses únicas de 60 ou 80g/kg resultou em quadro agudo e morte, os achados de necropsia foram negativos, com exceção do odor característico da planta macerada que o cadáver exalava. A dose de 25 g/kg, excepcionalmente, também causou morte em um bovino e foi observado hidrotórax e edema pulmonar acentuado. Nos achados histopatológicos havia esteatose hepática, degeneração vesicular das células hepáticas e edema pulmonar. Verificaram-se que doses de 20g/kg não provocaram sinais de intoxicação ou causaram sinais clínicos brandos. Em animais que receberam doses de 2,5, 5 e 10g/kg, administradas durante o período de 120 dias, não foram observados achados macroscópicos e nem histopatológicos (TOKARNIA e DOBEREINER, 1982).

Nos animais que apresentam sinais clínicos e sobreviveram, observaram-se anorexia, focinho seco e fezes amolecidas ou ressequidas, às vezes com muco. Os sinais clínicos iniciaram-se 6 a 24 horas após à administração. Nos casos fatais, a evolução da intoxicação variou entre 4 e 44 horas, sobrevivendo a morte em 16 a 68 horas após o início da administração da planta. As inflorescências e vagens recém-colhidas, que foram administradas na dose de 60g/kg, não provocaram alterações de significado. Ao serem dessecadas, as folhas perdem a maior parte da toxicidade (TOKARNIA; DOBEREINER, 1982).

Em outro estudo, foram administradas sementes moídas de *C. pallida* para bovinos em doses diárias de 5, 7,5 e 10g/kg durante 47 a 61 dias. Os primeiros sinais clínicos ocorreram 47 a 80 dias após início do consumo e, a morte ocorreu, entre 3 horas e 5 dias após o início dos sinais clínicos. Os sinais mais observados incluíram pulso venoso positivo da veia jugular, respiração abdominal, taquicardia, fezes ressequidas, edema submandibular e fraqueza. À necropsia havia, em geral, palidez pulmonar, hidropercárdio, hidrotórax, hidroperitônio, edema mesentérico, aumento da consistência hepática, dilatação de ventrículo direito e edema da parede ruminal. O exame histológico revelou, no pulmão, espessamento das paredes alveolares e da parede das arteríolas, com diminuição da luz e fibrose periarteriolar (BOGHOSSIAN et al., 2007).

Em ovinos, a planta *C. mucronata* também foi testada e observou-se morte de 13 a 22 horas após a administração das folhas verdes em doses únicas de 2,5 a

40g/kg. Macroscopicamente, observaram-se edema pulmonar acentuado e hidrotórax e, na microscopia, além do edema pulmonar evidente, havia edema ao redor das artérias peribronquiais e peribronquíolares, subpleural e interlobular. Em razão das alterações, concluíram que ovinos são mais sensíveis comparado aos bovinos (BORELLI et al., 2016).

A toxicidade de plantas do gênero *Crotalaria* é atribuída, principalmente, à monocrotalina (MCT), um alcalóide pirrolizidínico (AP). Outros alcalóides já foram considerados hepatotóxicos e muitos outros são pneumotóxicos, neurotóxicos, mutagênicos e carcinogênicos (BARRETO et al., 2006). Quando hepatotóxica, a metabolização da monocrotalina ocorre no fígado, induzindo necrose e perda de hepatócitos, que posteriormente são substituídos por tecido fibroso (PETRY et al., 1984).

O mecanismo do edema pulmonar induzido por pirrolizidinas pneumotóxicas é decorrente da hipertensão pulmonar associada à lesões vasculares no pulmão. A hipertrofia da musculatura lisa da túnica média associada à tumefação e lise de células endoteliais contribuem para o estreitamento da luz e espessamento da parede das artérias pulmonares com fibrose. O resultante aumento da pressão sanguínea arterial pulmonar induz hipertrofia do ventrículo direito (WHO, 1988). De fato, espécies de *Crotalaria* são utilizadas com frequência como modelo para reproduzir hipertensão pulmonar em animais de laboratório (LEE, 2005).

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 ESTUDOS RETROSPECTIVOS

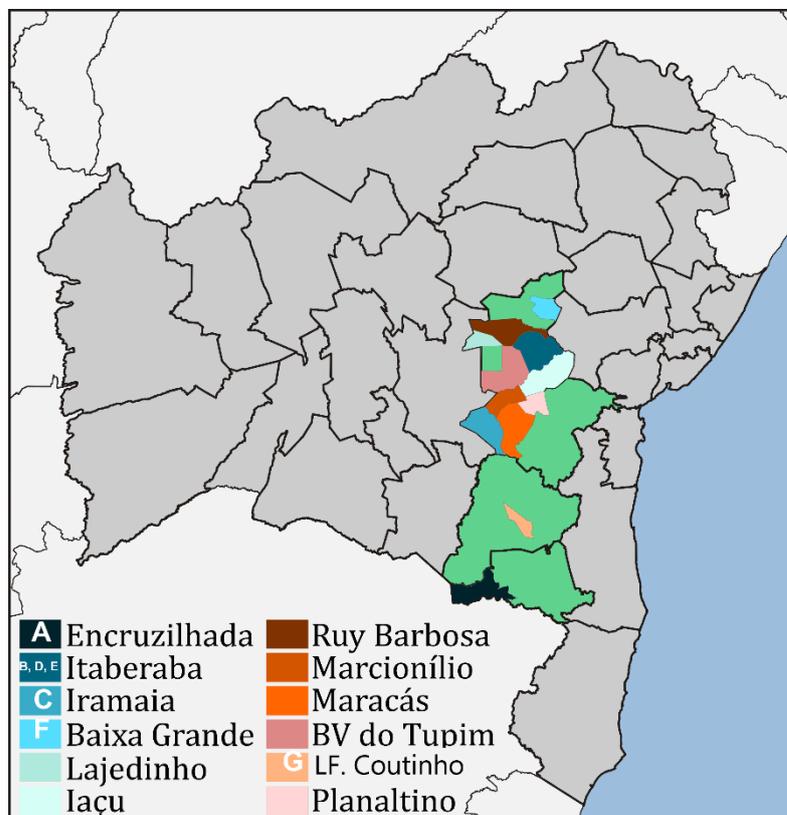
Foram estudados sete surtos (A-G) da doença do edema crônico (DEC) em cinco municípios do Estado da Bahia, que ocorreram entre 2007 e 2017 (estudo retrospectivo de 11 anos). A maioria dos surtos ocorreram no Centro-Norte Baiano, mais especificamente, no Piemonte da Chapada Diamantina, regiões de clima semiárido, com elevadas temperaturas e chuvas escassas e mal distribuídas. Na Figura 2, encontram-se ilustrados geograficamente os municípios onde os surtos ocorreram.

As informações acerca do histórico, dados clínico-epidemiológicos e anatomopatológicos foram obtidos pela revisão dos prontuários clínicos, fichas e laudos anatomopatológicos arquivados no Centro de Desenvolvimento da Pecuária da Universidade Federal da Bahia (CDP-UFBA), no Laboratório de Patologia Veterinária (LPV-UFBA) e Setor de Patologia Veterinária da Universidade Federal do Recôncavo Baiano (SPV-UFRB). As lâminas histopatológicas foram reavaliadas, após a confecção de novos cortes histológicos. Adicionalmente, estas informações foram complementadas por coleta de informações com os proprietários, médicos veterinários e pesquisadores que acompanharam os surtos.

Foi informado por médicos veterinários e produtores rurais que surtos também já ocorreram nos municípios de Lajedinho, Iaçú, Boa Vista do Tupim, Planalto, Planaltino, Maracás e Marcionílio Souza.

Os dados mensais referentes à temperatura, umidade relativa do ar e chuvas acumuladas foram obtidos no Instituto Nacional de Meteorologia do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (Inmet-MAPA).

Figura 2: Municípios baianos onde ocorreram os sete surtos de edema crônico em bovinos estudados e outros municípios com histórico da doença.



Fonte: Surtos estudados de A-G e demais municípios que possuem surtos relacionados. Elaboração própria.

O surto A ocorreu em 2007 no município de Encruzilhada (altitude de 650m / latitude 15°31'53"S / longitude 40°54'34"W) e o surto B no município de Itaberaba (altitude de 272m / lat. 12°30'57"S / long. 40°18'14"W), em 2008. O surto C ocorreu em 2009 no município de Iramaia (altitude de 661m, lat.13°17'09" S/ long. 40°57'03"W). Os surtos D e E ocorreram em Itaberaba, no ano de 2011. Já o surto F, ocorreu em 2011 no município de Baixa Grande (altitude de 364m/ lat. 11°57'18"S/ long. 40°9'58"W) e o surto G no município de Lafayette Coutinho (altitude 611m/ lat. 13°38'11"S/ long. 40°12'44"W), em 2017.

5.2 ESTUDO PROSPECTIVO

Durante os 11 últimos anos, as propriedades dos surtos receberam visitas de médicos veterinários de instituições da UFBA e UFRB, e estão representadas no Quadro 2. Para acompanhar casos mais recentes, foram escolhidas fazendas com

animais acometidos, indicadas por médicos veterinários de campo, lojas agropecuárias e pecuaristas.

Entre 2020 e 2021, foram realizadas cinco novas visitas técnicas a propriedades da mesorregião do Centro-Norte, sendo duas (Itaberaba e Lafaiete Coutinho) com surtos anteriormente já acompanhados (surto B e G, respectivamente) e outras três, uma em Castro Alves e duas em Lajedinho, com suspeita da doença. Nessa ocasião, foram coletadas informações referentes aos dados clínico-epidemiológicos, evolução, época e locais de ocorrência, morbidade, mortalidade e letalidade, bem como realizada inspeção das pastagens e matas nativas a procura de possíveis plantas tóxicas, até então, desconhecidas, que pudessem estar associadas à doença ou apontadas empiricamente pelos produtores como tóxicas.

Durante essas visitas adotou-se um protocolo de entrevista a produtores e médicos veterinários que realizavam atendimento na região, sendo utilizado formulário adaptado ao empregado por Silva et al. (2006). Para descartar a associação da doença com a ingestão de plantas tóxicas conhecidas, que poderiam cursar com quadro clínico semelhante, foi utilizado o livro de Plantas Tóxicas do Nordeste (RIET CORREA et al., 2011), com ênfase nas plantas que causam edema em bovinos, em especial, as cardiotoxicas *Ateleia glazoviana* e *Niedenzuella* spp.; as hepatotóxicas, *Crotalaria retusa* e *Senecio* spp., as nefrotóxicas, *Cambretum glaucocarpa*, *Metternichia princeps*, e pneumotóxica *Crotalaria mucronata*.

Durante visitas técnicas realizadas em duas propriedades no município de Lajedinho em 2020 e 2021 e na propriedade de Itaberaba, onde ocorreu o surto B, verificou-se que os produtores atribuíram a doença do edema crônico dos bovinos ao consumo natural de uma planta conhecida popularmente como “cipó branco”. Desta forma, exsiccatas foram confeccionadas e enviadas ao herbário da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS) para identificação botânica.

5.3 EXPERIMENTO PILOTO

Este experimento foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (protocolo número 23007.013398/2012-21).

O experimento piloto foi realizado durante 60 dias entre os meses de maio e agosto de 2021, no CDP – UFBA, em Oliveira dos Campinhos, distrito de Santo Amaro, BA, Brasil. Foi utilizado um bezerro, macho, sem raça definida com 8 meses de idade e 105kg. O bezerro foi mantido em baia individual com acesso a água e era solto em um piquete, com acesso a pastagem, uma vez ao dia. O bezerro foi desverminado antes do início do experimento e adaptado ao local por uma semana.

As plantas utilizadas no experimento (folhas e vagens) foram colhidas em duas propriedades Fazenda Galileia (12°26'37.2"S 40°42'56.8"W) e Fazenda Bonita (12°19'10.5"S 40°56'45.3"W) no município de Lajedinho com histórico da ocorrência da doença e, que, já haviam sido visitadas pela equipe para estudo epidemiológico. Amostras da planta utilizada nos experimentos foram identificadas no Herbário da Universidade Estadual de Feira de Santana (HUEFS) (nº 257.081) como *Fridericia cinerea* (Bureau ex K.Schum.) L.G.Lohmann (Figura 2). A planta era coletada a cada oito dias, pesada, armazenada em sacos de linhagem e mantida em câmara fria (3-5°C). Diariamente, a dose da planta administrada (40g/kg/PV) ao bezerro era pesada, uma hora antes do fornecimento, mantida à temperatura ambiente e fornecida em cocho individual para consumo de forma espontânea.

Diariamente, o bezerro era avaliado clinicamente, sendo observadas a motilidade ruminal, frequências cardíacas e respiratórias, temperatura retal e coloração das mucosas. Semanalmente, amostras de sangue eram coletas por punção da veia jugular com sistema a vácuo em tubos com EDTA e sem anticoagulante para realização do hemograma e bioquímica sérica, respectivamente. Dosagens de creatinina, ureia, transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), gamaglutamiltranspeptidase (GGT), creatinafosfoquinase (CK), proteína total e frações foram realizadas em Laboratório particular. Amostras de urina foram colhidas em tubo falco seco e analisadas no Laboratório do CDP-UFBA realizadas avaliação física, química por fita de reagente.

O experimento foi interrompido aos 60 dias, visto que o animal não apresentou sinais de intoxicação e não havia mais disponibilidade da planta nos locais de coleta.

5.4 EXAMES LABORATORIAIS

Os resultados de exames de sangue e urina dos bovinos acometidos pela DEC dos sete surtos estudados, entre os anos 2007 a 2017, foram revisados e tabulados. Dentre os 22 bovinos atendidos no período, foram encontrados resultados de hemograma, bioquímica sérica e urinálise de 14 (63%), 10 (45%) e 3 (13,6%) animais, respectivamente.

Os hemogramas dos animais do surto B, C, D e F foram realizados no Laboratório do CDP-UFBA e os do surto G por Laboratório particular (VetinLab, Lauro de Freitas, BA). As amostras de sangue foram obtidas por punção da veia jugular, utilizando-se sistema à vácuo, em tubos de 5mL contendo o anticoagulante etilenodiaminotetracetato de sódio (EDTA) em solução aquosa a 10%.

Foram recuperados os resultados dos exames bioquímicos dos bovinos dos surtos D, F e G, os quais foram realizados em Laboratórios particulares diferentes. Já a urianálise foi realizada nos bovinos do surto D e F.

5.5 NECROPSIA E HISTOPATOLOGIA

Dos 22 bovinos acometidos pela DEC, aqui estudados, 12 foram necropsiados e, destes, nove possuíam resultado histopatológico. As informações referentes apresentam-se no Quadro 2. Na necropsia foram coletados fragmentos de órgãos da cavidade abdominal (fígado, baço, rins, intestino), cavidade torácica (pulmões e coração) e sistema nervoso central. Esse material foi fixado em formol 10 % tamponado, processado pelas técnicas rotineiras de histologia, cortados à 5µm e os cortes histológicos obtidos foram corados pela hematoxilina-eosina (HE).

Blocos histológicos com as principais lesões foram separados, recortados e recorados com a mesma coloração rotineira e pelo kit comercial Tricrômico de Masson.

Fotomicrografias foram capturadas com microscópio Zeiss, Scope A.1 com câmera acoplada (AX10 Axion Cam ICc5).

Quadro 2: Municípios que tiveram surtos de bovinos com edema crônico que foram visitadas por diferentes equipes e relação de exames realizados nos animais avaliados

Surto/ Ano	Nº	Equipe visita técnica	Hemograma	Bioquímico	Urianálise	Necropsia	Histopatológico
A/2007	Bov.1-A	CDP- UFBA				X	X
	Bov.2-A					X	X
B/2008	Bov.1-B	CDP- UFBA				X	
	Bov.2 -B		X			X	
C/2009	Bov.1-C	CDP- UFBA	X			X	
	Bov.2-C		X			X	
D/2011	Bov.1-D	UFRB	X	X		X	X
	Bov.2-D		X			X	X
	Bov.3-D					X	X
	Bov.4-D		X		X		
E/2011	Bov.1-E	UFRB					
F/2011	Bov.1-F	UFRB	X	X		X	X
	Bov.2-F					X	X
	Bov.3-F			X	X		
	Bov.4-F		X		X		
	Bov.5-F		X	X			
	Bov.6-F		X	X			
	Bov.7-F		X	X			
	Bov.8-F			X			
G/2017	Bov.1-G	UFRB	X			X	X
	Bov.2-G		X	X		X	X
	Bov.3-G		X	X			
Total	22		14	10	3	13	9

Fonte: Elaboração própria. CDP - Centro de Desenvolvimento da Pecuária. UFBA - Universidade Federal da Bahia. UFRB - Universidade Federal do Recôncavo Baiano

6 RESULTADOS

6.1 EPIDEMIOLOGIA

Os dados epidemiológicos dos sete surtos de edema crônico em bovinos no estado da Bahia encontram-se resumidos na Tabela 2. Desde a década de 90, ocorrem surtos e mortes de bovinos na Bahia, com a principal manifestação clínica de edema localizado no peito, barbela e, por vezes, na cabeça e membros. Produtores que procuraram o CDP-UFBA, Setor de Clínica de Grandes Animais e SPV da UFRB relataram a recorrência dessa doença anualmente. Durante esse período, o CDP-UFBA e o SPV-UFRB tem sido requisitado para investigação diagnóstica desses surtos por meio de visitas as fazendas, em diferentes municípios baianos, avaliação dos animais doentes, inspeção das pastagens e realização de necropsias na tentativa de elucidação diagnóstica.

6.1.1 Encruzilhada

O surto A ocorreu no município de Encruzilhada, BA, entre os meses de outubro e dezembro de 2007 e acometeu bovinos da raça Nelore, machos e fêmeas, com idade de 1,5 anos, provenientes do município vizinho (Pedra Azul, MG), criados em regime extensivo, com fornecimento de sal mineral. O surto ocorreu em um período de seca intensa (cinco meses sem chuvas). O tempo do aparecimento dos sinais clínicos até o óbito era de dois a três meses. Neste surto a mortalidade foi de 5,5%, porém o número de animais doentes não foi informado. Inicialmente, houve a suspeita de clostridiose e o rebanho foi vacinado. Na propriedade havia área de plantio de eucalipto, com pastagem verde. Alguns animais que exibiram a doença eram mantidos na mata nativa e, quando transferidos para essa área, apresentaram melhora do quadro.

6.1.2 Itaberaba

No surto B, em Itaberaba, BA, 11 bovinos, fêmeas, adultas, Nelore, morreram de um rebanho de 120 (9,1%), no mês de dezembro de 2008. Segundo o proprietário, havia escassez de pastagens (seca) e as vacas prenhas foram introduzidas em pastagem com acesso a mata, onde foram mantidas por três meses (outubro a

dezembro). Os animais apresentaram acentuado edema de barbelas e peito, além de emagrecimento. O período entre o aparecimento dos sinais clínicos e o óbito era de aproximadamente um mês. Durante a visita, suspeitou-se de intoxicação por plantas que cursam com fibrose cardíaca, em especial, *Niederzuehleria* spp., mas não foram encontradas plantas tóxicas na mata em que os animais tiveram acesso.

Os surtos D e E ocorreram em duas fazendas do mesmo proprietário. O surto D acometeu um rebanho de 425 bovinos, dos quais 11 machos e quatro fêmeas, de piquetes diferentes, apresentaram a doença (morbidade de 3,5%). A mortalidade foi de 1,41% e a letalidade de 40%. No surto E, o rebanho era composto por 120 cabeças de gado, não constavam informações de quantos adoeceram, porém 16 bovinos morreram (13,3%). Em ambas as fazendas, os bovinos eram mantidos havia um mês em pastagens com acesso a mata nativa, devido à escassez de pastagens na época de seca. Clinicamente, os bovinos apresentavam inapetência, edema na barbelas, peito e membros e morriam, em média, 15 dias a dois meses, após início dos sinais clínicos. Alguns dos animais doentes foram retirados do piquete e suplementados com farelo de soja e milho e conseguiram se recuperar. Segundo o proprietário, na fazenda vizinha, na mesma época, dois bovinos manifestaram sinais clínicos semelhantes, seguido de morte. Além disso, informou que casos ou surtos semelhantes nunca ocorreram na propriedade nos 10 anos em que atua na criação de bovinos de corte.

Durante a inspeção das pastagens onde os animais eram mantidos não foram encontradas plantas tóxicas conhecidas. Contudo, *Metternichia princeps* foi observada na estrada de acesso a propriedade, próximo à cerca do piquete no que os animais estavam. Nesta mesma ocasião, dois bovinos do surto D foram eutanasiados e necropsiados (Bov.1D; Bov.3D). Outros dois (Bov.2D; Bov.4D) foram encaminhados e internados no CDP-UFBA, onde receberam tratamento por um mês. Houve agravamento do quadro clínico e a morte do Bov.4D. O proprietário optou pela eutanásia do Bov.2D, e ambos os bovinos foram necropsiados para investigação diagnóstica.

6.1.3 Iramaia

O surto C ocorreu no município de Iramaia, BA em outubro de 2008, de um rebanho de 850 cabeças de gado, adoeceram 10 bovinos (morbidade 1,17%) e dois morreram (mortalidade de 0,23% e letalidade de 20%). O sinal clínico era edema de

barbela que evoluía, em alguns casos, para membros torácicos. Os animais eram da raça Nelore, criados em regime extensivo, com acesso a sal mineral e a mata nativa. O tempo de evolução até o óbito era de um a dois meses. Dos bovinos que apresentavam edema, dois foram encaminhados ao CDP para acompanhamento clínico e realização de exames laboratoriais, ambos receberam tratamento paliativo por um mês, mas não houve melhora clínica. Foram eutanasiados e necropsiados.

6.1.4 Baixa Grande

O surto F ocorreu no município de Baixa Grande, BA, em 2011, em uma propriedade com rebanho de 500 bovinos; destes 45 foram acometidos (morbidade de 9%) e 22 morreram (mortalidade de 4,4% e letalidade de 48,8%). Os bovinos eram da raça Nelore e mestiços, criados em regime extensivo, e tinham sido trazidos do estado do Tocantins há um ano. Segundo o proprietário, houve mudança de manejo e os bovinos foram transferidos para uma área de mata nativa, onde notaram o início do edema de barbela, cabeça, peito e membros torácicos dias após estarem com acesso a mata nativa. O tempo de evolução entre o aparecimento dos sinais era de cinco a oito dias. Os demais bovinos do rebanho, que não adoeceram, estavam em pastagem de *Brachiaria spp.*, sem acesso a mata da região. Havia informação também que na propriedade vizinha, em 1993, dois animais morreram após apresentarem o mesmo quadro clínico.

Durante a inspeção das pastagens observaram-se *Metternichia princeps* na beira de estrada e próximo da cerca de onde os animais eram mantidos e tinham acesso. Não foram encontradas outras plantas tóxicas conhecidas.

6.1.5 Lafaiete Coutinho

O surto G ocorreu em uma propriedade com 350 bovinos. Seis adoeceram (morbidade de 1,7%) e três morreram (mortalidade de 0,85% e letalidade de 50%). Eram mestiços de nelore, com idade de 2 anos e meio, criados em sistema extensivo com mata nativa da fazenda. Eram vacinados para febre aftosa, clostridioses, brucelose e raiva, e tinham acesso a sal mineral. Os animais apresentavam edema de face, barbela, peito, membros e, por vezes, em prepúcio e testículos. Segundo o proprietário, os primeiros sinais clínicos ocorreram 15 dias após animais serem

transferidos a pastagens com mata nativa da região, e os bovinos que exibem edema subcutâneo, membros e região inguinal têm prognóstico desfavorável. Relataram ainda que, o tratamento precoce com antitóxico e corticoide resulta em recuperação de alguns animais. O Bov.3G, foi tratado por 3 meses e se recuperou. Durante a contenção do Bov.2G para realização de exame clínico houve agravamento do edema da face e barbela.

Tabela 1: Principais dados epidemiológicos dos sete surtos de edema crônico em bovinos no estado da Bahia entre 2007 e 2017

Surto	Município (BA)	Mês e ano de ocorrência	Total de bovinos no rebanho	Morbidade	Mortalidade	Ident. do Bovino	Tipo de Morte/Situação	Idade	Raça	Sexo
A	Encruzilhada	out/2007 dez/2007	900	NI	(50/900)	1A	Eut.	1,5 anos	Nelore	F
						2A	Eut.	1,5 anos	Nelore	M
B	Itaberaba	dez/2008 dez/2008	120	NI	(11/120)	1B	natural	Adulta	Nelore	F
						2B	natural	Adulta	Nelore	F
C	Iramaia	out/2009	850	1,17% (10/850)	0,23% (2/10)	1C	Eut.	5 anos	Nelore	F
						2C	Eut.	5 anos	Nelore	F
D	Itaberaba	set/2011	425	3,5% (15/425)	1,41% (6/15)	1D	Eut.	2,5 anos	Mestiço	M
						2D	Eut.	2 anos	Nelore	F
						3D	Eut.	2,5 anos	Nelore	M
						4D	natural	2,5 anos	Nelore	M
E	Itaberaba	set/2011	120	NI	(16/120)	1E	NI	NI	NI	NI
F	Baixa Grande	out/2011 out/2011 ou/2011 out/2011	500	9% (45/500)	4,4% (22/45)	1F	natural	1,5 anos	Nelore	M
						2F	Eut.	1,5 anos	Nelore	M
						3F	Eut.	1,5 anos	Nelore	M
						4F	Eut.	1,5 anos	Nelore	M
		5F	vivo	bezerro	Nelore	M				
		6F	Vivo	bezerro	Nelore	M				
		7F	vivo	bezerro	Nelore	M				
		8F	vivo	bezerro	Nelore	M				
G	Lafaiete Coutinho	mar/2017	350	1,7% (6/350)	0,85% (3/350)	1G	Eut.	2 anos	SRD	M
		mar/2017				2G	natural	2 anos	SRD	M
		mar/2017				3G	vivo	2 anos	SRD	M

Fonte: Elaboração própria. NI – não informado; Eut. – eutanásia. Vivo – bovinos controles que não estavam doentes,

6.1.6 Ocorrência de novos surtos

Durante o estudo prospectivo, com a busca ativa de novos casos e surtos da doença, produtores, agrônomos, médicos veterinários e zootecnistas da Bahia e de Minas Gerais, Paraná e Ceará relataram que a doença também ocorria nos respectivos estados. Na Bahia, os novos surtos ocorreram em cinco propriedades distintas, sendo duas em laçu e as outras três em Lajedinho.

Em laçu, foi relatado que durante a seca de 2014, 18 bovinos apresentaram edema de barbela e peito e um morreu. Um bovino acometido exibiu edema na face e barbela, foi transferido de pastagem, tratado com corticoide e antitóxico por 75 dias e se recuperou. Os bovinos dessa fazenda eram criados em regime extensivo e tinham acesso à mata nativa da região. Na outra propriedade de laçu, o mesmo zootecnista relatou que houve quatro casos de bovinos com edema e um óbito no ano de 2019 com histórico clínico similar.

No município de Lajedinho, segundo o médico veterinário, bovinos são acometidos sazonalmente em uma propriedade, sendo o surto mais recente, observado em fevereiro de 2020. Neste último, oito bovinos morreram e o único sinal clínico era o edema. Outros que estavam com a mesma sintomatologia receberam tratamento de fluidoterapia, corticoide, antitóxico e antibiótico de amplo espectro e apresentaram melhora significativa. Nessa fazenda uma planta popularmente denominada de “cipó branco” era atribuída como causa da doença. Além disso, foi informado que nas fazendas vizinhas também já tinham tido casos de bovinos com edema.

A planta mencionada pelos produtores, “cipó branco”, foi identificada e trata-se de *Fridericia cinerea* (Bureau ex K.Schum.) L.G. Lohmann (HUEFS-257.081). Uma espécie da família Bignoniaceae, considerada uma trepadeira lenhosa com gavinhas (Figura 3), folíolos papiráceos, discolores (Figura 3A), face abaxial acinzentada; flores com corola rosa a violeta (Figura 3B); com fruto imaturo verde (Figura 3C). Pode ser encontrada nas mesorregiões Centro Norte e Sul, na Chapada Diamantina, bem como em beira de estrada.

Um médico veterinário da região, que atende em propriedades localizadas na Chapada Diamantina, informou que já presenciava casos de edema em bovinos há vários anos e atribuiu a doença a uma intoxicação pela mesma planta. Relatou ainda que animais adquiridos de outras cidades e/ou estado são mais suscetíveis. Durante

esses anos, utilizava o mesmo tratamento informado por outros veterinários e transferiam os bovinos com edema para outros piquetes sem a planta denominada “cipó branco”.

Na segunda fazenda, em Lajedinho, foram registrados casos esporádicos. O proprietário informou que a frequência do aparecimento de edema no mesmo lote variava de um a três animais, havia poucos óbitos na fazenda e os bovinos jovens eram mais acometidos. Quando notavam bovinos com pelos eriçados, apáticos e com um edema leve, já iniciavam um tratamento e faziam a mudança de piquete.

Na terceira fazenda, também houve casos, porém, com a suspeita da planta *F. cinerea*, foi realizada a retirada da planta nas pastagens que os animais tinham acesso e não ocorreram mais casos desde então.

Segundo veterinários da região, por acreditar que a doença do edema seja intoxicação por *F. cinerea*, por não observarem morte súbita e a evolução do quadro clínico ser crônico, os criadores utilizavam tratamento paliativo com antitóxico, antibiótico, corticoide e diurético, além da mudança de piquete em casos de edema mais brandos.

Os surtos de diferentes anos e investigados por equipes de veterinários diferentes possuem semelhanças. A primeira é em relação à localização dos municípios, onde todos fazem parte da mesorregião do Centro Norte e Centro Sul Baiano. Todos os municípios possuem a caatinga como bioma predominante e o clima é semiárido. Logo, a incidência de chuvas e período de seca nas regiões também são semelhantes. Isso explicaria o fato de a doença ter seu pico de incidência entre os meses de agosto a dezembro. Segundo relatos de produtores e veterinários que atenderam os animais e visitaram as fazendas, a doença ocorre no período de seca, quando os animais são realocados para outras pastagens para se alimentar. Essas pastagens possuíam mata nativa da região onde a vegetação era menos afetada pela seca.

A doença não tem predisposição de idade, nem sexo e raça. Todos os bovinos desse estudo eram da raça Nelore e/ou mestiços, provavelmente por ser a raça predominante na região. Eram provenientes de regiões produtoras de gado de corte, criados em regime extensivo, que eram transferidos de pastagens secas para a mata nativa antes do início dos sinais clínicos. No rebanho a frequência da doença é variável, podendo ocorrer um único caso como também na forma de surtos com 5-11% de morbidade e letalidade que em alguns casos pode chegar a 48%.

O início da doença pode variar de dois a três meses após a introdução do gado nas pastagens com mata nativa. Produtores relataram que animais que não tiveram contato com a mata nativa não adoeceram. Em todos os surtos, após a retirada do rebanho dos piquetes que tinham áreas de mata, ocorreu recuperação dos bovinos que ainda não apresentavam o quadro acentuado de edema.

Durante a investigação nas visitas técnicas, inicialmente os produtores atribuíram a doença à intoxicação por *Combretum glaucocarpa*, mas logo foi descartada pelos veterinários que acompanharam os surtos, devido a epidemiologia dessa intoxicação ser diferente, por não ter sido encontrada essa planta nos pastos, porque na época que ocorreu a intoxicação os índices pluviométricos eram baixos e pela ausência de nefrose.

Suspeitou-se também que a doença poderia ser causada por *Metternichia princeps*, planta muito comum na região e que tem sido descrita como nefrotóxica para caprinos no Rio de Janeiro (PRADO et al., 2012). Durante as visitas técnicas, ela foi identificada nas propriedades do surto D e F, bem como em beira de estrada. Contudo, por não ter sido observadas nas demais fazendas dos outros surtos, não foi uma suspeita relevante a ser considerada como causa da doença em questão.

Outras plantas já descritas na literatura, que cursam com quadro de edema, como as cardiotoxícas, *Ateleia glazoviana* e *Niedenzuella spp.* as hepatotóxicas, *Crotalaria retusa* e *Senecio spp.*; e *Crotalaria mucronata*, que cursa com *cor pulmonale*, também não foram encontradas nas fazendas investigadas.

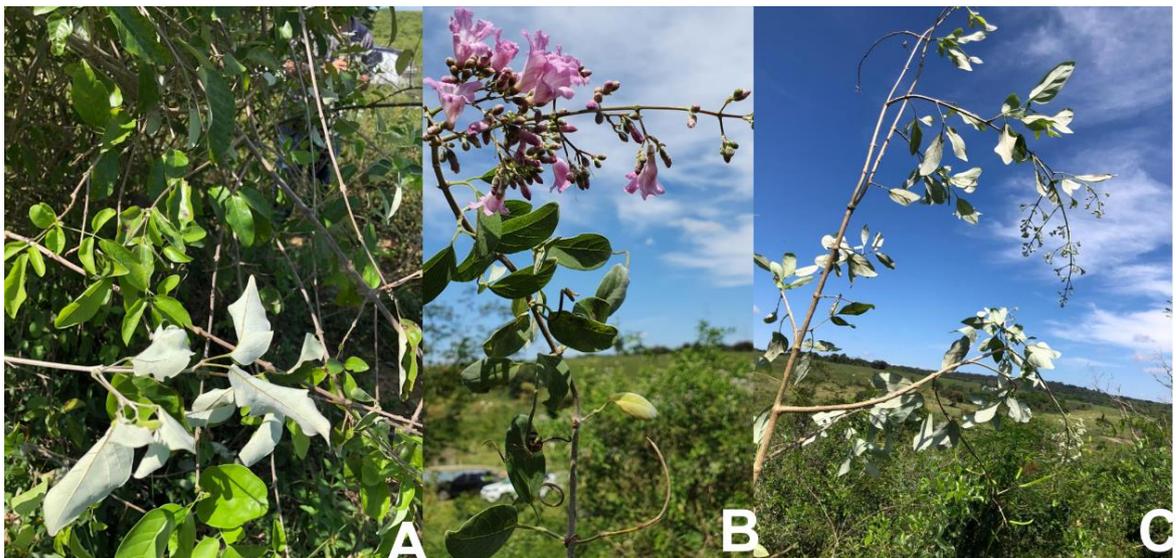
Em Lajedinho, havia *Fridericia cinerea*, mas por ser suspeita de causar a doença, houve mudança de manejo e a extração dela nas pastagens. Ainda assim, a doença continua ocorrendo na mesma época do ano, mas de forma mais branda, com casos isolados. Na fazenda em Itaberaba, surto B, o técnico reconheceu *F. cinerea*, relatando que havia no local. O proprietário afirmou que, após 2008, nunca mais houve animais doentes com quadro de edema, já que o pasto que os bovinos tiveram acesso não foi mais utilizado após o prejuízo econômico causado pela enfermidade. Já em Lafaiete Coutinho (G), *F. cinerea* não foi vista nas pastagens, após os casos do surto.

Figura 3: Aspecto botânico de *Fridericia cinerea* (cipó branco). Lajedinho, Bahia.



Fonte: Arquivo pessoal.

Figura 4: Detalhes dos galhos, folhas e flores de *Fridericia cinerea*. Lajedinho, BA.

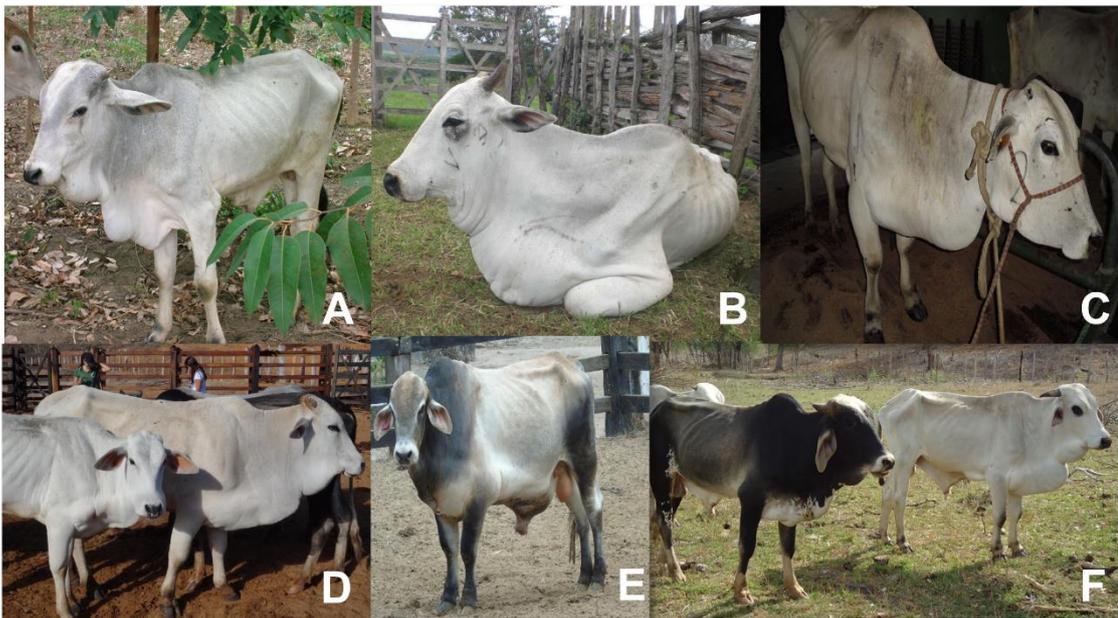


Fonte: Arquivo pessoal.

6.2 SINAIS CLÍNICOS

Os principais achados clínicos nos animais avaliados encontram-se resumidos na Tabela 3. Nos animais doentes, o edema esternal (peito) e de barbela, apatia estavam presentes nos 22 bovinos estudados (100%) (Figura 5).

Figura 5: Surtos espontâneos (A a F) de bovinos com edema crônico no estado da Bahia. Notar o edema esternal acentuado (peito e barbela) em todos os animais. A. Encruzilhada em 2007. B. Itaberaba em 2008. C; Iramaia em 2009. D. Itaberaba em 2011. E. Lafaiete Coutinho em 2017.



Fonte: Arquivo do CDP-UFBA e SPV-UFRB.

O edema de cabeça e face acometeu cinco animais (27,7%) dos surtos D e F (Figura 6). O edema de membros, principalmente torácicos, foi visto em 22,7% dos animais afetados (Figura 7). Em apenas três animais (13,63%) do surto G, foi notado o edema inguinal (“popa inchada”). O bovino 2G, foi o único que apresentou edema escrotal (Figura 7F).

Figura 6: Surtos espontâneos de edema crônico em bovinos no estado da Bahia, evidenciando o edema de face e periorbital. A e B– Baixa Grande em 2011. C – Itaberaba em 2011.



Fonte: Arquivo SPV- UFRB.

A esclera de três bovinos de surtos diferentes encontrava-se edemaciada (Bov.2F, Bov.2G e Bov.4D) (Figura 8). Blefaredema foi observado em apenas um bezerro (Bov2F), que também apresentava edema de face e peito (Figura 8A).

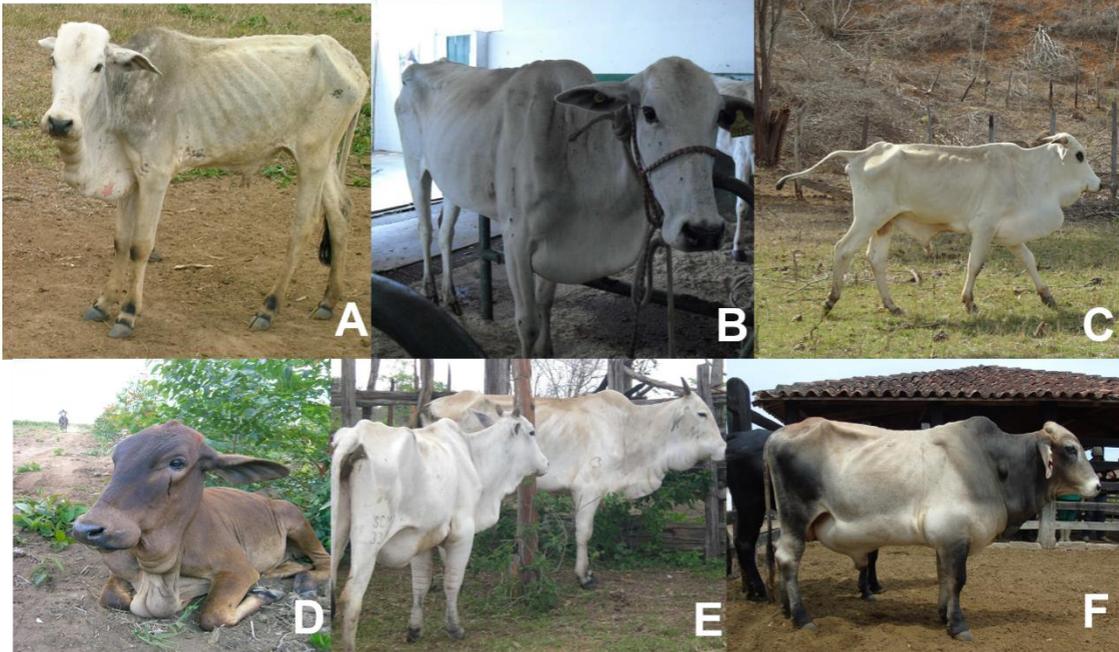
O exame clínico específico cardíaco e respiratório foi realizado em 10 bovinos, sendo em sete internados no CDP-UFBA (Bov.1C e 2C, Bov.2D e 4D, Bov.1F, 3F e 4F) e três na clínica da UFRB (1G a 3G). Nestes animais observaram-se, principalmente, mucosas hipocoradas (7/10), emagrecimento (7/10), pulso venoso jugular positivo (7/10), vasos ingurgitados (8/10), ausculta cardíaca abafada (3/10) e dispneia (1/10). Os demais bovinos (1A, 2A, 1B,2B, 1D, 3D, 2F), foram encontrados mortos nas pastagens ou foram eutanasiados para investigação diagnóstica e, portanto, não foram submetidos a avaliação clínica específica. Por tratar-se de um estudo retrospectivo, baseado na análise de fichas clínicas, algumas informações não foram encontradas ou informadas nas fichas avaliadas.

Tabela 2: Principais sinais clínicos observados em bovinos com edema crônico no estado da Bahia

LOCALIZAÇÃO DO EDEMA	Surto	% Acometidos	Identificação do bovino
Barbela	A -G	100%	Todos os 22 animais
Eternal/peito	A-G	100%	Todos os 22 animais
Cabeça/face	D, F, G	27,2%	3D, 4D, 1F, 2F, 4F e 1G
Membros	C, D e G	22,7%	1C, 2C, 2D, 1G e 3G
Abdômen	B e G	13,6%	1B, 2B e 1G
Esclera	A, D e G	13,6%	1A, 4D e 1G
Inguinal	C, D, G	13,6%	2C, 4D e 1G
Palpebral	F	9,0%	1F e 2F
Saco escrotal	G	4,5%	2G
OUTROS SINAIS CLINICOS			
Apatia	A-G	100%	Todos os 22 animais
Mucosas hipocoradas	B, C, D, F e G	50%	1B, 2B, 1C, 2C, 1D, 2D, 1F, 4F, 5F, 7F e 2G
Emagrecimento	A, B, C, D e F	45,4%	1A, 2A, 1B, 2B, 1C, 2C, 1D, 2D, 1F, 2F
Vasos ingurgitados	C, D, F, G	36,3%	1C, 2C, 1D, 2D e 4D, 3F, 1G e 2G
Pulso venoso jugular	C, D, F e G	31,8%	1C, 2C, 4D, 2D, 3F, 1G e 2G
Ausculata cardíaca abafada	D e F	13,6%	1D, 1F e 3F
Dispneia	F	4,5%	3F
Incontinência urinária	G	4,5%	2G

Legenda: Número seguido de letra corresponde a identificação do animal e surto. Exemplo: 1B – Bov.1 do surto B. 2C – Bov.2 do surto C.

Figura 7: Surtos de edema crônico em bovinos, evidenciando escore corporal baixo (A, C, E), edema esternal (A-F), edema de membros (E e F) e edema inguinal "popa-inchada" (F). (A e D) - Encruzilhada. B- Iramaia. C- Baixa Grande. E - Itaberaba. F- Lafaiete Coutinho.



Fonte: Arquivo do CDP-UFBA, SPV-UFRB.

Figura 8: Edema crônico em bovinos na Bahia, evidenciando (A) edema de pálpebra no Bov.2F, Baixa Grande. (B), (C) e (D), edema de esclera em Bov.1G, Bov.1A e Bov.4D, Lafaiete Coutinho, Encruzilhada e Itaberaba respectivamente.



Fonte: Arquivo CDP-UFBA e SPV- UFRB.

6.3 EXAMES LABORATORIAIS

Os exames laboratoriais referentes ao hemograma e proteinograma dos animais dos surtos C, D, F e G encontram-se na Tabela 3. No surto F, foi realizado hemograma de quatro bovinos doentes (1F, 2F, 3F e 4F) e de três animais controles (5F, 6F, 7F). No hemograma dos animais, a hipoproteinemia foi o achado mais frequente (71%) e em segundo a anemia normocítica normocrômica, que estava presente em nove animais (64%).

O fibrinogênio baixo estava presente em três animais (Bov1-C; 3F e 7F) e quantidades elevadas em dois bovinos (Bov.2D;5F). Nos dois bovinos que apresentaram fibrinogênio alto, um tinha 2 anos e o outro era bezerro (idade não informada).

Apenas animais do surto D, F e G possuíam exames de bioquímica sérica. Os resultados apresentam-se na Tabela 4.

Na avaliação da função renal, seis bovinos apresentaram concentrações de ureia baixa (60%), sendo a maioria do surto F, com exceção do Bov1F, que demonstrou azotemia. Nos demais, a creatinina se encontrou baixa (4/10).

A proteína total sérica só foi dosada em três animais do surto G, apenas o Bov.2 demonstrou hipoproteinemia. Porém, os três bovinos tinham hipoalbuminemia e dois hiperglobulinemia (Bov 1G e 3G).

A atividade da CK só foi dosada em bovinos do surto F e estava bem elevada em cinco animais (5/7), e dois deles também apresentaram concentrações altas da TGO. Nos demais surtos, TGO estava baixa em cinco bovinos (5/7). A GGT estava baixa em dois animais (20%) e alta em apenas um (10%).

O exame de urinálise realizado em três animais internados no CDP-UFBA (4D,3F,5F) não demonstrou alterações dignas de nota.

Tabela 3: Valores hematológicos, PPT e fibrinogênio dos bovinos dos surtos C, D, F e G com edema crônico no estado da Bahia

ÍNDICES HEMATIMÉTICOS	C		D				F					G			Valor de Referência
	Bov.1- C	Bov.2- C	Bov.1- D	Bov.2- D	Bov.4- D	Bov.1- F	Bov.3- F	Bov.4- F	Bov.5- F	Bov.6- F	Bov.7- F	Bov.1- G	Bov.2- G	Bov.3- G	
Hemácias (x10 ⁶ /μL)	6,2	5,7	4,8	4,2	4,4	2,6	4,3	4,8	4,0	5,6	4,4	6,7	4,7	5,7	5,0 -10,0
Hemoglobina (g/dl)	10,6	8,6	6,4	5,3	7,8	4,7	8,4	6,3	5,5	7,8	6,0	7,8	7,1	7,4	8,0-15,0
VG (%) ^a	27	25	22	17	23	15	20	20	13	24	19	25,5	22,7	24,3	24-46
VCM	43,54	43,85	45,83	40,38	52,27	55,6	45,9	41,66	32,5	42,85	45,18	37,6	48,2	42,3	40-60
CHCM (%) ^b	39,25	34,4	29,09	31,94	34,04	31,54	42,2	31,5	42,61	32,5	31,84	30,7	31,5	30,8	30-36
PPT ^c	7,2	6,4	5,0	6,0	6,0	5,2	6	6,8	7,0	7,0	5,8	8,0	5,2	6,4	7,0-8,5
Fibrinogênio (mg/dl)	200	600	600	1000	400	400	200	600	800	400	200	NR	NR	NR	300-700
Leucócitos (μL)	7200	6800	7450	5700	5750	3000	7800	8900	7500	7450	9300	6800	5800	5600	4.000-12.000
Bastonetes	144	0	522	114	58	60	156	89	150	149	465	0	0	56	0-120
Segmentados	2808	2380	1192	2793	3105	3600	3588	2492	1275	1639	4092	4488	3480	3416	600-4000
Eosinófilos	360	544	76	0	0	0	0	0	150	0	0	0	0	168	0-2400
Basófilos	0	0	75	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0-200
Linfócitos	3600	3672	6364	2679	2185	2400	3744	5963	5700	5364	4185	2244	2146	1960	2500-7500
Monócitos	288	204	224	114	403	180	312	356	225	298	93	68	174	0	25-840
Plaquetas (x10 ³ μL)	NI	NI	NI	NI	NI	NR	NR	NR	NR	NR	NR	241.000	522.000	523.000	160.000-650.000

Legenda: Kaneko et al., 1997. ^a Volume Globular Médio; ^b Concentração de Hemoglobina Globular Média; ^c Proteína Plasmática Total.

Tabela 4: Resultados de bioquímica sérica dos bovinos do surto D, F e G, com edema crônico no estado da Bahia

Bioquímica sérica	Surto D		Surto F					Surto G			Valores Referência
	Bov.1-D	Bov.1-F	Bov.3-F	Bov.5F	Bov.6F	Bov.7F	Bov.8-F	Bov.1-G	Bov.2G	Bov.3G	
Ureia (mg/dl)	41,2	173	34,0	19,7	12,0	23,2	23,3	38,7	55,2	49,8	6,0-27,0
Creatinina (mg/dl)	0,9	2,1	0,8	0,8	1,0	1,2	0,9	1,5	1,0	1,0	1,0 - 2,0
CK (U/L)	74	17286,0	1526,0	147,2	111,1	72,1	1119,2	NR	NR	NR	35-280
ProteínasTotais (g/dl)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	7,4	5,3	6,5	6,7-7,5
Globulina (g/dl)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	4,8	3,3	3,7	3,0 - 3,4
Albumina (g/dl)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	2,6	1,9	2,7	2,1 -3,6
TGO (UI/L)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	29,4	19	31,0	11,0 – 40,0
TGP (UI/L)	63	516,0	182,0	82,0	47,0	50,6	48,6	173,6	74,0	81,0	78,0 – 132
FA (UI/L)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	56,4	50	95,0	0-488
GGT (UI/L)	NR	42,0	12	13,0	18,0	16,0	7,0	16,2	14,4	9,9	6,1-17,4

Legenda: Kaneko et al., 1997; Meyer & Harvey, 2004. CK- creatinofosfoquinase; TGP- transaminase pirúvica; TGO – transaminase oxaloacética; FA- fosfatase alcalina; GGT – gamaglutamiltranspeptidase; NR – não realizado

6.4 ANATOMIA PATOLÓGICA

6.4.1 Achados Macroscópicos

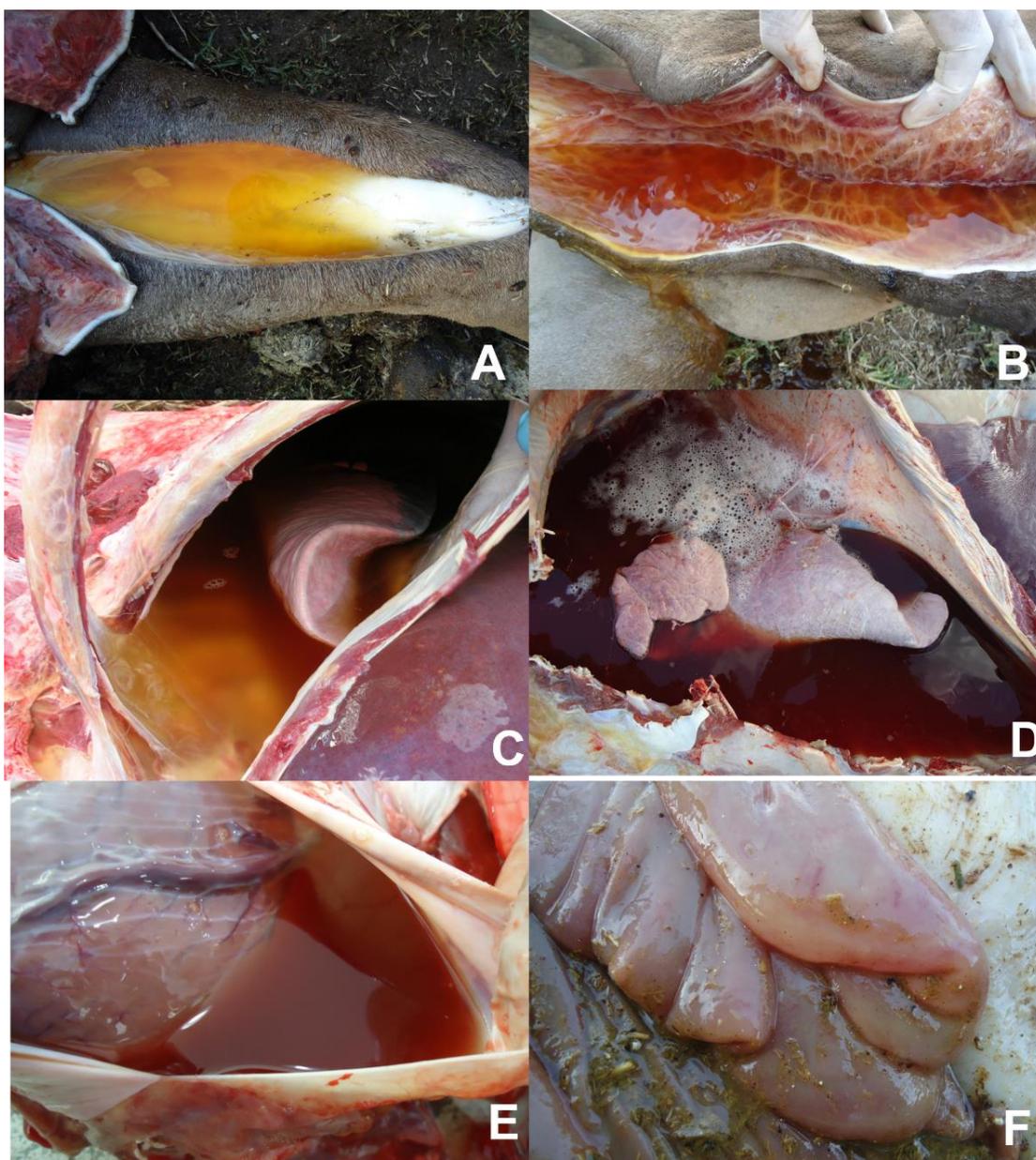
O edema subcutâneo, as efusões cavitárias (hidrotorax, hidropericardio e ascite), a caquexia e a palidez de mucosas e órgãos estavam presentes em todos os animais. O hidrotórax foi a efusão encontrada mais acentuada.

No coração dos animais avaliados havia dilatação do ventrículo direito e atrofia serosa da gordura em cinco animais. Em um animal do surto A havia espessamento e exsudato fibrinoso no pericárdio (pericardite). Petéquias epicárdicas foram observadas em três animais (Bov.1A,1B e 2B).

Nos pulmões, edema pulmonar estava presente em três bovinos (Bov. 2A, 1B e 3D), e edema interlobular em três animais também (Bov. 3D, 1F e 2F), sendo que o Bov.1F apresentava espessamento das artérias pulmonares (Figura 11).

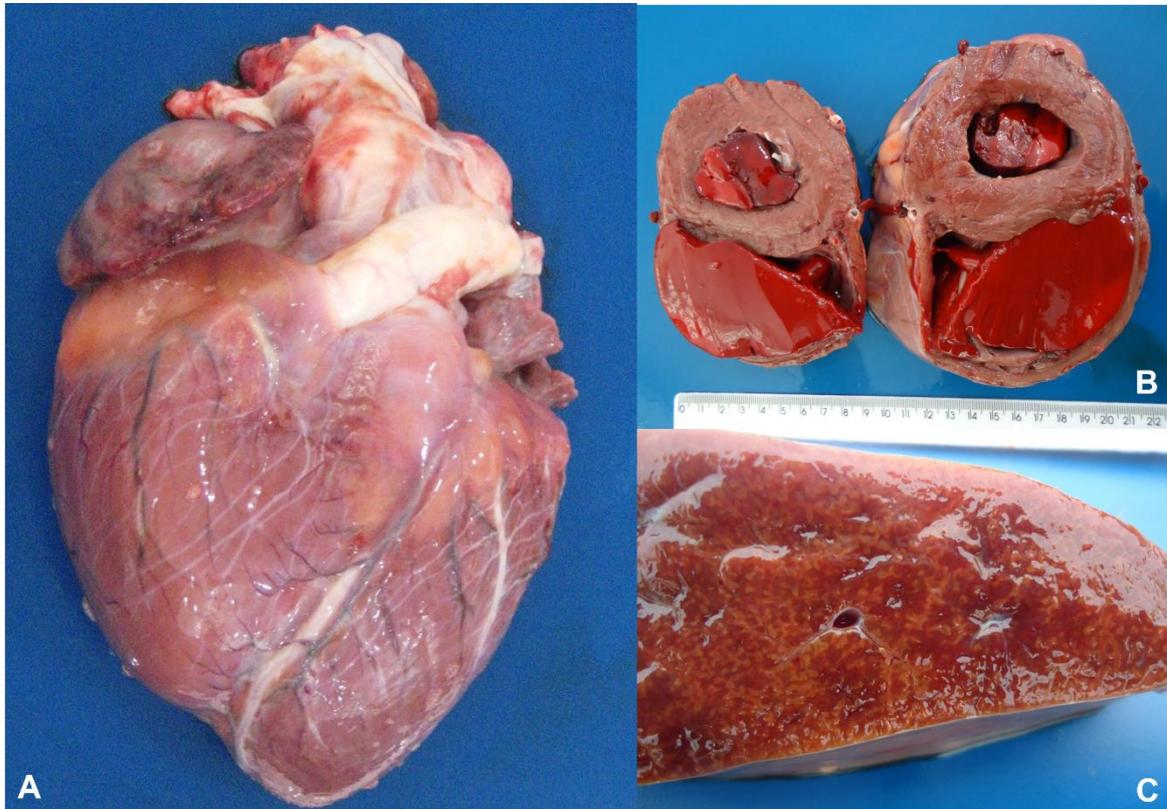
No fígado, hepatomegalia, congestão hepática e evidenciação do padrão lobular foi observado em sete animais. Nos rins, palidez e edema perirrenal estavam presentes em quatro animais (Bov.2D, 3D, 1F e 2F).

Figura 9: Achados necroscópicos do tecido subcutâneo, cavidades e abomaso nos bovinos com edema crônico no estado da Bahia. A) corte do tecido subcutâneo evidenciando substância gelatinosa, úmida, amarelada e brilhante (edema), no Bov.3D, Itaberaba. B) edema no tecido subcutâneo com fibrina no Bov.3D, Itaberaba. C) líquido livre em cavidade torácica (hidrotórax) no Bov.1A, Encruzilhada. C) hidrotórax acentuado e líquido espumoso (edema pulmonar), no Bov.2D, Itaberaba. E) Saco pericárdio evidenciando líquido livre (hidropericárdio), no Bov.2D, Itaberaba. F) parede do abomaso com aspecto de aumento de volume, brilhante (edema), no Bov.2D, Itaberaba.



Fonte: Arquivo do CDP-UFBA, SPV-UFRB.

Figura 10: Edema crônico em bovinos na Bahia, evidenciando em (A) coração aumentado de tamanho, com aspecto globoso e atrofia serosa da gordura no Bov 2D, Itaberaba. (B) corte transversal do coração com coágulo misto no ventrículo direito e esquerdo, Bov 2D, Itaberaba. (C) fígado de aspecto noz moscada característico da insuficiência cardíaca congestiva crônica, Bov. 1F, Baixa Grande.



Fonte: Arquivo do SPV – UFRB e CDP-UFBA

Figura 11: Edema crônico em bovinos na Bahia. Fragmento de pulmão evidenciando edema interlobular e artérias pulmonares com paredes espessadas e redução do lúmen (setas), do Bov.1F, Baixa Grande.



Fonte: Arquivo do CDP-UFBA.

6.4.2 Achados Microscópicos

Os principais achados histopatológicos de sete bovinos encontram-se na Tabela 5. As alterações estavam presentes principalmente nos pulmões, coração e fígado.

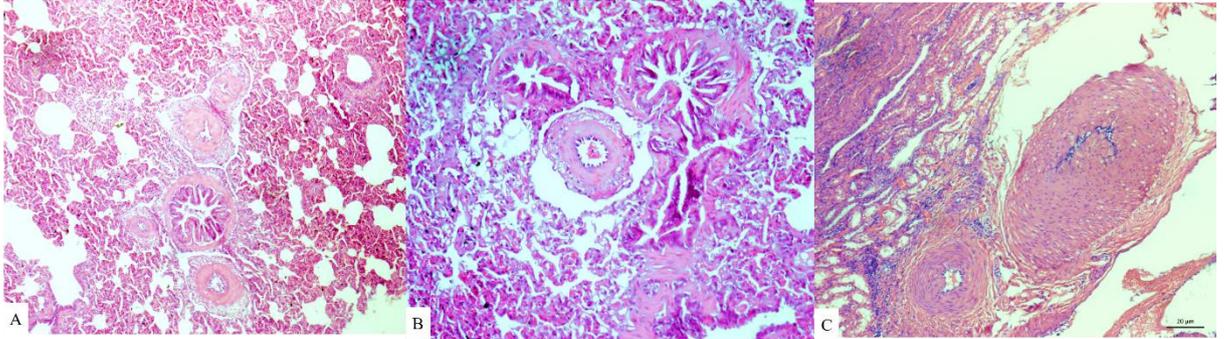
A hipertrofia de artérias e arteríolas estava presente nos pulmões (5/7) e nos rins (2/7). No pulmão, havia hipertrofia acentuada das células musculares da camada média, que apresentava em algumas artérias uma disposição excêntrica (5/7). Em algumas artérias, foi possível observar sinais de ativação, com proliferação de miócitos, vacuolização e desorganização das células endoteliais, fibrose periarteriolar (4/7) e necrose fibrinoide (2/7).

Tabela 5: Achados histopatológicos de 7 bovinos com edema crônico no estado da Bahia

Achados histopatológicos	Bovino/Surto						
	1A	2A	1D	2D	3D	1F	2F
Hipertrofia de artérias e arteríolas do pulmão			■	■	■	■	■
Hipertrofia da camada média artérias do pulmão			■		■	■	
Vacuolização células do endotélio		■	■		■	■	
Edema intraluminal no pulmão					■		
Edema pulmonar		■	■		■		
Atelectasia e enfisema pulmonar			■		■	■	
Hiperplasia de Pneumócitos tipo II			■		■	■	
Espessamento de parede alveolar		■	■		■	■	■
Necrose de cardiomiócitos			■				■
Vacuolização de cardiomiócitos	■		■			■	■
Fibrose do miocárdio						■	
Degeneração das células de Purkinje do Coração	■						
Pericardite fibrinosa crônica	■		■				■
Congestão hepática centrolobular	■	■	■	■	■	■	■
Necrose hepática centrolobular	■	■		■		■	■
Colestase	■			■			
Vacuolização de hepatócitos		■	■	■			■
Fibrose hepática	■			■			
Necrose tubular tóxica		■	■	■			
Hipertrofia da artéria renal				■	■		
Congestão renal multifocal				■	■		
Nefrite intersticial	■						

Fonte: Elaboração própria.

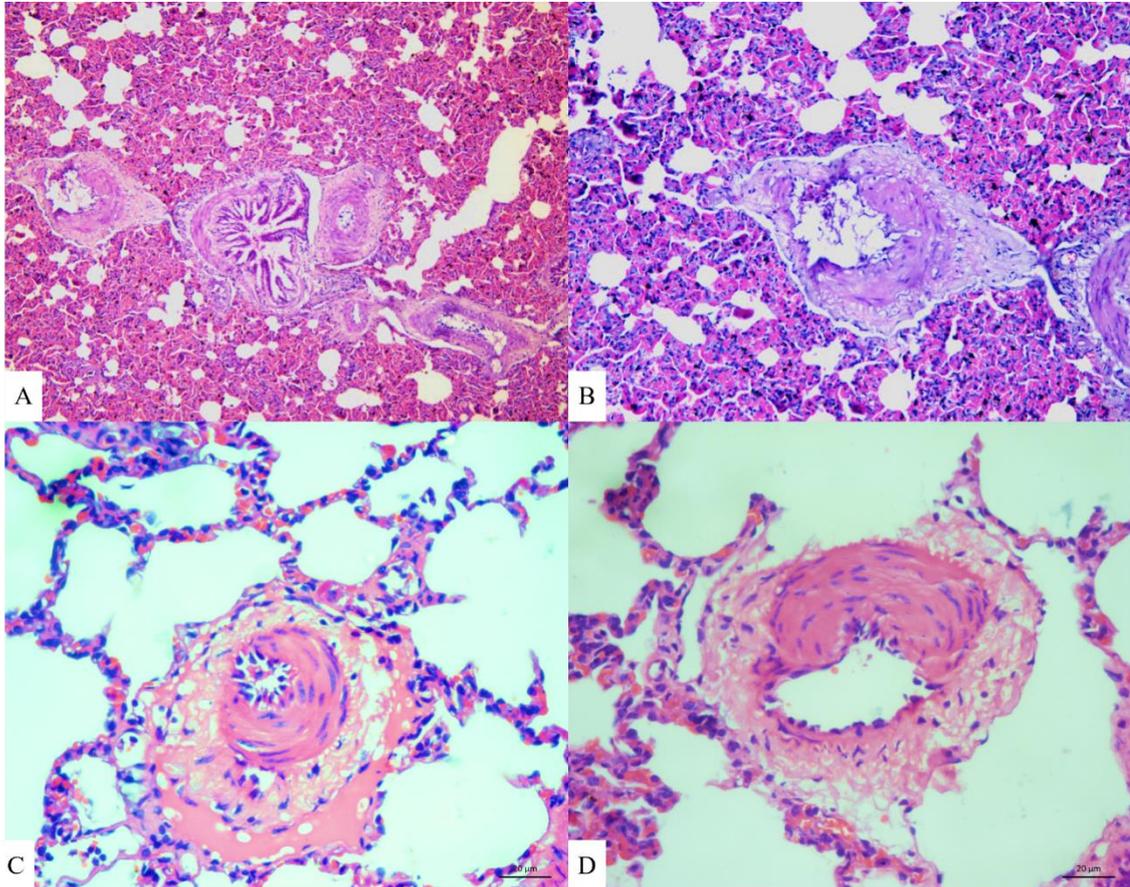
Figura 12: Fotomicrografias das artérias e arteríolas em bovinos com edema crônico, no estado da Bahia. (A) pulmão, nota-se arteríolas peri brônquicas com espessamento da camada muscular média, Obj. 10x, HE. (B) pulmão, nota-se deposição de tecido conjuntivo ao redor de bronquíolos e necrose fibrinoide na artéria adjacente, Obj. 20x, HE. (C) Rim, evidenciando hipertrofia da camada média da artéria renal e estreitamento do lúmen, Obj. 20x, HE.



Fonte: Arquivo do LPV-UFBA.

Nos pulmões, havia também espessamento de septos alveolares, por vezes, com deposição de tecido conjuntivo e macrófagos e edema e hiperplasia de pneumócitos tipo II. Nas áreas de consolidação, observou-se acentuada congestão de capilares alveolares em alguns animais. No interior dos alvéolos, havia áreas com edema e, por vezes, fibrina.

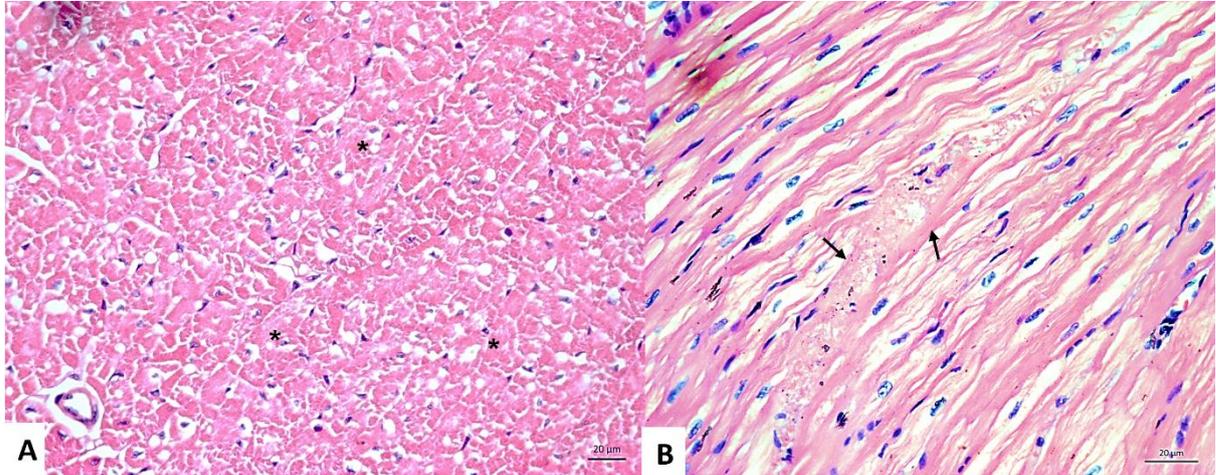
Figura 13: Fotomicrografias de pulmão de bovinos com edema crônico, no estado da Bahia, (A) e (B) Pulmão, evidenciando vacuolização e desorganização de células endoteliais, diminuição do lúmen e edema intra e perluminal nas artérias e arteríolas, Obj. 10x, HE. (B) Pulmão nota-se adicionalmente infiltrado inflamatório mononuclear, atelectasia e edema, Obj. 20x, HE. (C) e (D) pulmão, deposição de tecido conjuntivo, degeneração e hiperplasia das células endoteliais, hiperplasia de pneumócitos tipo II, Obj. 40x, HE.



Fonte: Arquivo do LPV-UFBA.

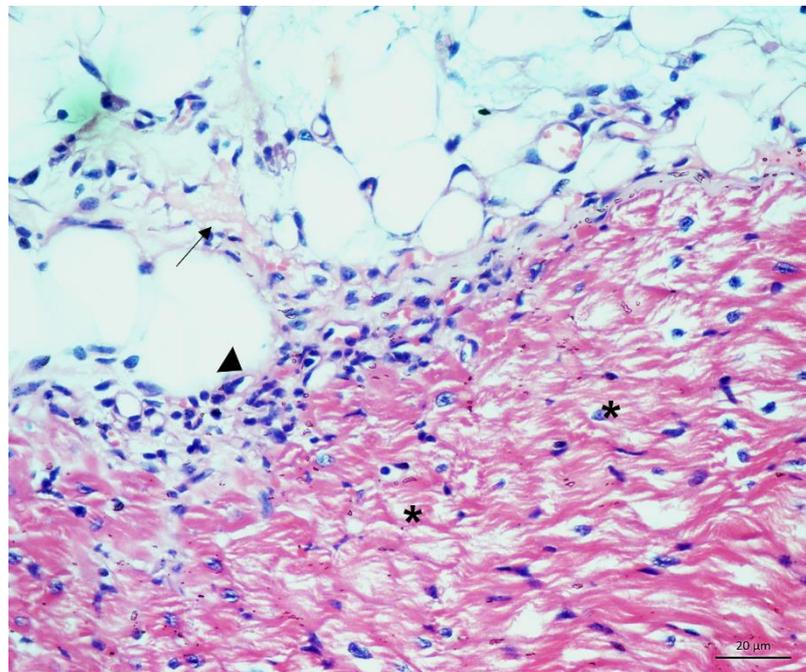
No coração, a tumefação dos cardiomiócitos foi o achado mais frequente (4/7). Em segundo, havia fibras cardíacas em desorganização com citoplasma eosinófilo, homogêneo, núcleos picnóticos ou ausentes, entremeadas por fibras em lise (necrose) (2/7), este achado foi mais evidente no animal Bov.1-D (Figura 14), no qual havia também infiltrado inflamatório mononuclear no pericárdio (1/7) (Figura 15)

Figura 14: Fotomicrografias de coração bovinos com edema crônico no estado da Bahia. (A), Bov.1, surto A, necrose dos cardiomiócitos e desorganização das fibras (asteriscos), 20x, HE. (B) Bov.1, surto F, degeneração e tumefação das fibras musculares (setas), 40x, HE.



Fonte: Arquivo do LPV-UFBA.

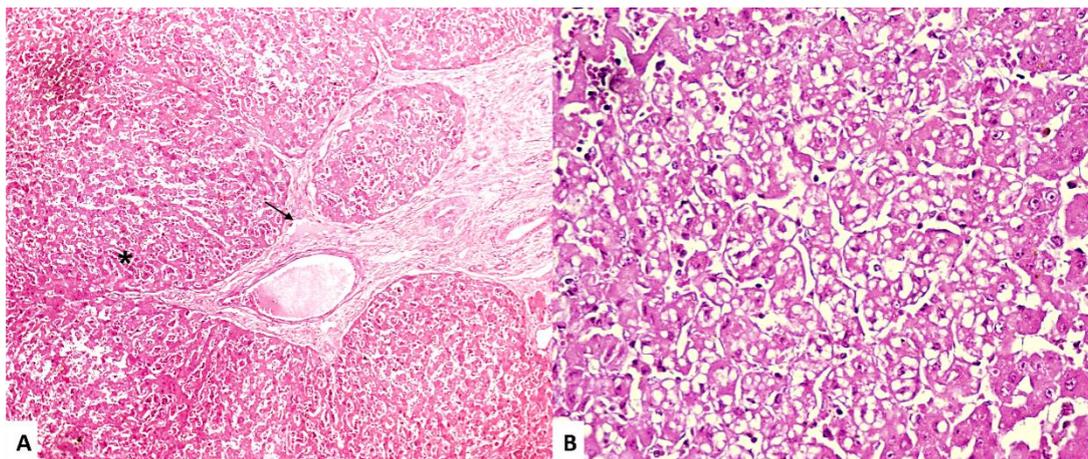
Figura 15: Fotomicrografia de coração de bovino com edema crônico no estado da Bahia evidenciando necrose dos cardiomiócitos (asterisco), infiltrado inflamatório mononuclear no pericárdio e endocárdio (ponta da seta) e substância amorfa, eosinofílica no pericárdio (seta), obj 40x, HE.



Fonte: Arquivo LPV-UFBA.

As alterações observadas no fígado foram congestão hepática difusa (7/7), necrose centrolobular (5/7), vacuolização e lise de hepatócitos (4/7) e colestase (2/7) (Figura 16). Essas lesões podem ser consideradas secundárias a insuficiência cardíaca direita.

Figura 16: Fotomicrografia de fígado de bovinos com edema crônico no estado da Bahia. (A) acentuada congestão hepática difusa (asterisco), edema periportal (seta), Obj. 20x, HE. (B) acentuada vacuolização e lise de hepatócitos, Obj. 40x, HE.



Fonte: Arquivo LPV-UFBA e SPV-UFRB.

Nos rins, havia áreas multifocais de degeneração vacuolar e necrose do epitélio tubular (3/7), principalmente da região cortical. Noutras áreas, foram observados túbulos dilatados com regeneração do epitélio. Congestão renal também foi observada (2/7).

6.1 REPRODUÇÃO EXPERIMENTAL

A administração doses diárias de 40g/kg/PV de folhas e vagens frescas (conservadas em câmara fria por até dois dias) de *Fridericia cinerea* ao bezerro, por 60 dias, não foi capaz de reproduzir os sinais clínicos da doença do edema crônico ou de induzir qualquer alteração clínica ou laboratorial de significado.

7 DISCUSSÃO

A associação do quadro clínico-patológico, caracterizado por edema subcutâneo generalizado, dilatação do ventrículo direito e fígado com aspecto de noz-moscada com as lesões histológicas arteriolares e de arteriais pulmonares, em especial, a hipertrofia das células musculares lisas da camada média, degeneração das células endoteliais, fibrose periarteriolar e, por vezes, necrose fibrinoide, bem como degeneração e necrose de cardiomiócitos comprova que a patogenia do edema é decorrente de insuficiência cardíaca direita, secundária à hipertensão pulmonar arterial causada pelas lesões dos vasos sanguíneos do mesmo (*cor pulmonale* crônico).

A *cor pulmonale* é uma síndrome caracterizada por alterações patológicas do ventrículo direito, resultantes de hipertensão arterial pulmonar (LÜDKE, 2007). As etiologias que cursam com *cor pulmonale* podem ser divididas em quatro grupos: 1) doenças do parênquima pulmonar, como pneumonias, bronquiectasias, doença pulmonar obstrutiva crônica e fibrose intersticial; 2) doenças que afetam os vasos pulmonares, como tromboembolismo, arterite pulmonar e algumas intoxicações ou neoplasias; 3) doenças que comprometem a movimentação do tórax e 4) alterações que provocam constrição das artérias pulmonares, como acidose metabólica, doença das altitudes (*brisket disease*), obstrução das vias aéreas superiores, hipoventilação idiopática e hipóxia (MOSIER, 2013). Na doença do edema crônico dos bovinos, o *cor pulmonale* é decorrente de constrição dos vasos sanguíneos do pulmão com consequente aumento da pressão arterial pulmonar e lesões secundárias do ventrículo direito.

Os aspectos epidemiológicos dos surtos estudados, em especial, a sazonalidade (época da seca) associado ao histórico dos bovinos terem tido acesso a áreas de mata nativa sugere como etiologia a ingestão de alguma planta tóxica. Nos surtos estudados duas plantas foram consideradas suspeitas de causar a enfermidade, *Metternichia princeps*, conhecidamente nefrotóxica (CALDAS, et al., 2012) e *Fredericia cinerea*, empiricamente atribuída como tóxica por alguns produtores.

Metternichia princeps foi encontrada na propriedade onde ocorreram os surtos D e E. Entretanto, ela se encontrava na beira de estrada, próximo à cerca, mas sem sinais de pastejo dos animais. Cabe mencionar que, recentemente, Pedroso et al. (2015) verificaram que *M. princeps* causa nefrose em caprinos. Já Caldas et al. (2012) verificaram experimentalmente que em bovinos doses a partir de 20g/kg são fatais,

com evolução de algumas horas a 5 dias. Clinicamente verificaram-se inapetência, anorexia, diminuição da frequência e intensidade dos movimentos ruminais até atonia, andar incoordenado, decúbito esternal com a cabeça encostada no flanco, respiração lenta e profunda e, decúbito lateral seguido de morte. Os achados de necropsia foram hidropericárdio e edema perirenal. Na histopatologia, foi constatada nefrose, com necrose coagulativa dos túbulos uriníferos no córtex renal (CALDAS et al., 2012). O quadro clínico e as alterações anatomopatológicas relatadas por Caldas et al. (2012), diferem das observadas nos 7 surtos de doença do edema crônico aqui descritas sugerindo que a doença não é causada por *M. princeps*. Essa hipótese só pode ser descartada pela exclusão de uma possível toxicidade da planta com doses menores de 10g/kg administradas repetidamente por períodos mais longos, possivelmente menores que 5 g/kg, visto que a administração de doses de 10g/kg por 10 dias, nos experimentos realizados por Caldas et al. (2012), não provocaram sinais de intoxicação.

Já *Fredericia cinerea* também foi identificada em quatro propriedades com históricos da doença, durante as visitas técnicas realizadas em 2021 e observadas em beira de estradas também entre os municípios da microrregião de Itaberaba Segundo os históricos, os surtos ocorrem nos meses em que a planta se encontra verde e com vagens e os bovinos ingerem a planta mesmo em locais onde há boa disponibilidade de pastagem, demonstrando boa palatabilidade. Contudo, no experimento piloto realizado com a administração doses diárias de 40 g/kg de *F. cinerea* a um bovino por 60 dias não foram observados quaisquer sinais clínicos. Desta forma, a etiologia da doença do edema crônico de bovinos ainda permanece desconhecida, embora as características epidemiológicas dos 7 surtos estudados na Bahia indicam que a doença é provavelmente causada pela ingestão de uma planta tóxica ainda desconhecida. Desta forma, a investigação de outras prováveis plantas tóxicas por meio de experimentação é necessária para elucidar a etiologia dessa doença.

A doença das altitudes (RHODES, 2005) possui achados clínicos e anatomopatológicos semelhantes com os observados na doença do edema crônico. A doença ocorre por hipertensão arterial pulmonar dos bovinos em regiões de elevadas altitudes (maiores que 1.800 metros), devido a hipóxia alveolar crônica. Essa enfermidade é conhecida como doença do peito (*brisket disease*) e tem maior

frequência nos Estados Unidos (GLOVER; NEWSON, 1915). Em geral, as propriedades onde ocorrem surtos de *brisket disease* se localizam a altitudes acima de 2.000 metros. No entanto, em western Nebraska foram registrados surtos a alturas bem menores, 1.369 metros de altitude (MOXLEY et al., 2019). Por outro lado, nos municípios da Bahia onde a doença foi observada as altitudes são bem menores (variam entre 225 e 661m), o que torna pouco provável a possibilidade da etiologia da DEC ser associada à altitude. Plantas dos gêneros *Astragalus* e *Oxytropis* (locoweeds), que contêm *swainsonina* podem intensificar o quadro de hipóxia dos animais susceptíveis a hipertensão pulmonar (JAMES et al., 1981). No Brasil, na região Nordeste, são conhecidas plantas do gênero *Ipomoea*, que contém *swainsonina*, porém não há relatos de edemas causado por essas plantas, apenas sinais neurológicos (TOKARNIA et al., 2012). Adicionalmente, nas propriedades que os surtos ocorreram plantas desse gênero não foram encontradas. Vale lembrar que as plantas desse gênero são muito frequentes no semiárido, sobretudo, na época da chuva, época em que não são observados surtos de DEC. A única espécie de *Ipomoea* que ocorre em todas as épocas em lugares úmidos é *Ipomoea carnea* var. *fistulosa*, que também contém *swainsonina* (OLIVEIRA et al., 2009; TOKARNIA et al., 2012).

Algumas espécies do gênero *Crotalaria* contém pirrolizidinas pneumotóxicas que induzem hipertensão pulmonar associada à alterações vasculares nesse órgão. Uma das alterações é a hipertrofia da média e tumefação e lise das células endoteliais que contribuem para o estreitamento da luz e espessamento da parede das artérias pulmonares com fibrose, que em seguida, resulta em aumento da pressão sanguínea arterial pulmonar e hipertrofia do ventrículo direito (WHO, 1988). Espécies de *Crotalaria* são utilizadas com frequência como modelo para reproduzir hipertensão pulmonar em animais de laboratório (LEE, 2005). No Brasil, lesões pulmonares de espessamento das paredes alveolares e da parede das arteríolas, com diminuição da luz e fibrose periarteriolar foram observados em animais intoxicados experimentalmente com *Crotalaria mucronata* (BOGHOSIAN et al., 2007). Nas áreas onde ocorre a doença não foram encontradas quantidades significativas de *Crotalaria* spp.; no entanto, não podemos descartar a presença de alguma espécie de *Crotalaria* ou outro gênero que contenha alcaloides pirolizidínicos pneumotóxicos como causa da enfermidade.

Outra doença que induz hipertensão arterial pulmonar é a intoxicação por *Pimelea* spp. que contém uma toxina (simplexin) que causa contração das paredes musculares dos vasos sanguíneos nos pulmões. A doença ocorre na Austrália onde é conhecida como St. George disease. A vasoconstrição desencadeia um aumento de pressão seguida de efusão, insuficiência cardíaca direita e edema subcutâneo. No fígado, a toxina induz expansão dos sinusóides e das vênulas portais (peliose hepática) e afeta também o trato intestinal causando diarreia (GORDON et al., 2020). *Pimelea* spp. não ocorre no Brasil, e o quadro clínico-patológico induzido pela simplexin, apesar de incluir insuficiência cardíaca direita, parece ser diferente ao observado nos bovinos deste trabalho.

Enfatiza-se que algumas etiologias tóxicas puderam ser descartadas como base no quadro clínico-patológico observados nos sete surtos. Foram descartadas intoxicações por plantas que causam edema por lesões hepáticas, renais ou fibrose cardíaca, visto que não havia lesões de necrose ou fibrose hepática, como as causadas por *Senecio* spp. (TOKARNIA et al., 1990) e *Crotalaria* spp (NOBRE et al., 2004).; nefrose, como a causada por *Cambretum glaucocarpus* (TOKARNIA et al., 2012) ou *Amaranthus* spp. (FERREIRA et al., 1991); ou lesões de fibrose cardíaca como a induzida *Ateleia glazioviana* (GAVA, 2001 e *Niendenzuela* spp. (PEIXOTO et al., 2011).

Nos surtos estudados, o edema esternal e de barbela foi o mais predominante nos bovinos. Na literatura, edema nessa região estendendo-se a outras regiões são encontrados em bovinos com doença do peito inchado (TOKARNIA et al., 1989a), em animais intoxicados por *Niendenzuella* spp. (TOKARNIA et al., 1989b) e na doença das altitudes (GLOVER, NEWSON, 1915). Na *St. George Disease*, o edema é mais comum na região da face e submandibular (PEIXOTO; LORETTI; TOKARNIA, 1995). A localização do edema observado na abordagem clínica é importante como triagem para direcionar o sistema e órgão afetado (RADOSTITS et al., 2021). Em bovinos, geralmente, o edema de peito e barbela sugere insuficiência cardíaca secundária a fibrose cardíaca, como acontece na doença do peito inchado em Santa Catarina e na intoxicação por *Niendenzuella* spp. (TOKARNIA et al., 1989a; TOKARNIA et al., 1989b); bem como, nas hepatopatias, hipoproteinemia e plantas tóxicas que afetam fígado, a exemplo do gênero *Crotalaria* (TOKARNIA et al., 2012). Já o edema inguinal (popa inchada), é observado em bovinos intoxicados por plantas nefrotóxicas, a exemplo da *Combretrum glaucocarpa* (TOKARNIA et al., 1981).

Na doença do edema crônico, quando em casos isolados, deve-se levar em consideração os diagnósticos diferenciais de reticulopericardite traumática e endocardites bacterianas (GAVA, 2007). O edema de face foi observado em seis animais dos surtos D e F. Essa condição também é relatada na *St. George Disease* e está associada à hipertensão arterial. É importante diferenciar esses casos do edema por picadas de abelhas (CALDAS et al., 2013) e da actinobacilose que causa a “cara de hipopótamo” (SCHEID et al., 2020).

O edema de esclera observado em cinco animais, pode ser visto na deficiência de vitamina A. Nesse caso, bezerros são mais acometidos, e está relacionada a pastagem com baixo valor nutritivo (RADOSTITS et al., 2002). A deficiência provoca alterações oculares, devido a constrição dos canais e nervos ópticos e, em seguida, aumento da pressão intraocular. Porém, a deficiência desenvolve após períodos prolongados, pois os estoques hepáticos de vitamina A duram até 6 meses. Ainda assim, é possível observar outros sinais clínicos nesses casos de deficiência, como cegueira, marcha cambaleante e convulsões (CHASE et al., 2017), o que difere dos sinais vistos nos animais no presente estudo. Outro diagnóstico diferencial para o blefaredema e papiledema compreende doenças que cursam com hipertensão arterial sistêmica (RADOSTITS et al., 2021).

Em relação aos exames laboratoriais, hipoproteinemia foi o resultado mais observado, sugerindo que esta alteração está agravando o quadro clínico; no entanto, não parece ser a causa primária do edema. Em bovinos, pode estar relacionada com a deficiência na alimentação, quando descartadas causas patológicas, tais como falhas hepáticas, transtornos renais e intestinais e hemorragias. Estima-se que dietas com menos de 10% de proteína causam diminuição dos níveis proteicos no sangue (KANEKO et al., 1997). Baixas concentrações de proteína diminuem a pressão coleidosmótica e causam edema. O proteinograma pode ser indicado como auxílio em determinar a causa do edema. Concentrações baixas de albumina podem estar relacionadas à insuficiência hepática (falha da síntese de aminoácidos e proteínas) ou dietas deficientes (emagrecimento). Ambas resultam em edema por decréscimo na pressão osmótica do plasma (KELLY, 1993, KELLY, 2002; RADOSTITS et al. 2021). O fato de os animais desse estudo estarem com escore corporal baixo e com baixos índices de proteína plasmática e sérica, pode-se correlacionar com o período de seca com pastagens escassas e pobres em nutrientes que as fazendas apresentavam

nessa época. A anemia presente em 9 bovinos, pode estar relacionada à eritropoiese reduzida por deficiência de minerais e desnutrição (GONZÁLEZ et al., 2000).

A bioquímica sérica foi dosada em 10 animais distribuídos entre os surtos D, F e G, mas só foi possível realizá-la nos animais que estavam internados no CDP-UFBA e SPV-UFRB, que passaram por tratamento e foram eutanasiados posteriormente. No presente estudo, a ureia sérica baixa pode ocorrer por dietas deficientes em compostos nitrogenados, sendo um indicador sensível e imediato da ingestão de proteína. Além disso, o aumento pode estar relacionado ao funcionamento renal. Porém, em concentrações elevadas, deverá ser associada aos níveis de creatinina também para indicar azotemia. A diminuição de creatinina, que se apresentou baixa em 4 animais, pode ser vista em casos de caquexia com perda da massa muscular (GONZÁLEZ et al., 2000).

De acordo com os níveis altos de CK em bovinos do surto F, não há como afirmar se foi devida a lesão no músculo esquelético e/ou cardíaco. Nesse contexto, seria importante mensurar a CK-MB nos próximos casos de bovinos com a doença, pois tem valor diagnóstico para a lesão cardíaca, como na intoxicação experimental de *Nerium oleander*, onde os bovinos tiveram aumento de CK-MB principalmente com a dose de 1,0g/kg (PEDROSO et al., 2009).

A TGO estava baixa em cinco bovinos e alta em apenas dois, os mesmos que apresentaram CK elevada. TGO indica lesão muscular recente, enquanto níveis baixos de CK e altos de TGO podem indicar processo de recuperação (GONZÁLEZ et al., 2000). Em ruminantes e equinos, devido a suas altas concentrações no fígado, a TGO pode ser usada para investigar doenças hepáticas (KERR, 2003), porém, não é específica para o diagnóstico das hepatopatias (RADOSTITS et al., 2021). No entanto por não ter tido um padrão na solicitação dos exames, não há como afirmar se esses achados laboratoriais são vistos na maioria dos casos da doença em questão.

Em relação aos achados macroscópicos, as efusões foram sempre observadas, sendo o hidrotórax o mais acentuado, semelhante ao que ocorre nos casos de doença das altitudes e na intoxicação por *Pimelea* spp., pela lesão predominante ser nos vasos pulmonares (FLETCHER et al., 2009, GORDON et al., 2020). Na doença do peito inchado e na intoxicação por *Niedenzuella* spp., a efusão

mais pronunciada é a ascite, em consequência da acentuada congestão hepática, devido a fibrose cardíaca (TOKARNIA et al., 1989b).

Apesar da epidemiologia e sinais clínicos serem semelhantes à doença do peito inchado, na doença estudada não foi observado fibrose cardíaca. Notou-se em 4 necropsias, dilatação do ventrículo direito, coração globoso e atrofia serosa da gordura. Tal achado não foi descrito nos outros bovinos, provavelmente porque as necropsias terem sido realizadas por diversos patologistas e em anos diferentes. Muitas vezes, essa lesão pode passar despercebida na necropsia.

A dilatação do ventrículo direito também está presente na Brisket disease, St. George Disease, doença do peito inchado e intoxicação por *Niendenzuella spp.* (PEIXOTO; LORETTI; TOKARNIA, 1995; HOLT; CALLAN, 2007; FLETCHER et al., 2009). Outras alterações cardíacas como petéquias no epicárdio e pericardite em um animal do surto A foram vistas na necropsia. Plantas que causam hemorragia cardíaca como a *Nerium oleander*, segundo ficha clínica, não foram vistas nas propriedades (RIET-CORREA; MÉNDEZ, 2009). A reticulopericardite é uma afecção comum na rotina clínica de grandes animais, porém, em nenhuma necropsia foi relatado corpo estranho. Além disso, afeta geralmente casos isolados, diferentemente do surto A, por exemplo, no qual 50 animais foram acometidos com a doença do edema.

Os achados pulmonares se concentraram, principalmente, nos vasos. Na necropsia do bovino 1F, foi possível observar edema interlobular e espessamento de vasos. Demais casos não tinham fotos nítidas do órgão. No Sul do Brasil, importante diferenciar da febre de rebrota (intoxicação por L-triptofano) que acomete bovinos que são transferidos de forma brusca de pastagens secas para outra de crescimento exuberante e provoca uma pneumonia intersticial aguda (WICPOLT et al., 2014).

Nos rins, foram observados palidez e edema perrrenal. Na histopatologia, os achados foram necrose do epitélio tubular, túbulos dilatados e congestão renal. Esse achado é comumente observado na intoxicação por plantas nefrotóxicas, porém de forma acentuada (CALDAS et al., 2012; FRADE et al., 2017; LEMOS et al., 1993). Além disso, quatro bovinos apresentaram hemorragias no epicárdio e serosas (1A, 2A, 1B e 2B), lesões também encontradas nos casos de intoxicação por plantas que afetam os rins (FERREIRA et al., 1991; PEDROSO et al., 2015; HELAYEL et al., 2017). A planta *C. glaucocarpa* e plantas do gênero *Amaranthus spp.* não foram identificadas nas propriedades dos surtos. Vale ressaltar que, apesar da intoxicação

por *C. glaucocarpa* já ter sido descrita no Oeste da Bahia (FRADE et al., 2017), a mesma ocorre após período de chuvas e, segundo produtores, a doença foi observada no período era seco e não chovia há meses.

8 CONCLUSÕES

- O edema crônico de bovinos no estado da Bahia tem considerável impacto regional, visto que a morbidade varia de 5% a 11% e a letalidade podem alcançar 48%.
- Surtos de edema crônico ocorrem no Centro-Norte e Centro-Sul da Bahia no período de seca.
- O quadro de edema é uma manifestação clínica de uma insuficiência cardíaca direita secundária ao aumento da pressão arterial no pulmão (*cor pulmonale* crônico).
- As características epidemiológicas dos sete surtos da doença do edema crônico em bovinos estudados na Bahia indicam que a doença é provavelmente causada pela ingestão de uma planta tóxica ainda desconhecida.
- O consumo diário de folhas e vagens frescas de *Fridericia cinerea* na dose de 40g/kg por 60 dias não demonstrou ser tóxico para bovinos.
- A doença ocorre em regiões de mata nativa e a transferência de animais para outras pastagens, quando do início dos sinais clínicos, é recomendada para aumentar a chance de recuperação.
- A doença do edema crônico no estado da Bahia deve ser incluída na lista de diagnósticos diferenciais de outras doenças que cursam com edema subcutâneo.

9 REFERÊNCIAS

- ALEXANDER, A. F.; JENSEN, R. Gross cardiac changes in cattle with high mountain (Brisket) disease in experimental cattle maintained at high altitudes. **American Journal Veterinary Research**, v. 20, p. 680–689, 1959.
- ALEXANDER, A. F.; JENSEN, R. Pulmonary arteriographic studies of bovine high mountain disease. **American Journal Veterinary Research**, v. 24, p. 1094–1097, 1963a.
- ALEXANDER, A. F.; JENSEN, R. Pulmonary vascular pathology of bovine high mountain disease. **American Journal Veterinary Research**, v. 24, p. 1098–1111, 1963b.
- ALMEIDA, T. H. S., ALBUQUERQUE, R.F., ALMEIDA, V.M., SILVA FILHO, G.V., CHAVES, H.I., FREITAS, S.H. RIET-CORREA, F., MENDONÇA, F.S. Poisoning by *Thiloa glaucocarpa* (Combretaceae) in cattle in the semiarid regions of Paraíba and Pernambuco, Brazil. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 10, n. 3, p. 111–116, nov. 2017.
- ANJOS, B. L., IRIGOYEN, L.F, FIGHERA, R.A., GOMES, A. D., KOMMERS, G.D., BARROS, C.L. Intoxicação aguda por samambaia (*Pteridium aquilinum*) em bovinos na Região Central do Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 28, n. 10, p. 501–507, out. 2008.
- ARMIÉN, A. G., PEIXOTO, P.V., BARBOSA, J.D., TOKARNIA, C.H. Intoxicação experimental por *Nerium oleander* em ovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 14, n. 2/3, p. 85–93, 1994.
- ARRUDA, F. P. A., CALDEIRA, F.H.B., DUCATTI, K.R., BEZERRA, K.S., MARCOLONGO-PEREIRA, C., LEE, S.T., DANIEL, C., RIET-CORREA, F., COLODEL, E.M. Intoxicação experimental por *Niedenzuella stannea* em bovinos e correspondente detecção de monofluoroacetato. **Ciência Rural**, v. 47, n. 3, 2017.
- ASLANI, M. R. MOVASSAGHI, A.R., ABBASIAN, A., ZAREHPOUR, M. Clinical and Pathological Aspects of Experimental Oleander (*Nerium oleander*) Toxicosis in Sheep. **Veterinary Research Communications**, v. 28, n. 7, p. 609–616, 2004.
- ASSIS, T., MEDEIROS, R.M.T, RIET-CORREA, F. GALIZA, G.J.N, DANTAS, A.F.M., OLIVEIRA, D. M. Intoxicações por plantas diagnosticadas em ruminantes e equinos e estimativa das perdas econômicas na Paraíba. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 1, p. 13–20, 2010.
- BARRETO DE MELO, D., SIMÕES, S.V.D., DANTAS, A.F.M., GALIZA, G.J.N., MATOS, R.A.T., MEDEIROS, R.M.T., RIET-CORREA, F. Intoxicação crônica por *Amaranthus spinosus* em bovino no semiárido paraibano. **Ciência Rural**, v. 44, n. 5, p. 861–864, 2014.
- BARRETO, R.A., HUGHES, J.B., SOUZA, C.S., SILVA, V.D.A., SILVA, A.R., VELOZO, E.S., BATATINHA, M.J.M., COSTA, M.F.D., EL-BACHÁ, R.S., COSTA, S.L. O alcalóide monocrotalina, extraído de *Crotalaria retusa*, altera a

expressão de GFAP, a morfologia e o crescimento de culturas primárias de astrócitos. **Revista Brasileira Saúde e Produção Animal**, v.7, p. 112-127, 2006.

BOGAARD, H. J. KOHTARO ABE, M.D., NOORDEGRAAF, A.V., VOELKEL, N.F. The right ventricle under pressure: cellular and molecular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension. **Chest**, v.135(3), p.794-804. 2009.

BOGHOSSIAN, M. R., PEIXOTO, P.V., BRITO, M.F., TOKARNIA, C.H. Aspectos clínico-patológicos da intoxicação experimental pelas sementes de *Crotalaria mucronata* (Fabaceae) em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 27, n. 4, p. 149–156, 2007.

BORELLI, V., CARDOSO, T.C., BIFFI, C.P, WICPOLT, N., OGLIARI, D., SAVARI, T. Intoxicação experimental por folhas de *crotalaria pallida* (*mucronata*) em ovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 36, n. 10, p. 935–938, 2016.

BOTELHO, A. F. M., OLIVEIRA, F.A.S., FIUZA, A.T.L., PEDROZA, H.P., BRANCO, S. E.M.T., PIEREZAN, F., MELO, M. M., SOTO-BLANCO, B. Improved method for diagnosis of *Nerium oleander* poisoning in necropsy tissues. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, n. 5, p. 967–972, maio 2018.

BRAGAGNOLLO, A.P., & VARELA, Q.D. Potencial Abortivo e Letal do Timbó (*Ateleia glazioviana*) em Rebanhos no Município de Ipê, Rio Grande do Sul, Brasil, **II Congresso de Pesquisa e Extensão da Faculdade da Serra Gaúcha**, Caxias do Sul, p.785-787, 2014.

CALDAS, S., BRITO, M.F., PRADO, J.S., YAMASAKI, E.M., VERONEZI, L., JONCK, F., MAIA, D. S., TOKARNIA, C.H. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps* em ovinos e bovinos RJ. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 32, n. 10, p. 1023–1029, 2012.

CALDAS, S., PEIXOTO, T.C., NOGUEIRA, V.A., FRANÇA, T.N., TOKARNIA, C.H., PEIXOTO, P.V. Aborto em bovinos devido à intoxicação por *Tetrapteryx acutifolia* (Malpighiaceae). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 31, n. 9, p. 737–746, 2011.

CALDAS, S.A., GRAÇA, F.A.S., BARROS, J.S.M., ROLIM, M.F., PEIXOTO, T.C., PEIXOTO, P.V. Lesions caused by Africanized honeybee stings in three cattle in Brazil. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 19, n. 1, p. 18, 2013.

CALDEIRA, F. B. *et al.* Intoxicação experimental por *Niederzuehlla stannea* (Malpighiaceae) em ovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 37, n. 7, p. 681–685, 2017.

CAMARGO, M. C. **Doença do peito inchado**: epidemiologia e resultados experimentais. 2015, 46 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade do Estado de Santa Catarina, Lages, 2015

CARDINAL, S. G., ANIZ, A.C., SANTOS, B.S., CARVALHO, N.M., LEMOS, R.A.A. Lesões perinatais em cordeiros induzidas pela administração de *Tetrapteryx*

multiglandulosa (Malpighiaceae) a ovelhas em diferentes estágios de gestação. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 1, p. 73–78, 2010.

CARMO, P. M. S., IRIGOYEN, L.F., LUCENA, R.B., FIGHERA, R.A., KOMMERS, G.D., BARROS, C.S.L. Spontaneous coffee senna poisoning in cattle: report on 16 outbreaks. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 31, n. 2, p. 139–146, fev. 2011.

CARVALHO, N. M., ALONSO, L.A., CUNHA, T.G., RAVEDUTTI, J. BARROS, C.S.L., LEMOS, R.A.A. Intoxicação de bovinos por *Tetrapteryx multiglandulosa* em Mato Grosso do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 26, n. 3, p. 139–146, 2006.

CHASE, C., LUTZ, K., MCKENZIE, E., TIBARY, A. **Blackwell's Five Minute Veterinary Consult - Ruminant**. 2 ed. Hoboken, NJ. Wiley Blackwell, p. 132, 2017. ISBN: 9781119064701.

CLARK, I. A. The Pathogenesis of St George Disease of Cattle. **Research Veterinary Science**, p. 341–349, 1973.

COELHO, E. B. Mecanismos de formação de edemas. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 37, n. 3/4, p. 189-198, 2004.

COSTA, R. A., SCHILD, A., SILVEIRA, C.S., MACÍAS-RIOSECO, M., MIRAZO, S., MAYA, L. CLARIGET, J., RIET-CORREA, F. Acute and chronic bovine pulmonary edema and emphysema in Uruguay. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, n. 10, p. 1929–1934, out. 2018.

CRAWFORD, N. F., THOMAS, M.G., HOLT, T.N., SPEIDEL, S.E., ENNS, R.M. Heritabilities and genetic correlations of pulmonary arterial pressure and performance traits in angus cattle at high altitude. **American Society of Animal Science**, v. 94, p. 4483–4490, 2016.

FERREIRA, J. L. M. RIET-CORREA, F., SCHILD, A.L., MÉNDEZ, M.D.C. Intoxicação por *Amaranthus spp.* (Amaranthaceae) em bovinos no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 11, n. 3/4, p. 49–54, 1991.

FLETCHER, M., SILCOCK, R., OSSEDRYVER S., MILSON, J., CHOW, S. **Understanding Pimelea Poisoning of Cattle**. Queensland: Natural Heritag Trust, 2009.

FRADE, M. T. S. VALE, E.V.S., CRUZ, I.M., DANTAS, A.F.M., FILHO, A.P.S. Intoxicação natural por *Thiloa glaucocarpa* em bovinos no oeste da Bahia. **Revista Acadêmica: Ciência Animal**, ago. 2017.

GAVA, A. Cardiomiopatia crônica em bovinos. In: RIET-CORREA, F. *et al.* (Orgs.). **Doença de Ruminantes e Equídeos**. 3. ed. Santa Maria: Palloci, 2007.

GAVA, A. STOLF, L., PILATI, C., NEVES, D.S., VIGANÓ, L. Intoxicação por *Cestrum corymbosum* em bovinos no estado de Santa Catarina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 11, n. 3/4, p. 71–74, 1991.

GAVA, A., BARROS, C.S.L., PILATI, C., BARROS, S.S., MORI, A. M. Intoxicação por *Ateleia glazioviana* (Leg. Papilionoideae) em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 21, n. 2, p. 49–59, 2001.

GLOVER, G. H.; NEWSOM, L. E. Further studies on brisket disease. **Journal of Agricultural Research**, v. 15, n. 7, p. 409–413, 1918.

GLOVER, G. H.; NEWSOM, I. E. Brisket Disease (Dropsy of High Altitude). **The Agricultural Experiment Station**, p. 1–24, 1915.

GONZÁLEZ, F. H. D. *et al.* Perfil metabólico em ruminantes seu uso em nutrição e doenças nutricionais. *In*: GONZÁLEZ, F.H.D.; OSPINA, H.; BARCELOS, J.O.; RIBEIRO, L.A.O. (Orgs.). **Perfil metabólico em ruminantes: Seu uso em nutrição e doenças nutricionais**. Porto Alegre: Gráfica UFRGS, 2000.

GORDON, R. J., HUNGERFORD, N.L., LAYCOCK, B., FLETCHER, M. T. A review on Pimelea poisoning of livestock. **Toxicon Elsevier**, out. 2020.

HELAYEL, M. A., RAMOS, A.T., GOLONI, A.V., VEIGA, A.P.M., MORON, S.E., VIANA, R.H.O., JÚNIOR, C.P.C. Intoxicação espontânea por *Combretum glaucocarpum* Mart. [sin.: *Thiloa glaucocarpa* (Mart.) Eichler] (Combretaceae) em bovinos. **Ciência Animal Brasileira**, v. 18, n. 0, 2017,

HOLT, T. N. **Overview of Bovine High-Mountain Disease**. Colorado: College of Veterinary Medicine and Biomedical Sciences, 2019. Disponível em: <http://www.msdsvetmanual.com/circulatory-system/bovine-high-mountain-disease/overview-of-bovine-high-mountain-disease>. Acesso em: 10 jan. 2022.

HOLT, T. N.; CALLAN, R. J. Pulmonary Arterial Pressure Testing for High Mountain Disease in Cattle. **Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice**, nov. 2007.

JAMES, L. F., HARTLEY, W.J., NIELSEN, D., ALLEN, S., PANTER, K.E. Locoweed (*Oxytropis sericea*) poisoning and congestive heart failure in cattle. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 189, n. 12, p. 1549–56, 15 dez. 1986.

JAMES, L. F., PANTER, K.E., BROQUIST, H.P., HARTLEY, W.J. Swainsonine-induced high mountain disease in calves. **Veterinary and human toxicology**, v. 33, n. 3, p. 217–9, jun. 1991.

KELLUM, H. B., STEPIEN, R.L. Sildenafil citrate therapy in 22 dogs with pulmonary with pulmonary hypertension. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.21, n.6, p.1258-1264, 2007.

KELLY, W. R. The pathology and haematological changes in experimental pimelea spp. poisoning in cattle (“St George disease”). **Australian Veterinary Journal**, v. 51, p. 233–241, 1975.

KOCH, Ingrid; KINOSHITA, Luiza Sumiko. As Apocynaceae. str. da região de Bauru, São Paulo, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 13, p. 61–86, 1999.

- LEE Y.S., B. J., BYUN, J. KIM, J.A., LEE, J.S., KIM, K.L., SUH, Y.L., KIM, J.M., JANG, H.S., LEE, J.Y., SUH, W., JEON, E.S., KIM, D.K. Monocrotaline-induced pulmonary hypertension correlates with upregulation of connective tissue growth factor expression in the lung. **Experimental & Molecular Medicine**. v. 37, p. 27–35, 2005.
- LEMOS R. A. A., DUTRA, I.S., SOUZA, G.F., NAKASATO, L., BARROS, C.S.L. Intoxicação espontânea por *Crotalaria mucronata* em bovinos em Minas Gerais. **Arqs Inst. Biológico**, v. 64, p. 46, 1997.
- LEMOS, R. A. A., BARROS, C.S.L., SALLES, M.S., BARROS, S.S., PEIXOTO, P.V. Intoxicação espontânea por *Amaranthus spinosus* (Amaranthaceae) em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 13, n. 1/2, p. 25-34, 1993.
- LUDKE, A. R.; MOSELE, F.; CARON-LIENERT, R.; RIBEIRO, M. F.; PARTATO, W.; LIESUY, S.; ARAÚJO, A. S.; SINGAL, P.; BELLÓ-KLEIN, A. Modulation of monocrotaline-induced Cor pulmonale by grape juice. **Journal of cardiovascular pharmacology**, v.55(1), p.89-95, 2010.
- LORENZI, H. **Árvores Brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil**. Nova Odessa, SP: Instituto Plantarum, 2009.
- LUCENA, R. B. RISSI, D., MAIA, L.A., FLORES, M.M., DANTAS, A.F.M., NOBRE, V.M.T., RIET-CORREA, F., BARROS, C.S.L. Intoxicação por alcaloides pirrolizidínicos em ruminantes e equinos no Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 5, p. 447–452, 2010.
- LUDKE, A. R.; MOSELE, F.; CARON-LIENERT, R.; RIBEIRO, M. F.; PARTATO, W.; MAMEDE, M. C. H. Niedenzuella In: Lista de Espécies da Flora do Brasil. **Jardim Botânico**, Rio de Janeiro, v. 15, 2014.
- MARAN, N. B., CALDAS, S.A., PRADO, J.S., GOMES, A.D., TOKARNIA, C.H., BRITO, M.F. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps* (Solanaceae) em coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 32, n. 9, p. 872–880, 2012.
- MASVINGWE, C.; MAVENYENGWA, M. *Kalanchoe lanceolata* poisoning in Brahman cattle in Zimbabwe: the first field outbreak. **Journal of the South African Veterinary Association**, v. 68, p. 18-20, 1997
- MCKENZIE R.A. & DUNSTER P.J. Hearts and flowers: Bryophyllum poisoning of cattle. **Australian Veterinary Journal**. 63:222-227, 1986.
- MEAT & LIVESTOCK AUSTRALIA. **Pimelea poisoning in cattle**. 2nd edition, Sydney, NSW, 2016. ISBN: 1740360184
- MEDEIROS, R. M. SIMÕES, S.V., TABOSA, I.M., NÓBREGA, W.D., RIET-CORREA, F. Bovine atypical interstitial pneumonia associated with the ingestion of damaged sweet potatoes (*Ipomoea batatas*) in Northeastern Brazil. **Vet Hum Toxicol**, v. 43, n. 4, p. 205–207, 2001.

MENDONÇA, F. S., NASCIMENTO, N.C.F., ALMEIDA, V.M., BRAGA, T.C., RIBEIRO, D.P., CHAVES, H.A.S., FILHO, G.B.S., RIET-CORREA, F. An outbreak of poisoning by *Kalanchoe blossfeldiana* in cattle in northeastern Brazil. **Tropical Animal Health and Production**, v. 50, n. 3, p. 693–696, mar. 2018.

MILAD, R., EL-AHMADY, S., & NASSER SINGAB, A. Genus *Kalanchoe* (Crassulaceae): A Review of Its Ethnomedicinal, Botanical, Chemical and Pharmacological Properties. **European Journal of Medicinal Plants**, 4(1), 86-104, 2013.

MILEWSKI, L. M.; KHAN, S. A. An overview of potentially life-threatening poisonous plants in dogs and cats. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 16, n. 1, p. 25-33, 2006.

MITCHELL, R. N. **Distúrbios Hemodinâmicos, Doença Tromboembólica e Choque**. In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

MOSIER D.A. Doenças vasculares e trombose, p.63-87. In: McGavin M.D. & Zachary J.F. (Eds), **Bases da Patologia Veterinária**. 5th ed. Mosby Elsevier, Rio de Janeiro, 1324p, 2013.

MOXLEY, R. A. SMITH, D.R., GROTELUESCHEN, D.M., EDWARDS, T., STEFFEN, D.J. Investigation of congestive heart failure in beef cattle in a feedyard at a moderate altitude in western Nebraska. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 31, n. 4, p. 509–522, jul. 2019.

NASCIMENTO, N. C. F. AIRES, L.D.A., PFISTER, J., MEDEIROS, R.M.T., RIET-CORREA, F. MENDONÇA, F.S. Plantas Cardiotoxicas para ruminantes no Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, n. 7, p. 1239–1249, 1 jul. 2018.

NEARY, J. High Mountain Disease in Cattle. **Colorado State University Veterinary Extension** [s.l: s.n.].

NEARY, J. M., GOULD, D.H., GARRY, F.B., KNIGHT, A.P., DARGATZ, D.A., HOLT, T.N. An investigation into beef calf mortality on five high-altitude ranches that selected sires with low pulmonary arterial pressures for over 20 years. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 25, n. 2, p. 210–218, 1 mar. 2013.

NEWMAN, J. H., HOLT, T.N., HEDGES, L.K., WOMACK, B., MEMON, S.H., WILLERS, E.D., WHEELER, L. PHILIPS, J.A., HAMID, R. High-altitude pulmonary hypertension in cattle (Brisket disease): Candidate genes and gene expression profiling of peripheral blood mononuclear cells. **Pulmonary Circulation**, v. 1, n. 4, p. 462–469, 2011.

NOBRE V. M. T., RIET-CORREA, F., FILHO, J.M. B., DANTAS, A.F.M., TABOSA, IV.M., VASCONCELOS, J.S. Intoxicação por *Crotalaria retusa* (Fabaceae) em eqüídeos no semiárido da Paraíba. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 24, n. 3, p. 132–143, 2004.

- NOGUEIRA, V. A., PEIXOTO, T.C., FRANÇA, T.N., CALDAS, S.A. Intoxicação por Monofluoroacetato em animais. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 31, n. 10, p. 823–838, out. 2011.
- PANTER, K. E., JAMES, L.F., STEGELMEIER, B.L., RALPHS, M.H., PFISTER, J.A. Locoweeds: effects on reproduction in livestock. **Journal of natural toxins**, v. 8, n. 1, p. 53–62, fev. 1999.
- PEDROSO, P. M. O. SANTOS, M.V.B., SEUS, V.G., SILVA, R.M.M., RIET-CORREA, F., MACÊDO, J.T.S.A. Intoxicação por *Metternichia princeps* (solanaceae) em caprinos no estado da Bahia. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 35, n. 5, p. 448–450, 2015.
- PEDROSO, P. M. O., BANDARRA, P.M., JÚNIOR, P.S.B., RAYMUNDO, D.L., BORBA, M.R., LEAL, J.S., DRIEMEIER, D. Intoxicação natural e experimental por *Nerium oleander* (Apocynaceae) em bovinos no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 29, n. 5, p. 404–408, 2009.
- PEEK, S. F.; MCGUIRK, S. M. *Cor pulmonale*. In: DIVERS (Ed.). **Rebhun's diseases of dairy cattle**. 2 nd ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2008. p. 58–59.
- PEIXOTO, P. V. *et al.* Chronic Heart Failure and Abortion Caused by *Tetrapteryx spp.* in Cattle in Brazil. **Poisoning by plants, mycotoxins, and related toxins**, p. 256-263, 2011.
- PEIXOTO, P. V. *et al.* Intoxicação natural por *Amaranthus spinosus* em ovinos no sudeste do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 23, n. 4, p. 179–184, 2003.
- PEIXOTO, P. V.; LORETTI, A. P.; TOKARNIA, C. H. “DOENÇA DO PEITO INCHADO”, *Tetrapteryx spp.* poisoning, Brisket Disease and St. George Disease: a comparative study. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, p. 43–50, 1995.
- PESSOA, C. R. M.; MEDEIROS, R. M. T.; RIET-CORREA, F. Importância econômica, epidemiologia e controle das intoxicações por plantas no Brasil 1. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n. 6, p. 752–758, 2013.
- PETRY, T. W., BOWDEN, G.T., HUXTABLE, R.J., SIPES, I.G. Characterization of hepatic DNA damage induced in rats by the pyrrolizidine alkaloid monocrotaline. **Cancer Research**, v. 44, p. 1505–1509, 1984.
- PRADO, J. S., BRITO, M.F., CALDAS, S.A., YAMASAKI, E.M., BARBOSA, J.D. MAIA, D.S., TOKARNIA, C.H. Intoxicação natural e experimental por *Metternichia princeps* (Solanaceae) em caprinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 32, n. 9, p. 903-911, 2012.
- RADOSTITS, O. M. *et al.* **Clínica Veterinária: um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e equinos**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.
- RAFFI, M.B., BRAGANÇA, J.F.M., BARROS, R.R., RECH, R. The pathogenesis of reproductive failure induced in sheep by the ingestion of *Ateleia glazioviana*. **Veterinary and Human Toxicology**, v.46, p.233-238, 2004.

- REEF, V. B.; MCGUIRK, S. M. Doenças do sistema cardiovascular. In: SMITH, B. P. **Medicina Interna de Grandes Animais**. 3. ed. Barueri, SP: Manole, 2006.
- REIS, S. D. S., SANTOS, M.C., MACÊDO, J.T.A., PEDROSO, P.O.C. Plantas tóxicas para animais produção da região Sudoeste da Bahia. Uma Revisão. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, v. 14, n. 2, 2020.
- RHODES, J. Comparative physiology of hypoxic pulmonary hypertension: Historical clues from brisket disease. **Journal of Applied Physiology**, 2005.
- RIET-CORREA, F., MÉNDEZ, M. **Plantas tóxicas e micotoxicoses**. Pelotas: Universitária/ UFPEL, Laboratório regional de diagnóstico, 112p, 2000.
- RIET-CORREA, F.; BEZERRA, C. W. C.; MEDEIROS, R. M. T. **Plantas Tóxicas do Nordeste**. Santa Maria: Palloci, 2007.
- RIET-CORREA, F.; FIORAVANTI, M. C.; MEDEIROS, M. T. A pecuária brasileira e as plantas tóxicas. **Revista UFG**, v. 13, p. 83–91, 2012.
- RIET-CORREA, F.; MEDEIROS, R. Intoxicações por plantas em ruminantes no Brasil e no Uruguai: importância econômica, controle e riscos para a saúde pública. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 21, n. 1, p. 38–42, 2001.
- RIET-CORREA, G., RIET-CORREA F., SCHILD, A.L., BARROS, S.S., SOARES, M.P. Abortion and neonatal mortality in sheep poisoned with *Tetrapteryx multiglandulosa*. **Veterinary Pathology**, v. 46, n. 5, p. 960–965, set. 2009.
- 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**, v. 25, p. 91-96, 2005.
- ROBERTS, H. B., MCCLURE, T.J., RITCHIE, E. TAYLOR, W.C., FREEMAN, P.W. The isolation and structure of the toxin of *Pimelea simplex* responsible for St. George disease of cattle. **Australian Veterinary Journal**, v. 51, p. 325–326, 1975.
- ROBINSON, N. E. **Tratado de fisiologia veterinária**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999
- RUBIN, L.J. Diagnosis and Management of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-based Clinical Practice Guidelines. **Chest**, v.126, Suppl 1, p.7S-10S, 2004.
- SCHEID, H. V., ESTIMA-SILVA, P., MONTEIRO, F.L., MARQUES, L.S., COELHO, A.C.B., LIMA, M., LADEIRA, S.R.L., SCHILD, A.L. Actinobacillosis outbreak in cattle with clinical manifestation of hippopotamus-like face. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 40, n. 5, p. 355–359, 2020.
- SEAWRIGHT, A. A.; FRANCIS, J. Peliosis hepatis a specific liver lesion in St. George disease of Cattle. **Australian Veterinary Journal**, v. 47, p. 91–99, 1971.
- SHIRLEY, K. L.; BECKMAN, D. W.; GARRICK, D. J. Inheritance of pulmonary arterial pressure in Angus cattle and its correlation with growth. **Journal of Animal Science**, v. 86, n. 4, p. 815–819, abr. 2008.

- SIETSEMA, K. Cardiovascular limitations in chronic pulmonary disease. **Medicine and science in sports and exercise**, 33(7 Suppl), S656–S661, 2001.
- SILVA, D. M., RIET-CORREA, F., MEDEIROS, R.M.T., OLIVEIRA, O.F. Plantas tóxicas para ruminantes e equídeos no Seridó Ocidental e Oriental do Rio Grande do Norte. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 26, n. 4, p. 223–236, dez. 2006.
- SILVEIRA, L.L. **N-Acetilcisteína na terapia do Cor pulmonale em ratos (*Rattus novergicus*)**. 2014. 134p. Tese (Doutorado em Ciência Animal) – Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro. 2014.
- SOTO-BLANCO, B., FONTENELE-NETO, J.D., SILVA, D.M., REIS, P.F.C.C., NÓBREGA, J.E. Acute cattle intoxication from *Nerium oleander* pods. **Tropical Animal Health and Production**, v. 38, n. 6, p. 451–454, 2006.
- TOKARNIA, C. H. *et al.* **Plantas Tóxicas do Brasil**. 2. ed. Rio de Janeiro: Helianthus, 2000.
- TOKARNIA, C. H., DOBEREINER, J., CANELLA, C.F.C., COUCEIRO, J.E.M., SILVA, A.C.C., ARAÚJO, F.V. Intoxicação de bovinos por *Thiloa glaucocarpa* (Combretaceae), no nordeste do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 1, n. 4, p. 111–132, 1981.
- TOKARNIA, C. H., GAVA, A., PEIXOTO, P.V., STOLF, L., CONSORTE, L.B., DOBEREINER, J. Intoxicação experimental por *Senecio desiderabilis* em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 10, p. 35–42, 1990.
- TOKARNIA, C. H., GAVA, A., PEIXOTO, P.V., STOLF, L., MORAES, S.S. A “Doença do peito inchado” (Edema da região. ESTERNAL) em bovinos no estado de Santa Catarina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 9, n. 314, p. 73–83, 1989a.
- TOKARNIA, C. H., GAVA, A., STOLF, L., PEIXOTO, P.V. Intoxicação experimental por *Brunfelsia pauciflora* (Solanaceae) em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, p. 9-12, 1991.
- TOKARNIA, C. H.; DOBEREINER, J. Intoxicação experimental de *Crotalaria mucronata* (Leg. Papilionoideae) em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 2, n. 2, p. 77–85, 1982.
- TOKARNIA, C.H., PEIXOTO, P.V., DOBEREINER, J., CONSORTE, L.B., GAVA, A. *Tetrapteryx spp.* (Malpighiaceae), a causa de mortandades em bovinos caracterizadas por alterações cardíacas. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, p. 23-44, 1989b.
- TUCKER, A., MCMURTY, I.F., REEVES, J.T., ALEXANDER, A.F., WILL, D.H., GROVER, R.F. Lung vascular smooth muscle as a determinant of pulmonary hypertension at high altitude. **American Journal of Physiology-Legacy Content**, v. 228, n. 3, p. 762-767, 1975.
- UBIALI, D. G., BOABAID, F.M., BORGES, N.A., CALDEIRA, F.H.B., LODI, L.R., PESCADOR, C.A., SOUZA, M.A. Intoxicação aguda com sementes de *Crotalaria*

spectabilis (Leg. Papilionoideae) em suínos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 31, n. 3, p. 313–318, 2011.

WICPOLT, N., Edema e enfisema pulmonar agudo em bovinos no Sul do Brasil, doença espontânea e reprodução experimental. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, n. 12, p. 1167–1172, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Pyrrrolizidine Alkaloids**: environmental health criteria. Geneva: WHO, 1988.

ZABKA, T. S., CAMPBELL, F.E., WILSON, D.W. Pulmonary arteriopathy and idiopathic pulmonary arterial hypertension in six dogs. **Veterinary Pathology**, v. 43, n.4, p.510-522, 2006.

ZIBBU, G., & BATRA, A. A review on chemistry and pharmacological activity of Nerium oleander L. **Journal of chemical and pharmaceutical research**, v.2, 351-358, 2010.

ANEXOS

Informações das fichas de necropsia dos animais estudados

SURTO	ID DO ANIMAL	ACHADOS MACROSCÓPICOS
A	1A	Estado nutricional caquético; mucosas pálidas; edema de barbela acentuado, hidrotórax; broncopneumonia discreta; petéquias no epicárdio, dilatação do VD; pericardite fibrinosa moderada; hepatomegalia, áreas multifocais amareladas e ao corte pontos brancocentos multifocais; esplenomegalia, ascite; edema na parede do abomaso; discreta enterite hemorrágica; hemorragia focal no encéfalo
	2A	Estado nutricional caquético; edema da barbela até região submandibular acentuado, edema de esclera; edema pulmonar; coração com petéquias multifocais na região átrio – ventricular direita; carcaça pálida; palidez dos pré-estômagos, abomaso e serosa do intestino.
B	1B	Edema e sufusões no subcutâneo, hidrotórax, hemorragias no epicárdio, congestão hepática, hepatomegalia, congestão renal bilateral, musculatura pálida
	2B	Edema e sufusões no subcutâneo, hidrotórax, hemorragias no epicárdio, congestão hepática, hepatomegalia, congestão renal bilateral, musculatura pálida
C	1C	Estado nutricional caquético; escaras de decúbito; edema subcutâneo (barbela até abdome); hidrotórax; enfisema alveolar e intersticial; hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo, hidropericárdio acentuado; ascite; hepatomegalia, congestão hepática, discreta congestão esplênica, enterite muco-ulcerativa discreta, nematoides, congestão renal; linfonodos pré-escapulares aumentados; petéquias nos linfonodos mediastínicos.
	2C	Estado nutricional caquético; edema subcutâneo (pescoço, face, barbela, costado, axilas, abdominal e membros anteriores), hidrotórax, hidropericárdio, ascite, consolidação pulmonar (lobos craniais, lobo médio e acessório), enfisema, congestão hepática, linfonodos do mesentério
D	2D	Estado de nutrição caquético, mucosas oral e ocular pálidas, edema na região da barbela, peito, membros torácicos e abdômen, hidropericárdio, coração de aspecto globoso (dilatação), com atrofia serosa da gordura, coágulo cruórico em ambos os ventrículos, hidrotórax acentuado, Consolidação cranioventral dos lóbulos pulmonares, congestão difusa moderada, áreas de congestão moderada e presença de muco, fígado com bordos levemente aumentados e arredondados, vesícula biliar: hemorragia discreta na mucosa, rim: Levemente pálido, Musculatura pálida.
	3D	Estado nutricional caquético, mucosas oral e ocular pálidas, Edema acentuado no subcutâneo (barbela, peito, cabeça, costado, abdômen e membros, coração com hidropericárdio, dilatação e atrofia serosa da gordura do coração, vasos linfáticos ingurgitados, Hidrotórax acentuado, consolidação cranioventral dos lóbulos pulmonares, edema interlobular. Abomaso: edema moderado das dobras. Presença de alguns exemplares de <i>Haemonchus contortus</i> . Intestino delgado e grosso: algumas porções com áreas de congestão moderada e presença de muco. Rins: coloração pálida na região do córtex e na medular. Musculatura próxima ao tecido subcutâneo das regiões afetadas por edema estava levemente pálida.

F	1F	Edema acentuado nas regiões submandibular, barbela, peito, barriga, prepúcio e membros, Hidropericárdio. Hidrotórax. Pulmão: com edema e consolidação cranioventral. Fígado: Aumentado de volume, com bordos arredondados e congestão. Vesícula biliar: edema da parede. Bile densa e grumosa. Intestino delgado: duodeno com edema de mesentério. Rúmen: conteúdo rumenal seco. Abomaso: mucosa com erosões e úlceras. Edema perirrenal. Ureter: presença de edema. Nas regiões com edema, musculatura com coloração pálida.
	2F	Edema acentuado nas regiões da pálpebra, submandibular, barbela, peito, barriga, prepúcio e membros torácicos e pélvicos, Linfonodo mediastínico aumentado de tamanho. Hidrotórax. Pulmão: presença de edema e aderências e fibrina na pleura e entre os lóbulos. Fígado: bordos levemente aumentados. Rim: coloração pálida. Nas regiões com edema, há musculatura com coloração pálida.

