

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**INTOXICAÇÃO EM BÚFALOS (*Bubalus bubalis*) POR  
*Baccharis megapotamica* var. *weirii***

**TESE DE DOUTORADO**

**José Carlos de Oliveira Filho**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2012**

**INTOXICAÇÃO EM BÚFALOS (*Bubalus bubalis*) POR  
*Baccharis megapotamica* var. *weirii***

**José Carlos de Oliveira Filho**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em  
Medicina Veterinária, Área de Concentração em Patologia Veterinária da  
Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS) como requisito parcial para  
obtenção do grau de  
**Doutor em Medicina Veterinária**

**Orientador: Prof. Claudio Severo Lombardo de Barros**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2012**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese de Doutorado

**INTOXICAÇÃO EM BÚFALOS (*Bubalus bubalis*) POR *Baccharis megapotamica* var. *weirii***

elaborada por  
**José Carlos de Oliveira Filho**

Como requisito parcial para obtenção do grau de  
**Doutor em Medicina Veterinária**

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

**Claudio Severo Lombardo de Barros, PhD**  
(presidente, orientador)

**Ana Lucia Schild, Dra. (UFPeI)**

**Eliza Simone Viégas Sallis, Dra. (UFPeI)**

**Margarida Buss Raffi, Dra. (UFPeL)**

**Rafael Almeida Fighera, Dr. (UFSM)**

Santa Maria, 09 de março de 2012

## RESUMO

Tese de doutorado  
Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária  
Universidade Federal de Santa Maria

### INTOXICAÇÃO EM BÚFALOS (*Bubalus bubalis*) POR *Baccharis megapotamica* var. *weirii*

AUTOR: JOSÉ CARLOS DE OLIVEIRA FILHO  
ORIENTADOR: CLAUDIO SEVERO LOMBARDO DE BARROS  
Local e Data da Defesa: Santa Maria, 9 de março de 2012.

Na primeira parte dessa tese, relatamos a ocorrência natural de um surto de intoxicação por *Baccharis megapotamica* var. *weirii* em búfalos na Região Central do Rio Grande do Sul. Os animais haviam sido transportados de uma propriedade onde a planta não ocorria para uma propriedade infestada pela planta. Durante o transporte, os animais foram submetidos a um longo período de jejum e estresse. Como resultado, após o desembarque dos 50 búfalos transportados, dez morreram com doença de evolução aguda (24-48 horas). A maioria dos búfalos foi encontrada morta, mas os sinais clínicos observados em um búfalo incluíam lacrimejamento, incoordenação e fraqueza dos membros posteriores, desorientação, decúbito esternal, lateral e morte. Na necropsia de um animal foi observado acentuada desidratação, avermelhamento e edema da mucosa dos pré-estômagos e intestino. Na microscopia, as áreas vermelhas dos pré-estômagos e intestino correspondiam à necrose acentuada do epitélio. Em visita à propriedade foi observada grande quantidade de *B. megapotamica* (identificada posteriormente como *B. megapotamica* var. *weirii*) com sinais de ter sido consumida pelos búfalos. Na segunda parte da tese, reproduzimos experimentalmente a intoxicação por *B. megapotamica* var. *weirii* em búfalos para melhor caracterizar o quadro clínico-patológico da intoxicação na espécie, assim como determinar a dose tóxica e avançar no estudo da patogênese da intoxicação. Para tal, utilizamos cinco búfalos da raça Murrah com 6 a 8 meses de idade e peso variando entre 122 e 143 kg. Esses animais receberam em uma única administração por via oral, 1, 3, 4, 5 e 10 g/Kg das partes aéreas de *Baccharis megapotamica* var. *weirii*. A planta usada no experimento foi colhida na fazenda onde ocorreu o surto de intoxicação espontânea descrito acima. Os sinais clínicos apareceram 4-20 horas e quatro búfalos morreram 18-49 horas após a ingestão da planta. Os sinais clínicos consistiram de apatia, anorexia, diarreia aquosa, febre, cólica, salivação, tremores musculares, inquietação, respiração laboriosa, atonia ruminal e desidratação. Os achados macroscópicos mais consistentes estavam restritos ao trato gastrointestinal (GI) e consistiram de graus variados de edema e avermelhamento da mucosa dos pré-estômagos. Os achados histopatológicos consistiam de vários graus de necrose do epitélio de revestimento dos pré-estômagos e de linfócitos em agregados e órgãos linfoides. Trombos de fibrina foram consistentemente encontrados nos vasos da submucosa dos pré-estômagos e na luz dos sinusoides hepáticos. Uma subamostra de *B. megapotamica* var. *weirii* foi congelada a seco, moída e analisada usando UHPLC (Cromatografia Líquida de Ultra Alta Performance) com espectrometria de tempo-de-vôo de alta resolução e espectrometria de massa em tandem. Foi demonstrado que o material de planta analisado continha pelo menos 51 tricotecenos macrocíclicos diferentes num nível total de 1,1-1,2 mg/g. Cerca de 15-20% do conteúdo total de tricotecenos eram conjugados de monossacarídeos, sendo dois terços desses, conjugados de glicose e um terço constituídos por seis conjugados de aldopentose (provavelmente xilose). Em conclusão, o presente estudo descreveu pela primeira vez a intoxicação em búfalos por plantas do gênero *Baccharis*. A reprodução experimental demonstrou que búfalos são um pouco mais resistentes a intoxicação por *B. megapotamica* var. *weirii* do que bovinos. Quanto à patogênese, foi sugerido que desidratação, septicemia e coagulação intravascular disseminada sejam fatores responsáveis pela morte dos animais afetados. Adicionalmente, foi descrito presença de tricotecenos constituídos por seis conjugados de aldopentose (provavelmente xilose) no *B. megapotamica* var. *weirii*, o que nunca tinha sido antes relatado na literatura.

**Palavras-chave:** *Baccharis megapotamica* var. *weirii*. Búfalos. Intoxicação por plantas. Necrose dos pré-estômagos. Tricotecenos macrocíclicos. Análise química.

## ABSTRACT

Doctoral Thesis  
Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária  
Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil

### **Poisoning in water buffalo (*Bubalus bubalis*) by *Baccharis megapotamica* var. *weirii***

AUTHOR: JOSÉ CARLOS DE OLIVEIRA FILHO  
ADVISER: CLAUDIO SEVERO LOMBARDO DE BARROS  
Local and Date of Presentation: Santa Maria, march 9th 2012.

In the first part of the thesis, the spontaneous occurrence of an outbreak of *Baccharis megapotamica* var. *weirii* poisoning in buffalo in the Central region of the State of Rio Grande do Sul is reported. Ten out of 50 buffalo died 24–48 hr after being introduced into a pasture containing abundant amounts of the plant. Factors influencing the ingestion of the plant and consequent toxicosis included hunger, stress caused by shipment, and unfamiliarity with the plant. Clinical signs included serous ocular discharge, incoordination, mild bloat, and muscle trembling. One buffalo was necropsied. Gross findings included dehydration, abundant liquid in the rumen, reddening of the mucosa of forestomachs, abomasum, and intestine, and edema of the wall of the rumen. The main histologic lesions were superficial to full thickness degeneration and necrosis of the stratified epithelium lining the forestomachs, necrosis of the intestinal mucosa, and widespread lymphoid necrosis. A calf (*Bos taurus*) was fed a single dose of 5 g/kg/body weight of *B. megapotamica* var. *weirii* harvested from the same site where the buffalo died. Twenty hours after the administration of the plant this calf died with clinical signs and lesions similar to those observed in the naturally poisoned buffalo. In the second part of the thesis, Five male 6-8 month-old Murrah buffalo calves were orally dosed with the fresh aerial parts of *Baccharis megapotamica* var. *weirii* at doses of 1, 3, 4, 5 and 10 g/kg body weight (bw) (~1-10 mg macrocyclic trichothecenes/kg/bw). The *B. megapotamica* used for the experiment was harvested on a farm where a recent spontaneous outbreak of poisoning caused by such plant had occurred. Clinical signs appeared 4-20 hours and 4 buffalo died 18-49 hours after the ingestion of the plant. Clinical signs were apathy, anorexia, and watery diarrhea, fever, colic, drooling, muscle tremors, restlessness, laborious breathing and ruminal atony, and dehydration. The most consistent gross findings were restricted to the gastrointestinal (GI) tract consisted of varying degrees of edema and reddening of the mucosa of the fore-stomachs. Histopathological findings consisted of varying degrees of necrosis of the epithelial lining of the fore-stomachs and of lymphocytes within lymphoid organs and aggregates. Fibrin thrombi were consistently found in sub-mucosal vessels of the fore stomachs and in the lumen of hepatic sinusoids. It is suggested that dehydration, septicemia and disseminated intravascular coagulation participate in the pathogenesis of the intoxication and play a role as a cause of death. A subsample of the *B. megapotamica* var. *weirii* was frozen-dried and ground and analyzed using UHPLC (Ultra High Performance Liquid Chromatography) with high resolution Time of Flight mass spectrometry and tandem mass spectrometry, it was shown that the plant material contained at least 51 different macrocyclic trichothecenes at a total level of 1.1-1.2 mg/g. About 15-20% of the total trichothecenes contents was found to be monosaccharide conjugates, with two thirds of these being glucose conjugates and one third constituted by six aldopentose conjugates (probably xylose), which has never been reported in the literature.

**Key words:** *Baccharis megapotamica* var. *weirii*. Buffaloes. Plant poisoning. Necrosis of fore stomachs. Macrocyclic trichothecenes. Chemical analysis

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Espécies de <i>Baccharis</i> já demonstradas como tóxicas.....	19
--	----

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	08
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	09
<b>2.1 O gênero <i>Baccharis</i></b> .....	09
<b>2.2 Breve revisão sobre demais plantas tóxicas que afetam o tubo digestivo na Brasil</b> .....	20
2.2.1 <i>Arrabidaea corallina</i> .....	20
2.2.2 <i>Baccharisdastrum triplinervium</i> .....	21
2.2.3 <i>Centratherum (brachylepis) punctatum</i> .....	22
2.2.4 <i>Dieffenbachia</i> spp.....	23
2.2.5 <i>Enterolobium contortisiliquum</i> .....	24
2.2.6 <i>Eupatorium tremulum</i> .....	25
2.2.7 <i>Jatropha ribifolia</i> .....	26
2.2.8 <i>Luetzelburgia auriculata</i> .....	27
2.2.9 <i>Nierembergia hippomanica</i> .....	28
2.2.10 <i>Phytolacca decandra</i> .....	29
2.2.11 <i>Plumbago scandens</i> .....	30
2.2.12 <i>Ricinus communis</i> .....	31
2.2.13 <i>Sisyrinchium platense</i> .....	32
2.2.14 <i>Stryphnodendron coriaceum</i> .....	33
<b>2.3 Plantas que causam timpanismo primário (espumoso) no Brasil</b> .....	35
<b>3. ARTIGO 1</b> .....	36
<b>4. ARTIGO 2</b> .....	43
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	65
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	67
<b>7. REFERÊNCIAS</b> .....	68

## 1. INTRODUÇÃO

Intoxicações por plantas do gênero *Baccharis* são importantes causas de morte em animais de fazenda na América do Sul, e sua ocorrência é relatada desde 1653 (COBO, 1653).

*Baccharis* spp. são subarbustos da família Asteraceae que ocorrem em áreas úmidas do Sul do Brasil (TOKARNIA et al., 1992a). Duas variedades de *Baccharis megapotamica*, var. *megapotamica* e var. *weirii*, são conhecidas. A intoxicação espontânea por *Baccharis megapotamica* var. *megapotamica* não foi ainda documentada e a intoxicação pela var. *weirii*, embora rara, foi documentada em bovinos (DRIEMEIER et al., 2000) e ovinos (PEDROSO et al., 2010). A intoxicação experimental por *Baccharis megapotamica* var. *megapotamica* e var. *weirii* foi reproduzida em bovinos (TOKARNIA et al., 1992a), coelhos (TOKARNIA et al., 1992b) e ovinos (ARMIÉN et al., 1993) e a intoxicação experimental por *B. megapotamica* var. *weirii* foi reproduzida em caprinos (BARBOSA et al., 1994).

*Baccharis* spp. afetam principalmente o sistema digestivo e causam doença de evolução aguda, com sinais clínicos que incluem anorexia, parada dos movimentos do rúmen e diarreia (TOKARNIA et al., 1992a; ARMIÉN et al., 1993). Os achados de necropsia mais importantes são edema e avermelhamento dos pré-estômagos e os achados microscópicos incluem degeneração e necrose da mucosa dos pré-estômagos, necrose linfóide e hepática (DRIEMEIER et al., 2000; PEDROSO et al., 2010). A intoxicação natural normalmente ocorre em animais jovens que estão desenvolvendo seus hábitos de pastejo ou está vinculada a escassez de pastagem e transporte de animais de áreas livres para áreas infestadas pela planta (DRIEMEIER et al., 2000; PEDROSO et al., 2010).

O presente estudo teve como objetivo relatar e caracterizar a intoxicação espontânea e experimental por *Baccharis megapotamica* var. *weirii* em búfalos, e estudar a patogênese da doença, e foi realizado em duas etapas. Na primeira etapa, foi descrita a intoxicação espontânea em búfalos por *Baccharis megapotamica* var. *weirii* (OLIVEIRA-FILHO, J.C. et al. *Baccharis megapotamica* var. *weirii* poisoning in water buffalo (*Bubalus bubalis*). **J. Vet. Diagn. Invest.** v. 23, p. 610-614, 2011). Na segunda etapa foi feita a reprodução experimental da intoxicação por *Baccharis megapotamica* var. *weirii* em búfalos (OLIVEIRA-FILHO, J.C. et al. Experimental poisoning by *Baccharis megapotamica* var. *weirii* in buffalo, **Pesq. Vet. Bras.** No prelo). Adicionalmente, buscou-se também estabelecer a dose tóxica para espécie e escortinar por análise química o princípio ativo da planta.



## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Ao contrário do que o leigo, em geral presume, há no Brasil poucas plantas tóxicas capazes, sob condições naturais, de causar primariamente alterações digestivas nos animais (TOKARNIA et al., 2000a). Essas plantas podem ser divididas em dois grupos: plantas que causam lesão no tubo digestivo e plantas que causam timpanismo espumoso e serão abordadas em detalhes abaixo.

Existem ainda plantas que, apesar de provocarem perturbações digestivas, acarretam outros distúrbios bem mais importantes. Exemplos disso são *Polygala klotzschii*, que além de perturbações nervosas pode também causar diarreia (TOKARNIA et al., 2000a) e *Stryphnodendron obovatum*, que além de causar aborto, pode causar diarreia e atonia ruminal (BRITO et al., 2001; RIET-CORREA et al., 2007). *Thiloa glaucocarpa* e *Amaranthus* spp., são plantas com ação primária sobre os rins, mas que podem também induzir diarreia com muco e sangue, úlceras e erosões no tubo digestivo secundárias a uremia intercorrente (TOKARNIA et al., 2000a). A intoxicação aguda por *Pteridium aquilinum* que causa aplasia de medula óssea e cursa com hemorragia em diversos órgãos, inclusive no tubo digestivo, pode cursar com diarreia sanguinolenta (ANJOS et al., 2009) e produzir úlceras na mucosa gastrointestinal. Já a intoxicação crônica por *P. aquilinum* leva ao desenvolvimento de carcinomas no trato digestivo superior de bovinos, e, assim, interferir mecanicamente com a deglutição, mastigação e eructação (TOKARNIA et al., 2000a). Essas plantas com manifestações secundárias de distúrbios digestivos não serão abordadas nessa revisão.

### 2.1 O gênero *Baccharis*

O gênero *Baccharis* (família Asteraceae) inclui cerca de 400 espécies encontradas no Novo Mundo (BURROWS; TYRL, 2001). Dessas, 120 espécies são descritas no Brasil (DRIEMEIER et al., 2000). São arbustos ou subarbustos dióicos de cerca de 50-400 cm de altura (BURROWS; TYRL, 2001). Muitas espécies de *Baccharis* são usadas com finalidade medicinal para tratar afecções que variam desde doenças inflamatórias a neoplasias (FERESIN et al., 2003; ABAD et al., 2006).

Relativamente poucas espécies de *Baccharis* têm sido demonstradas como tóxicas. Na América do Norte, *B. halimifolia*, *B. glomerulifolia* e *B. pteronioides* são consideradas tóxicas. *B. halimifolia* que foi introduzida na Austrália a partir dos Estados Unidos (JARVIS et al., 1991), e é a única espécie de *Baccharis* encontrada fora do Novo Mundo. É considerada tóxica para bovinos tanto na Austrália (EVERIST, 1981) como nos Estados Unidos (MANLEY et al., 1982) e causa intoxicação quando administrada experimentalmente a frangos (DUNCAN et al., 1957). *B. glomerulifolia*, outra espécie norte-americana, foi demonstrada tóxica em experimentos com camundongos e frangos (DUNCAN et al., 1957) e *B. pteronioides* tem sido associada com intoxicação em bovinos no sudoeste dos Estados Unidos (MARSH et al., 1920). A intoxicação por *B. pteronioides* foi reproduzida em hamsters que receberam doses de 100-200 mg da planta (STEGELMEIER et al., 2009).

Em Queensland e New South Wales, suspeita-se que *B. halimifolia* intoxique bovinos, mas há pouca evidência definitiva sobre essas intoxicações (EVERIST, 1981). Bovinos raramente a ingerem em grande quantidade. Em intoxicações experimentais realizadas em frangos (DUNCAN, 1957), *B. halimifolia* demonstrou ser tóxica em doses equivalentes a 3,24-3,47% do peso corporal, levemente tóxica em dosagens entre 2,22-2,47% do peso corporal e não tóxica em doses menores que essas. No Leste dos Estados Unidos, *B. halimifolia* causa intoxicação em bovinos, produzindo distúrbios digestivos, fraqueza, tremores e morte (MANLEY et al., 1982). Há poucas lesões de necropsia associadas à intoxicação por *B. halimifolia* em bovinos; essas incluem hemorragias nas superfícies do pericárdio, endocárdio e tubo digestivo (MANLEY et al., 1982).

*B. glomerulifolia* é considerada a mais tóxica das três espécies norte-americanas (HUFFMAN; COUCH, 1942; BURROWS; TYRL, 2001). Em um experimento (DUNCAN et al., 1957), as folhas e flores de espécimes masculinos e femininos de *B. glomerulifolia* foram administradas a frangos em doses equivalentes a 1,68-3,43% de seus pesos corporais. Observou-se que os sinais clínicos desenvolvidos pelos animais do experimento eram semelhantes, independente da ingestão de espécimes masculinos ou femininos. A morte ocorreu em todos os frangos do experimento, em 4 horas e 30 minutos após a administração da dose mais alta e após 5 horas e 30 minutos a 22 horas e 30 minutos após a administração das doses mais baixas. Os autores interpretaram os sinais clínicos encontrados como indicando uma interferência com as funções circulatórias e neuromusculares. Os sinais clínicos e lesões provocadas nos animais de experimentação pela ingestão de *B. glomerulifolia* eram bem definidos em todas as situações. Independente da dosagem utilizada ocorreu aumento das frequências respiratória e cardíaca, impactação do inglúvio e edema

marcante ao redor do inglúvio. Lesões hemorrágicas de extensão variada ocorreram no trato intestinal de vários frangos do experimento. *B. glomerulifolia* mostrou-se tóxica para camundongos, mas o mesmo não ocorreu com *B. halimifolia*.

Na América do Norte, *B. pteronioides* é um arbusto comum nos desertos do sudoeste dos Estados Unidos, incluindo os estados do Texas, Novo México e Arizona; a planta é também encontrada no Norte do México (BURROWS; TYRL, 2001). Essa foi a primeira espécie norte-americana de *Baccharis* a ser associada com intoxicação em animais domésticos. Já em 1920 *B. pteronioides* foi associada com intoxicação em ovinos (MARSH et al., 1920), e foi relatado que a dose letal para um ovino era “aproximadamente uma libra” (ou 0,453 kg). Esse trabalho de 1920 especula que intoxicação estava relacionada à falta de alternativas de forragem e que os fazendeiros deveriam aprender a reconhecer a planta e evitar que os animais tivessem acesso a ela em épocas de limitação de forragem. Os autores descrevem as lesões intestinais como se a mucosa estivesse “queimada por soda cáustica”; no entanto, além disso, não há boas descrições das lesões; após esse relato de 1920, relatos de intoxicação por *B. pteronioides* têm sido esporádicos (MARSH et al., 1920; MANLEY et al., 1982). Não há informação quanto ao princípio ativo nem há comparações com outras espécies do gênero *Baccharis*. Um relato mais completo da intoxicação deriva de um surto ocorrido em bovinos em 2004 (STEGELMEIER et al., 2009); nessa época um rebanho de mais de 100 bovinos Longhorn foi colocado em uma pastagem no sul do estado americano de Novo México. Essa pastagem continha quantidades moderadas de *B. pteronioides*. Havia uma seca de longa duração na área e poucas alternativas de forragem. Cerca de 80 bovinos adoeceram com sinais clínicos que incluíam anorexia e dificuldade de levantar e permanecer em estação. Mais de 40 bovinos morreram. Nas necropsias, realizadas vários dias após a morte encontrou-se marcada autólise e putrefação tecidual com enterite hemorrágica sugestiva de intoxicação por clostrídios. Como precaução todo o rebanho foi revacinado com vacina polivalente para clostridiose. Não foi colhido material para histopatologia. Ao longo dos dias seguintes, choveu, e tornaram-se disponíveis alternativas de boas forragens. Os bovinos afetados se recuperaram sem qualquer sinal residual da intoxicação. Uma investigação no campo indicou que uma quantidade significativa de *B. pteronioides* havia sido consumida pelos bovinos (STEGELMEIER et al., 2009).

Como o material do surto de 2004 era inadequado para exames laboratoriais, incluindo histopatologia, os pesquisadores envolvidos no diagnóstico do surto colheram amostras de *B. pteronioides* para testes em hamsters. Quarenta e oito hamsters foram divididos em quatro grupos e dosados com 0,5, 100 e 200 mg de *B. pteronioides* por dez dias (STEGELMEIER et

al., 2009). Todos os hamsters tratados com 200 mg e vários dos tratados com 100 mg desenvolveram anorexia e diarreia e apresentaram, nas necropsias, múltiplos infartos hemorrágicos no fígado e rim, e acentuada enterite hemorrágica. Histologicamente havia vasculite necrosante com trombose das veias hepáticas e dos vasos renais. Muitos capilares glomerulares continham trombos de fibrina. As superfícies das mucosas do intestino delgado e cólon estavam necrosadas, com extensa hemorragia e proliferação de bactérias na luz intestinal. Os hamsters que receberam doses mais baixas da planta tinham discreta tumefação hepatocelular com proliferação de bactérias e leveduras na mucosa do intestino e do estômago. Foi sugerido que *B. pteronioides* produz em hamsters uma vasculite e infartos muito semelhantes aos produzidos por endotoxinas bacterianas.

*Baccharis coridifolia* é uma planta tóxica dióica que ocorre no Rio Grande do Sul, Santa Catarina e São Paulo, onde é conhecida popularmente como “mio-mio” (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1975; BARROS, 1993; BARROS, 1998) e em grandes áreas do Uruguai e norte da Argentina, onde é denominada “romerillo” (RAGONESE, 1955; GALLO, 1979; RIZZO et al., 1997). A intoxicação natural afeta principalmente bovinos (RISSI et al., 2005) menos frequentemente ovinos (ROZZA et al., 2006) e raramente equinos (ALDA et al., 2009) ou suínos (RAGONESE, 1955). Experimentalmente várias espécies são sensíveis incluindo bovinos (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1975), equinos (COSTA et al., 1995), ovinos (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1976), coelhos (DÖBEREINER et al., 1976; RODRIGUES; TOKARNIA, 1995), camundongos (VARASCHIN; ALESSI, 2003), cães, pombos e rãs (BARROS, 1993). Bovinos que ingerem *B. coridifolia* desenvolvem doença aguda entre 5-30 horas do início da ingestão e morrem entre 3-23 horas após o início dos primeiros sinais clínicos. Os animais apresentam anorexia, timpanismo discreto ou moderado, instabilidade dos membros pélvicos, tremores musculares, focinho seco, corrimento ocular seroso, fezes secas ou diarreicas, salivação excessiva, polidipsia, vocalização, respiração laboriosa e rápida, e inquietação (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1975; BARROS, 1993; BARROS, 1998; VARASCHIN et al., 1998). Embora a planta seja mais tóxica durante a fase de floração (outono), as perdas de bovinos são mais comuns nos meses de primavera (setembro a novembro), durante o período de brotação da planta (BARROS, 1998). Doses de 0,25-0,50 g/kg de peso corporal da planta em floração causam a morte de bovinos, enquanto que no período de brotação, são necessários 2g/kg para produzir o mesmo efeito (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1975). As lesões induzidas pela ingestão de *B. coridifolia* incluem necrose do epitélio gastrointestinal (principalmente nos pré-estômagos) e do tecido linfoide.

As condições em que os animais se intoxicam são interessantes e singulares. Vários

fatores concorrem para que os bovinos ingiram *B. coridifolia*, como desconhecimento da planta e fatores de estresse (BARROS, 1998). Bovinos nascidos em propriedades onde existe *B. coridifolia*, não ingerem a planta. Tipicamente a toxicose ocorre quando bovinos nativos de áreas indenes são transferidos para pastagens infestadas por mio-mio. O risco de ocorrência da intoxicação aumenta consideravelmente se, enquanto transportados, os bovinos forem submetidos a situações de estresse como fadiga, fome ou sede (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1975; BARROS, 1993).

Como a intoxicação ocorre em condições singulares, como as citadas anteriormente, existem técnicas profiláticas empíricas de conhecimento popular que são utilizadas pelos proprietários rurais há muitos anos e que fazem que os animais evitem ou reduzam o consumo da planta. Essas técnicas consistem basicamente em apresentar a planta aos animais que a desconhecem de diferentes maneiras. Em um relato do ano de 1653 o autor já informa sobre o uso de técnicas aversivas, como o ato de esfregar a planta no focinho dos animais, o que, segundo ele, induzia o animal a evitar a planta (COBO, 1653). Também são utilizadas outras técnicas aversivas, como a defumação, que consiste na queima da planta e a inalação da fumaça gerada pelos animais e a introdução gradual dos animais nas pastagens infestadas e a administração de pequenas doses da planta fresca por via oral (BARROS et al., 1998; RIET-CORREA, 2007).

Por apresentar essas propriedades aversivas, *Baccharis coridifolia* está sendo utilizado como agente para promover aversão condicionada à ingestão de outras plantas. Experimentos realizados em ovinos conseguiram produzir aversão ao milho (alimento até então desconhecido para os animais experimentais em questão) tanto pela defumação como pela ingestão de pequenas quantidades de *B. coridifolia* fresca administradas aos animais após a ingestão do milho. Dessa forma, os autores concluíram que *B. coridifolia* é um forte agente de aversão tão eficiente quanto o cloreto de lítio e que a aversão por ele produzida é duradoura (ALMEIDA et al., 2009). Esse fato abre caminho para utilização do *B. coridifolia* como agente na aversão condicionada à ingestão de outras plantas tóxicas, substituindo, nesses casos, o cloreto de lítio.

*B. artemisioides* causa doença em bovinos numa zona restrita da Argentina, ao norte e a oeste de Buenos Aires e ao sudeste de Córdoba (RIZZO et al., 1997). Sinais clínicos e lesões assemelham-se aos de intoxicação por *B. coridifolia*.

Há duas variedades de *Baccharis megapotamica*, var. *megapotamica* e var. *weirii*. São subarbustos que ocorrem no sul do Brasil em locais alagados como beira de córregos, de açudes, restingas e banhados (TOKARNIA et al., 2000a) e por isso é, por vezes, referida

como mio-mio-do-banhado. Até o momento só se conhece a intoxicação espontânea pela variedade *weirii*. Há um surto de intoxicação por essa variedade documentado em bovinos (DRIEMEIER et al., 2000) e um outro em ovinos (PEDROSO et al., 2010). No entanto há relatos orais de fazendeiros e médicos veterinários da ocorrência de intoxicação por *B. megapotamica* em bovinos de Santa Catarina e Paraná, provavelmente causada pela var. *weirii* (TOKARNIA et al., 2000a). A reprodução experimental foi realizada com ambas as variedades de *B. megapotamica* administradas a bovinos (TOKARNIA et al., 1992a), coelhos (TOKARNIA et al., 1992b) e ovinos (ARMIÉN et al., 1993) e somente pela var. *weirii* em cabras (BARBOSA et al., 1994).

Os bovinos ingerem a var. *weirii* na época de escassez de pastagens, quando penetram nos banhados. Todos os históricos obtidos de fazendeiros e médicos veterinários indicam que os animais não ingerem a var. *megapotamica* (TOKARNIA et al., 2000a). Há, no entanto, apenas dois relatos documentados de intoxicação espontânea por *B. megapotamica* var. *weirii*. No primeiro deles (DRIEMEIER et al., 2000) três vacas holandesas prenhes de um lote de 255 vacas, adoeceram e morreram quando foram introduzidas em um potreiro que continha uma barragem com áreas úmidas ao redor das quais vicejava *B. megapotamica* var. *weirii*. Os animais morreram após um curso clínico de aproximadamente duas horas que incluía meteorismo, tremores musculares e incoordenação motora. Na necropsia havia edema da parede do rúmen, congestão e erosões da mucosa ruminal e acentuado edema do terço final do esôfago. Na microscopia havia degeneração e necrose moderadas do epitélio estratificado de revestimento do rúmen e necrose do tecido linfoide do baço e dos linfonodos mesentéricos e mediastínicos.

O segundo relato descreve a intoxicação espontânea por *B. megapotamica* var. *weirii* em cordeiros (PEDROSO et al., 2010). Quatro cordeiros, de um total de 80 que faziam parte de um rebanho de 220 ovinos foram afetados por uma doença fatal aguda, em setembro de 2004, na zona rural do município de Barra do Ribeiro, Rio Grande do Sul. Os ovinos eram mantidos em pastagem de campo nativo e não recebiam suplementação. Nenhum ovino adulto morreu nesse período. Os animais afetados tinham entre 30 e 40 dias de idade. Um cordeiro foi encontrado morto, outros três apresentaram sinais clínicos caracterizados por anorexia, cólica abdominal, diarreia, desidratação, decúbito e morte. O curso clínico variou de 8 a 24 horas. Exemplos de *B. megapotamica* var. *weirii* foram encontrados no potreiro onde os ovinos estavam. As plantas se desenvolveram à beira de um córrego e na taipa de um açude. Achados de necropsia tais como desidratação e linfonodos avermelhados e com edema foram observados, mas os mais relevantes ocorreram no rúmen e incluíram áreas de edema na

serosa, além de equimoses na submucosa. A histologia revelou rúmen com edema da submucosa e tumefação, vacuolização e necrose do epitélio de revestimento. Ocasionalmente, observavam-se fendas no epitélio estratificado com infiltrado leve de neutrófilos e colônias bacterianas. Havia também necrose linfoide no baço e em linfonodos.

A toxidez das partes aéreas de *B. megapotamica*, variedades *megapotamica* e *weirii*, foi comprovada inicialmente com experimentos realizados em bezerros (TOKARNIA et al., 1992a). Embora as duas variedades apresentassem ação tóxica semelhante, houve marcada diferença de toxidez; enquanto a dose letal da planta fresca foi de 3-4 g/kg para a var. *megapotamica*, foi de 1 g/kg para a var. *weirii*. Ambas as variedades causaram uma intoxicação de evolução aguda, afetando principalmente o aparelho digestivo. Sinais clínicos incluíam anorexia e parada dos movimentos do rúmen, timpanismo, sialorreia, andar cambaleante, hipertermia (acima de 39,5°C), taquicardia, gemidos, diarreia líquida, inquietação, tremores musculares e taquipneia. Os principais achados de necropsia consistiram em edema da parede do rúmen e congestão da mucosa do rúmen, abomaso, intestino delgado, ceco e cólon. O fígado estava mais claro. Histologicamente havia necrose do epitélio de revestimento do rúmen, marcada necrose de coagulação e lise de hepatócitos na zona intermediária do lóbulo hepático e necrose do tecido linfoide (baço, linfonodos e placas de Peyer).

Com a finalidade de estabelecer um modelo experimental, a intoxicação por *Baccharis megapotamica* var. *megapotamica* e *weirii*, foi induzida em 68 coelhos, dos quais 42 morreram (TOKARNIA et al., 1992b). A dose letal da var. *megapotamica* foi de 2-4 g/kg e a da var. *weirii* 0,34-0,68 g/kg. A evolução nos casos fatais da intoxicação pela var. *megapotamica* foi de 7-32 horas e, no caso da var. *weirii*, geralmente era menor que 15 horas. Os principais sinais clínicos observados foram anorexia e diarreia, geralmente com presença de muco e sangue. Os achados de necropsia na intoxicação por ambas as variedades consistiram em avermelhamento da mucosa do estômago; ceco com áreas elevadas e rugosas, de coloração vermelho-escura, edema de parede e conteúdo líquido pastoso; fígado mais claro e levemente mosqueado. Na intoxicação pela var. *megapotamica* havia ainda colite e rectite diftéricas, enquanto que na intoxicação pela var. *weirii* observou-se avermelhamento da mucosa do intestino delgado. Histologicamente, na intoxicação por ambas as variedades ocorriam necrose e hemorragias na parte superior da mucosa do estômago, porém necrose das células parietais foi bem mais acentuada na intoxicação pela var. *megapotamica*; no ceco, observaram-se hemorragias e necrose na mucosa, edema na submucosa e infiltrado de polimorfonucleares; no cólon, havia necrose e hemorragias; no fígado havia acentuada

tumefação hepatocelular; necrose do tecido linfóide foi observada no baço e apêndice vermiforme do ceco.

Foi demonstrado que *B. megapotamica* var. *megapotamica* e var. *weirii* são tóxicas para ovinos (ARMIÉN et al., 1993). As doses letais oscilaram entre 10- 15 g/kg para var. *megapotamica* e 2 e 3 g/kg para a var. *weirii*. Os primeiros sinais clínicos foram observados, nos ovinos que morreram de 4-9 horas após a administração das duas variedades da planta. O quadro clínico-patológico foi semelhante na intoxicação pelas duas variedades e semelhante ao que foi descrito para bovinos (TOKARNIA et al., 1992a).

Em caprinos apenas *B. megapotamica* var. *weirii* foi testado experimentalmente (BARBOSA et al., 1994). Nessa espécie, doses a partir de 2 g/kg da planta causaram a morte de todos os caprinos. Os primeiros sinais clínicos foram observados, 4-13 horas após o início da administração da planta e a morte dos animais sobreveio num período de 11-112 horas após o início da administração da planta. O quadro clinicopatológico caracterizou-se por perturbações do trato digestivo com evolução aguda. Os principais sinais clínicos foram anorexia, atonia ruminal, aumento do peristaltismo intestinal, diminuição da consistência das fezes, taquicardia e dispneia; também houve inquietação, depressão, tremores musculares, desidratação, sialorreia e na fase terminal, hipotermia. As alterações do líquido ruminal indicavam um quadro de acidose, com diminuição das atividades bacterianas e morte dos protozoários. Os achados de necropsia consistiram de edema e congestão da mucosa do rúmen, retículo, abomaso e em segmentos dos intestinos delgado e grosso. Histologicamente as lesões se caracterizaram por necrose com picnose e cariorrexia do epitélio da mucosa dos pré-estômagos, abomaso, intestinos e do tecido linfóide do baço e de linfonodos externos.

No Quadro 1 estão listadas as espécies de *Baccharis* que produzem intoxicação em animais.

Todas as partes de *Baccharis* spp. são tóxicas, porém as sementes e flores contêm altas concentrações dos princípios tóxicos (JARVIS et al., 1988; JARVIS et al., 1996) que foram identificados em *B. coridifolia* como tricotecenos macrocíclicos (BUSAM; HABERMEHL, 1982; HABERMEHL et al., 1985): roridina A e E, miotoxina A, B, C e D, mioptoceno A e B e verrucarol. Substâncias semelhantes são encontradas em *B. artemisioides* e *B. megapotamica*. Essas substâncias são produzidas por fungos do gênero *Myrothecium*, principalmente *M. roridum* e *M. verrucaria*, que habitam o solo e se desenvolvem próximo às raízes de *Baccharis* spp. No entanto, há evidências que as próprias plantas produzam os tricotecenos macrocíclicos (JARVIS, 1992; JARVIS et al., 1987a,b) ou que fungos endofíticos sejam responsáveis pela síntese dos mesmos (RIZZO et al., 1997). Até o momento



tricotecenos macrocíclicos foram demonstrados em *B. coridifolia*, *B. megapotamica* var. *megapotamica* e var. *weirii* e *B. artemisioides*, mas não foram demonstradas ainda em outras espécies de *Baccharis*.

Experimentos com *B. coridifolia* em coelhos (RODRIGUES; TOKARNIA, 1995) e em bovinos (VARASCHIN et al., 1998) sugerem que os espécimes femininos da planta são muito mais tóxicos, e isso foi confirmado por análises químicas mensais de plantas masculinas e femininas realizadas durante um ano (JARVIS et al., 1996). Tricotecenos macrocíclicos, como os encontrados em *B. coridifolia*, são fitotóxicos para outras espécies de plantas e foram usados como arma química para destruição de colheitas (JARVIS et al., 1996). No caso das duas variedades de *B. megapotamica*, os tricotecenos macrocíclicos se acumulam nas plantas como bacarinoides, denominados B1, B2, B3, B4 etc. B4 é o mais abundante desses componentes, mas há também grandes concentrações de B1 e B8 (JARVIS 1992; JARVIS et al., 1996).

Tricotecenos macrocíclicos similares, extraídos de outra espécie de *Baccharis* (*B. megapotamica* var. *weirri*), foram capazes de destruir células neoplásicas em linfomas de células B em ratos em uma investigação sobre plantas com atividade antitumoral (KUPCHAN et al., 1977); isso pode explicar a necrose linfóide encontrada em animais afetados pela intoxicação.

A causa da morte nos casos de intoxicação por *Baccharis* spp. ainda não foi esclarecida, porém, considerando as lesões no epitélio do rúmen e o grande volume de líquido encontrado no rúmen, na necropsia de bovinos afetados, a desidratação e o desequilíbrio de eletrólitos podem ter papel importante na morte dos bovinos, de maneira semelhante ao que ocorre na acidose ruminal. Na intoxicação por *B. coridifolia* (RISSI et al., 2005) e *B. megapotamica* (TOKARNIA et al., 1992a) em bovinos observam-se grandes aglomerados de bactérias sobre o revestimento desnudado do epitélio do rúmen e nos vasos dos linfonodos, mesmo em animais em que a necropsia é feita imediatamente após a morte. Isso sugere que a septicemia possa participar na patogênese das alterações que levam à morte nessa intoxicação. Desidratação, perda de eletrólitos associados à acidose ruminal foram sugeridas como principais alterações na intoxicação por *B. megapotamica* var. *weirii* em caprinos (BARBOSA et al., 1994).

Aspectos interessantes que podem lançar alguma luz sobre a patogênese da intoxicação por *Baccharis* spp. resultaram da intoxicação experimental por *B. pteronioides* em hamsters (STEGELMEIER et al., 2009); hamsters dos grupos que receberam as maiores doses desenvolveram infartos hemorrágicos múltiplos no fígado e no rim com grave enterite

hemorrágica e grave vasculite necrosante com trombose vascular dos vasos hepáticos e renais associados com trombos de fibrina nos capilares glomerulares. Lesões semelhantes foram observadas na intoxicação espontânea por *B. coridifolia* em bovinos (RISSI et al., 2005). No estudo experimental com os hamsters (STEGELMEIER et al., 2009) os autores compararam seus achados com os da vasculite e resultante infarto, produzida por endotoxinas bacterianas.

Na região Sul do Brasil, há relatos de intoxicação espontânea por quatro plantas que induzem distúrbios semelhantes no trato gastrointestinal e devem ser incluídas no diagnóstico diferencial. Essas são *B. coridifolia*, *B. megapotamica* var. *weirii*, *Baccharidastrum triplinervium* e *Eupatorium tremulum*. O princípio tóxico das últimas duas plantas não foi ainda determinado. As intoxicações causadas pelas primeiras duas plantas são virtualmente indistinguíveis; no entanto, os habitats de *B. megapotamica* var. *weirii* (áreas alagadiças) e *B. coridifolia* (pastos em terreno seco) são diferentes (BARROS, 1998; TOKARNIA et al. 2000a). Adicionalmente, necrose linfoide é relatada como menos grave em casos de intoxicação por *B. coridifolia* (TOKARNIA et al., 1992a) e por *E. tremulum* (LUCIOLI et al., 2007) e está ausente na intoxicação por *B. triplinervium* (LANGOHR et al., 2005). As lesões necróticas nos pré-estômagos são consideravelmente menos graves na intoxicação por *B. triplinervium* (LANGOHR et al., 2005) do que nas intoxicações causada pelas outras três plantas. Para confirmar o diagnóstico de intoxicação por qualquer uma dessas plantas é importante encontrar evidências de que os animais consumiram a planta.

Do ponto de vista dos aspectos morfológicos das lesões nos pré-estômagos, a intoxicação por *B. megapotamica* var. *weirii* lembra muito as da acidose ruminal. No entanto, a acidose ruminal segue-se a ingestão excessiva de carboidratos na forma de grãos ou outros alimentos fermentáveis associada principalmente com produção intensiva (confinamento) de gado de corte e de leite (BROWN et al., 2007) e não com bovinos em pastoreio.

Espécie de <i>Baccharis</i>	Nome Comum	Distribuição	Espécies afetadas		Referências
			Naturalmente	Experimentalmente	
<i>B. halimifolia</i>	<i>Eastern baccharis</i>	Estados Unidos e Austrália	Bovinos	Frangos	Manley et al. 1982
<i>B. glomerulifolia</i>	<i>Southern baccharis</i>	Estados Unidos	---	Frangos	Huffman & Couch 1942, Duncan et al. 1957,
<i>B. pteronioides</i>	Yerba mansa, yerba de pasmo	Estados Unidos e Norte do México	Bovinos	Frangos, ovinos, hamster	Marsh et al. 1920, Stegelmeier et al. 2009
<i>B. coridifolia</i>	Mio-mio, <i>romerillo</i>	Brasil, Argentina, Uruguai	Bovinos, ovinos, eqüinos, suínos	Bovinos, ovinos, eqüinos, coelhos e várias outras	Barros 1993, 1998
<i>B. artemisioides</i>	<i>Romerillo blanco</i>	Argentina, Uruguai	Bovinos	Coelhos	Ragonese 1955, Gallo 1979, Rizzo et al. 1997.
<i>B. megapotamica</i> var. <i>weirii</i>	Mio-mio do banhado	Brasil	Bovinos, ovinos	Bovinos, ovinos, caprinos, coelhos	Tokarnia et al. 1992, a,b, Driemeier et al. 2000, Pedroso et al. 2010
<i>B. megapotamica</i> var. <i>megapotamica</i>	Mio-mio do banhado	Brasil	-----	Bovinos, ovinos, e coelhos	Tokarnia et al. 1992, a,b, Armién et al. 1993, Barbosa et al. 1994

**Quadro 1. Espécies de *Baccharis* já demonstradas como tóxicas**

## **2.2 Breve revisão sobre demais plantas tóxicas que afetam o tubo digestivo no Brasil**

### **2.2.1 *Arrabidaea corallina***

*Arrabidaea corallina*, popularmente conhecida como “cipó-de-rêgo”, é uma planta da família Bigonacea recentemente descrita como causa de diarreia em caprinos no semiárido Paraibano (PESSOA et al., 2010).

Os animais ingerem folhas frescas da planta no período da seca quando há pouca disponibilidade de forragens. *A. corallina* por ser muito adaptada ao clima, viceja até mesmo durante a seca, podendo ser a única planta verde disponível em áreas invadidas (PESSOA et al., 2010).

Pessoa e colaboradores (2010) descreveram pela primeira e única vez, um surto de intoxicação espontânea em caprinos e realizaram a intoxicação experimental nessa espécie. Os caprinos apresentavam sinais clínicos que iniciam 3 a 4 dias após o início da ingestão das folhas e incluíam, aumento da motilidade ruminal e intestinal, timpanismo, fezes amolecidas ou diarreicas, diminuição do apetite e depressão. Podem ocorrer mortes 3 a 8 dias após o início dos sinais clínicos. A diarreia cessa em 1 a 2 semanas após o término da ingestão da planta, porém, os animais permanecem magros por algumas semanas ou meses.

Na necropsia observou-se enterite catarral e na microscopia observou-se enterite difusa, moderada, com espessamento das vilosidades por edema e infiltrado inflamatório na lâmina própria, constituído predominantemente por células mononucleares e de alguns neutrófilos e eosinófilos. No fígado observou-se vacuolização difusa e moderada dos hepatócitos. O princípio ativo ainda é desconhecido. A dose tóxica foi determinada experimentalmente e é de 15g/kg por dia, durante 3 a 4 dias (PESSOA et al., 2010).

O diagnóstico pode ser firmado mediante o histórico da presença da planta em grande quantidade nas pastagens com sinais de ter sido consumida, e caprinos com diarreia que não cessa com tratamento com anti-parasitários ou antibióticos. As lesões histopatológicas auxiliam no diagnóstico. O controle das intoxicações pode ser feito pela retirada dos animais da área invadida pela planta quando não houver outra forragem disponível (PESSOA et al., 2010).

### 2.2.2 *Baccharisdastrum triplinervium*

*Baccharisdastrum triplinervium* é uma subarbusto da família Asteraceae que ocorre no Sul do Brasil. Um surto espontâneo causado pela ingestão dessa planta e sua reprodução experimental foram relatados em bovinos (LANGHOR et al., 2005). O surto espontâneo ocorreu no Paraná, durante um verão, com baixa disponibilidade de pastagem e grande oferta da planta. Os animais afetados apresentavam quadro clínico agudo ou subagudo e morriam após um curso clínico de 12 a 60 horas. Na reprodução experimental, os animais receberam duas doses de 10 e 20g/kg com intervalo de 48 horas entre as administrações e morreram 6 a 8 horas após o término da segunda administração. Um bovino que recebeu uma dose de 20g/kg, apresentou sinais clínicos, mas não morreu (LANGHOR et al., 2005).

Os sinais clínicos incluem anorexia, desidratação, diarreia, atonia ruminal, timpanismo moderado, inquietação e morte. Os achados macroscópicos mais importantes são avermelhamento da mucosa dos pré-estômagos e abomaso e palidez do fígado. Microscopicamente, observou-se degeneração balonosa e necrose da mucosa do rúmen associada a infiltrado inflamatório neutrofílico discreto. O fígado apresentava moderada vacuolização hepatocelular e necrose individual de hepatócitos. No baço não foram observadas alterações (LANGHOR et al., 2005).

Devido à semelhança do quadro clinicopatológico da intoxicação causada *B. triplinervium*, com o quadro causado pela ingestão de *Baccharis coridifolia*, foram realizadas as análises químicas à procura de tricotecenos macrocíclicos em espécimes *B. triplinervium*, que resultaram negativas (LANGHOR et al., 2005).

### 2.2.3 *Centratherum (brachylepis) punctatum*

*Centratherum punctatum*, anteriormente classificada como *C. brachylepis* (BEZERRA et al., 2012) e popularmente conhecida como “perpétua”, é uma planta da família Asteraceae, descrita como tóxica para bovinos e caprinos em surtos de intoxicação natural e sua reprodução experimental foi realizada em ovinos (MEDEIROS et al., 2009).

Diversos surtos ocorreram em caprinos e bovinos nos meses de junho e julho no ano de 2004 no Agreste paraibano, quando após chuvas intensas havia grande quantidade da planta disponível nas pastagens (MEDEIROS et al., 2009). Os animais intoxicados apresentavam diminuição ou perda do apetite, parada da ruminação, timpanismo, conteúdo ruminal compactado, marcada diminuição dos movimentos ruminais, regurgitação, salivação, fezes ressecadas, parada da lactação e dificuldade respiratória. Alguns caprinos apresentam edema da face e garganta (MEDEIROS et al., 2009).

Na necropsia dos caprinos observou-se o conteúdo do rúmen compactado. Microscopicamente, no epitélio ruminal de caprinos e bovinos havia acentuada vacuolização, formação de vesículas e posteriormente pústulas (MEDEIROS et al., 2009).

Na reprodução experimental, a dose tóxica foi determinada para caprinos e é 20 a 30 g/kg. O princípio ativo permanece desconhecido, mas observou-se que a planta perde sua toxidez dois a três dias após ser colhida (MEDEIROS et al., 2009). O diagnóstico deve ser realizado aliando-se a presença da planta na área em abundância com sinais de ter sido consumida, sinais clínicos e achados microscópicos do rúmen (MEDEIROS et al., 2009). Como medida de controle, deve-se retirar os animais da pastagem onde há presença da planta após a observação dos primeiros casos (BEZERRA et al., 2012).

#### 2.2.4 *Dieffenbachia* spp.

*Dieffenbachia* spp. são plantas ornamentais da família Araceae, popularmente conhecidas como “comigo-ninguém-pode”. Devido ao seu uso decorativo são amplamente distribuídas pelo Brasil e são reconhecidamente tóxicas para cães (LORETTI et al. 2003), gatos, humanos e, em menor grau, animais de produção (TOKARNIA et al., 2000b).

A reprodução experimental foi realizada em bovinos e ovinos e o quadro clínico deveu-se aos efeitos locais da planta, que incluem sialorreia, dificuldade de apreensão de alimentos, edema da língua e lábios com necrose do epitélio bucal. Na histopatologia, observou-se acentuada alteração necrótico-degenerativa do epitélio da língua, formação de fendas entre o estrato basal e o estrato espinhoso preenchidas por fibrina e infiltrado inflamatório composto de polimorfonucleares. O esôfago apresentava necrose difusa dos dois terços superiores e edema. Havia edema no rúmen. (ARMIEN; TOKARNIA, 1994; TOKARNIA et al., 1996)

Um caso de intoxicação acidental fatal por *Dieffenbachia picta* foi descrito em um cão Poodle, fêmea, de 9 anos de idade (LORETTI et al. 2003). Os sinais clínicos consistiam de marcada glossite ulcerativa/erosiva localmente extensa e a morte sobreveio devido à asfixia por edema de glote. Um caso de intoxicação por *Dieffenbachia* sp. foi relatado em caprino no Agreste pernambucano, o animal ingeriu a planta e uma hora depois apresentou sinais clínicos semelhantes aos descritos experimentalmente, que incluíam, edema subcutâneo desde a região submandibular até a área xifoide, língua inchada e fora da boca com ferimentos na face dorsal, diminuição dos movimentos gastrointestinais, febre e desidratação (DANTAS et al., 2007).

As folhas e caule da planta guardam dentro de células especializadas chamadas de idioblastos uma grande quantidade de pequenos cristais de oxalato de cálcio em forma de agulhas, denominados ráfides. Os idioblastos são capazes de lançar essas agulhas, após estímulo mecânico, com muita força por uma distância de duas a três células, resultando em injúria aos tecidos afetados. Para que ocorra o lançamento é necessário que a planta tenha suas folhas e hastes quebradas ou esmagadas. Outros autores acreditam que a associação de efeitos mecânicos a substâncias químicas como saponinas, glicosídeos cianogênicos, enzimas proteolíticas, alcaloides e substâncias similares à proteína desencadeiam a liberação de histamina por mastócitos e cininas que servem de mediadores químicos para inflamação que se desenvolve (DANTAS et al., 2007). O diagnóstico pode ser firmado pela associação do

histórico, sinais clínicos e presença da planta com indícios de ingestão pelo animal. Como medida profilática deve-se evitar acesso dos animais a planta e podas da planta. O animal pode recuperar-se em uma semana após o início dos sinais clínicos com o uso do tratamento sintomático (DANTAS et al., 2007).

### **2.2.5 *Enterolobium contortisiliquum***

*Enterolobium contortisiliquum* é uma árvore da família Leguminosae Mimosoideae, popularmente conhecida como “tambor”, “tamboril”, “orelha-de-negro”, “orelha-de-macaco” e “timbaúva”, largamente distribuída pelo Brasil ocorrendo desde o Pará até o Rio Grande do Sul (TOKARNIA et al., 2000c). Existem históricos e relatos há muitos anos sobre a toxicidade dessa árvore para bovinos (TOKARNIA et al., 1960) e mais recentemente para caprinos (BENÍCIO et al., 2007). Aparentemente, a intoxicação ocorre quando os animais ingerem grande quantidade de favas maduras de uma só vez, o que ocorre na seca quando essas caem no solo (TOKARNIA et al., 2000c).

Apesar da toxicidade da planta, animais que estão permanentemente onde há árvores não se intoxicam, possivelmente, por que ingerem pouca quantidade de favas diariamente e desenvolvem resistência à intoxicação. Há árvores que são tóxicas e outras que não (TOKARNIA et al., 1960; TOKARNIA et al., 1999).

A intoxicação por *E. contortisiliquum* pode causar aborto, fotossensibilização e alterações digestivas (TOKARNIA et al., 2000c). Porém, o que usualmente observa-se são as alterações digestivas (RIET-CORREA comunicação pessoal, 2011). Tanto caprinos quanto bovinos apresentam principalmente diarreia severa, anorexia, atonia ruminal, inquietação e dor abdominal e morrem em 2 a 3 dias ou se recuperam (TOKARNIA et al., 1960; TOKARNIA et al., 1999; BENÍCIO et al., 2007). Macroscopicamente, os animais apresentam principalmente avermelhamento dos pré-estômagos, abomaso e intestino. O fígado apresenta-se pálido ou amarelado, por vezes com acentuação do padrão lobular (TOKARNIA et al., 1960; TOKARNIA et al., 1999; GRECCO et al., 2002; BENÍCIO et al., 2007).

Microscopicamente, é observado principalmente, necrose e degeneração balonosa do epitélio do esôfago e pré-estômagos com formação de vesículas intraepiteliais (GRECCO et al., 2002; BENÍCIO et al., 2007). Adicionalmente, no fígado é observado vacuolização e



necrose hepatocelular (TOKARNIA et al., 1960; TOKARNIA et al., 1999; GRECCO et al., 2002; BENÍCIO et al., 2007).

O princípio ativo é, aparentemente, uma saponina do tipo esteroidal (TOKARNIA et al., 2000c). A dose tóxica é variável, principalmente pelo fato de existirem árvores mais tóxicas que outras. Porém, ela é semelhante em bovinos e caprinos e está entre 10 e 12,5g/kg (TOKARNIA et al., 1960; GRECCO et al., 2002; BENÍCIO et al., 2007). Vale a pena ressaltar que na reprodução experimental realizada por diversos autores, não se conseguiu reproduzir abortos ou fotossensibilização. Nesses estudos foram observados predominantemente sinais digestivos. O diagnóstico deve ser realizado aliando histórico de ingestão de grande quantidade de favas maduras, presença de sinais clínicos, lesões características e presença de sementes ou parte das favas no rúmen.

### **2.2.6 *Eupatorium tremulum***

*Eupatorium tremulum* (Asteraceae), popularmente conhecida como “vassoura do banhado”, ocorre no sul do Brasil e a intoxicação pela sua ingestão foi descrita causando mortes em bovinos intoxicados espontânea e experimentalmente no Estado de Santa Catarina (LUCIOLI et al., 2007).

Os animais intoxicados espontaneamente foram encontrados mortos não sendo observados sinais clínicos. Na necropsia observou-se leve avermelhamento da serosa e mucosa do rúmen e retículo; microscopicamente, havia congestão da mucosa do rúmen e retículo e necrose do epitélio de revestimento desses compartimentos (LUCIOLI et al., 2007).

Na reprodução experimental, a dose letal foi de 30g/kg da planta verde. Após a administração da planta os animais iniciaram os sinais clínicos entre 8 e 20 horas e morriam entre 24 e 27 horas. Os sinais clínicos incluíam principalmente: anorexia, apatia, diminuição dos movimentos ruminais, micção frequente e em pequenos jatos, fezes pastosas e ventre flácido. Os achados de necropsia e histopatológicos são semelhantes aos descritos nos casos espontâneos. Adicionalmente, nos centros germinativos do baço e linfonodos foi observado eosinofilia e fragmentação celular de intensidade leve a moderada (LUCIOLI et al., 2007).

Acredita-se que ingestão da planta esteja associada a fatores como fome e desconhecimento da mesma, assim como ocorre nos casos de intoxicação por *Baccharis* sp.. Devido a grande semelhança do quadro clínico-patológico da intoxicação por *Eupatorium*

*tremulum* com casos de intoxicação por *Baccharis* sp acredita-se que o princípio tóxico de ambas sejam o mesmo (tricotecnos macrocíclicos), apesar da análise química não ter sido realizada (LUCIOLI et al., 2007).

### 2.2.7 *Jatropha ribifolia*

*Jatropha ribifolia* da família Euphorbiaceae, é um arbusto conhecido popularmente como “pinhão-rasteiro”, largamente encontrado na região semiárida do nordeste brasileiro (PIMENTEL et al., 2012). O gênero *Jatropha* contém mais de 300 espécies que são comuns na África e nas Américas. No Brasil, os mais comuns são *J. gossypifolia*, *J. curcas*, *J. mollissima*, *J. mutabilis* e *J. ribifolia* (LEAL; AGRA, 2005).

Relatos de intoxicações experimentais já foram feitos com diferentes espécies do gênero *Jatropha* (OLIVEIRA et al., 2008; BARRI et al., 1983). Há, no entanto, apenas uma descrição de casos espontâneos de intoxicação por *Jatropha* spp. em animais em pastejo que tenham consumido a planta espontaneamente (PIMENTEL et al., 2012).

Os casos de intoxicação espontânea ocorreram na Bahia em caprinos quando havia pouca forragem disponível e os animais ingeriam folhas, flores e frutos dos galhos das extremidades da planta, principalmente, os mais verdes e brotos. Os casos iniciam geralmente entre os meses de julho e agosto (início do período seco), podendo ocorrer até novembro ou dezembro (primeiras chuvas) (PIMENTEL et al., 2012).

Os caprinos intoxicados apresentam manchas avermelhadas (nódos ou nodas) na pele, pelos e chifres e manchas pretas nos dentes. Adicionalmente, apresentam fezes pastosas, emagrecem e ficam apáticos permanecendo a maior parte do tempo deitados. Observa-se regurgitação de alimentos, diminuição do apetite, ingestão de pouca água, debilidade e quedas. A morte ocorre entre 8 e 10 dias após o início dos sinais. A maioria dos animais dificilmente se recupera, a menos que, sejam retirados das pastagens imediatamente após os primeiros sinais clínicos. Na necropsia, observa-se espessamento da parede intestinal com evidenciação das placas de Peyer. Os linfonodos mesentéricos estão aumentados e ao corte flui líquido translúcido. Microscopicamente, os achados são discretos e insignificantes. O princípio ativo possivelmente são os ésteres de forbol. Experimentalmente, a dose tóxica foi determinada, sendo esta 20g/kg durante 3 dias. O diagnóstico deve ser firmado aliando o histórico, sinais clínicos e presença da planta no pasto (PIMENTEL et al., 2012).

### 2.2.8 *Luetzelburgia auriculata*

*Luetzelburgia auriculata*, popularmente conhecida como “pau-mocó”, é uma árvore que tem de 3 a 7 metros de altura, pertence à família das Leguminosae–Papilionoideae. Ocorre nos Estados do Ceará, Maranhão, Piauí, Paraíba e Bahia (MAIA, 2004). Proprietários rurais desses Estados, principalmente do Piauí, relatam a muitos anos que os animais se intoxicam quando ingerem as vagens (favas) que amadurecem e caem da planta nos meses de agosto e setembro (TOKARNIA et al., 2000b).

A reprodução experimental foi realizada em bovinos na década de 70, com administração de 10g/kg das vagens e resultou negativa (TOKARNIA et al., 2000b). No entanto, outros autores conseguiram reproduzir experimentalmente a intoxicação em caprinos, com a administração das favas *L. auriculata*. Após receber 1g da fava por kg de peso corporal, os caprinos apresentaram sinais digestivos e se recuperaram. Já a administração de 2,5g/kg causou a morte com sinais digestivos e lesões do trato gastrointestinal (MELLO et al., 2010). O princípio tóxico ativo permanece desconhecido (TOKARNIA et al., 2000b; MELLO et al., 2010).

Os caprinos intoxicados apresentaram sinais clínicos que incluíam principalmente hipomotilidade ou atonia ruminal, distensão e dor abdominal, anorexia, salivação, depressão, fezes amarelo-amarronzadas moles ou líquidas, mucosas pálidas, taquicardia, taquipneia, dificuldade respiratória, desidratação, regurgitação do conteúdo ruminal, relutância em se movimentar e morte. Foi verificado também que a maioria dos protozoários do rúmen estavam mortos e houve aumento no tempo do teste de redução de azul de metileno (MELLO et al., 2010).

Na necropsia observou-se a serosa do rúmen, abomaso e intestino avermelhada. A mucosa do rúmen estava avermelhada e se desprendia facilmente dos tecidos adjacentes. Havia erosões no retículo e no omaso e o conteúdo ruminal era líquido. Havia edema na pelve renal e hemorragias na pelve e medula renais. O fígado estava congesto e a vesícula biliar distendida. Microscopicamente, o epitélio ruminal, principalmente nos sacos dorsal e ventral, apresentava difusa degeneração balonosa e necrose de ceratinócitos, com formação de vesículas e pústulas, descamação epitelial, infiltração de neutrófilos e células mononucleares. Havia congestão, edema e hemorragias na lâmina própria e submucosa do rúmen (MELLO et

al., 2010). O diagnóstico pode ser firmado aliando-se o histórico de ingestão das vagens, sinais clínicos e histopatologia (MELLO et al., 2010; BEZERRA et al., 2012).

### **2.2.9 *Nierembergia hippomanica***

*Nierembergia hippomanica* é um subarbusto perene, nativo da Argentina, pertencente à família Solanaceae, e conhecido popularmente, na Argentina e Uruguai, por “chucho” e “chucho violeta” (RAGONESE, 1955). No Brasil, a planta ocorre no Rio Grande do Sul associada a pastagens cultivadas e é conhecida vulgarmente como “mio-mio-miúdo” e “mio-mio bravo” (SALLIS et al., 2003). A doença causa distúrbios digestivos em bovinos e ovinos (RIVERO; FEED, 1993; SALLIS et al., 2003). No Brasil, há descrição de três surtos de intoxicação por *N. hippomanica* que ocorreram em bovinos em pastoreio no Rio Grande do Sul, nos municípios de Uruguaiana e Itaqui, durante o outono e inverno. Os bovinos foram afetados porque tiveram acesso a uma pastagem de azevém (*Lolium multiflorum*) infestada por *N. hippomanica* (SALLIS et al., 2003).

A intoxicação pode ocorrer em qualquer época do ano se houver condições epidemiológicas favoráveis. Como a ingestão ocorre por desconhecimento da planta ou pela carência de boa forragem, é provável que ela seja pouco palatável (SALLIS et al., 2003).

Os sinais clínicos descritos nos bovinos intoxicados espontaneamente no Brasil incluem sialorreia, diarreia, dor abdominal, tremores musculares, incoordenação motora, movimentos contínuos dos membros e cabeça e olhar fixo para o flanco, o que sugere cólica (SALLIS et al., 2003). Na necropsia observam-se principalmente hemorragias gastrointestinais. O princípio tóxico da planta não é reconhecido e a dose tóxica para ovinos e bovinos é de 15-20 g/kg de peso vivo (ODINI et al., 1995). O diagnóstico é confirmado pelos sinais clínicos, achados de necropsia e pela presença da planta na propriedade com evidências de ter sido consumida (SALLIS et al., 2003).

Como medida profilática, deve-se tomar cuidado com a difusão da planta tóxica através de sementes forrageiras contaminadas, afinal, os casos observados em Uruguaiana e Itaqui foram associados à utilização de sementes de azevém contaminadas com sementes de *N. hippomanica* (RIVERO; FEED, 1993; SALLIS et al., 2003).

### 2.2.10 *Phytolacca decandra*

*Phytolacca decandra* é um subarbusto da família Phytolaccaceae conhecido como “caruru-bravo”. É encontrado em todo o Brasil, principalmente nas regiões Nordeste e Sudeste em locais de solos ricos em matéria orgânica (RIET-CORREA, 2007a). Há relatos da intoxicação por “caruru-bravo” em diversos países, afetando diversas espécies. Bovinos, ovinos, caprinos, suínos, equinos e aves ingerem a planta quando há carência de forragem (RIET-CORREA, 2007a). No Brasil, a intoxicação espontânea é descrita em ovinos no Rio Grande do Sul durante a primavera, período que a planta frutifica (PEIXOTO et al., 1997) e a doença foi reproduzida em ovinos (ECCO et al., 2001).

Os sinais clínicos são caracterizados por sialorreia, diarreia, diminuição dos movimentos ruminais, cólica acentuada e prostração. Na fase final há dispneia marcada, espasmos musculares e gemidos com evolução para morte em algumas horas (PEIXOTO et al., 1997; ECCO et al., 2001).

Na necropsia observa-se hiperemia da mucosa do rúmen e do retículo que histologicamente evidencia necrose de coagulação do epitélio estratificado de revestimento desses dois compartimentos. Na luz dos túbulos renais e na submucosa do rúmen podem ser encontrados cristais birrefringentes com morfologia compatível com oxalato (PEIXOTO et al., 1997; ECCO et al., 2001).

O princípio tóxico responsável pelos sinais clínicos não foi ainda determinado, mas substâncias como ácido oxálico, um alcaloide, glicosídeos e uma saponina foram isoladas das raízes e sementes da planta. Acredita-se que o princípio tóxico atue através de estímulo colinérgico central e periférico (RIET-CORREA, 2007a). O diagnóstico é confirmado pela associação dos sinais clínicos e dos dados epidemiológicos à presença da planta no pasto onde se encontram os ruminantes afetados (PEIXOTO et al., 1997; RIET-CORREA, 2007a).

Como medida profilática, recomenda-se que não haja carência de forragem em locais que a planta existe, pois é o principal fator predisponente para que ocorra a ingestão da planta pelos animais (RIET-CORREA, 2007a).

### 2.2.11 *Plumbago scandens*

*Plumbago scandens* é um pequeno arbusto da família Plumbaginaceae que ocorre no nordeste brasileiro (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1982). Popularmente é conhecida como “louco”, o nome provavelmente vem do fato de que curandeiros sertanejos aplicavam as folhas da planta na nuca de pessoas acometidas por doença mental (CORRÊA, 1926).

A planta é tida por fazendeiros da Bahia como tóxica para bovino e por isso foi experimentalmente testada nessa espécie na década de 80 (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1982).

*P. scandens* é planta bem conhecida no semiárido, mas a intoxicação é rara, já que os animais normalmente não a ingerem (BEZERRA et al., 2012). A ingestão pelos animais ocorre especialmente na rebrota, quando a planta apresenta uma maior palatabilidade, nos períodos de formação das pastagens ou após a introdução de animais em áreas desconhecidas para eles (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1982).

A doença foi reproduzida em bovinos com doses entre 4,6 e 5g/kg das folhas frescas. Os sinais clínicos foram bastante uniformes e incluíam anorexia, timpanismo, sialorreia, parada dos movimentos ruminais, dor abdominal, edema submandibular, coloração cinza-escuro da mucosa oral e urina marrom-escuro ou preta. A evolução é rápida, pois na maioria dos casos fatais a morte sobreveio entre 4 horas e 45 minutos e 20 horas após o início dos sinais clínicos, que, em alguns casos começaram antes do fim da administração da planta. Na necropsia observou-se espessamento da parede do rúmen e retículo por edema. Uma coloração característica, violeta escura a preta, podia ser observada na mucosa da língua, esôfago, retículo e saco ventral do rúmen. No exame histológico havia degeneração e necrose das células epiteliais de revestimento do rúmen e retículo e separação do epitélio da submucosa. Esses autores, no entanto, não puderam confirmar a importância pecuária da planta, pois não foi observado seu consumo por animais de produção (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1982).

Em 2001 foi publicado um artigo de intoxicação por *P. scandens* em caprinos (MEDEIROS et al., 2001). Após um surto que ocorreu dois meses após a introdução dos caprinos numa área onde havia a planta e resultou na morte 60 animais, foi realizada a reprodução experimental nessa espécie. Verificou-se experimentalmente que a dose tóxica para caprinos era de 10g/kg e que o quadro clinicopatológico era semelhante ao descrito

anteriormente por Tokarnia; Döbereiner, 1982. O princípio ativo permanece desconhecido, mais esta ligado ao efeito irritante da planta (MEDEIROS et al., 2001).

Um importante sinal clínico é a pigmentação das mucosas e urina observada macroscopicamente. Esse pigmento não é observado na microscopia e não se sabe sua natureza e seu papel na patogenia da intoxicação (MEDEIROS et al., 2001).

O diagnóstico deve ser realizado aliando-se a presença da planta com sinais de ter sido consumida aos sinais clínicos e às lesões macroscópicas e histológicas. O diagnóstico diferencial deve ser feito com outras plantas que afetam o tubo digestivo e doenças que cursem com urina escura (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1982; MEDEIROS et al., 2001).

### **2.2.12 *Ricinus communis***

*Ricinus communis* é um arbusto pertencente à família Euphorbiaceae e conhecida por “mamona” ou “carrapateira”. Ocorre em todas as regiões do Brasil, em locais de solos férteis. A ricina, uma toxalbumina encontrada nas sementes dessa planta, provoca distúrbios gastrointestinais. Nas folhas e pericarpo, é encontrada a ricinina, responsável por distúrbios neurológicos (TOKARNIA et al., 2000a).

As espécies animais afetadas incluem bovinos, equinos, suínos e galinhas. A intoxicação ocorre nesses animais pela ingestão de alimentos com adição, por acidente ou intencional, de sementes da mamona. Os principais sinais clínicos observados incluem anorexia e diarreia. Na necropsia há hiperemia e edema da mucosa do sistema gastrointestinal (BRITO; TOKARNIA, 1996; TOKARNIA et al., 2000a). No Brasil, a mamona é considerada uma planta tóxica sem importância para a pecuária, pois não há relatos da intoxicação espontânea por mamona em animais de produção.

### 2.2.13 *Sisyrinchium platense*

*Sisyrinchium platense* é uma planta perene da família Iridaceae, conhecida popularmente como “alho-macho” e “alho-bravo”. É descrita na literatura veterinária como causa de distúrbios gastrointestinais em bovinos de todas as idades e ovinos jovens na região Sul do Rio Grande Sul. *S. platense* é encontrada em pastagens nativas, em solos úmidos e férteis e em áreas lavradas (MÉNDEZ et al., 1993).

Ela é considerada uma planta tóxica de pouca importância, pois os surtos ocorrem raramente, quando animais criados onde a planta não existe são transportados para o local onde a planta ocorre em abundância, quando há carência de pastagens ou em casos de superlotação. Assim, usualmente, o consumo espontâneo ocorre quando os animais têm fome e desconhecem a planta. Após a primeira ingestão, os animais rejeitam a planta, o que indica sua baixa palatabilidade. Em bovinos a doença ocorre com maior incidência na primavera, durante a floração da planta (MÉNDEZ et al., 1993).

*S. platense* provoca sialorreia acentuada, corrimento nasal e ocular, diminuição dos movimentos ruminais, dores abdominais e diarreia, que pode ser sanguinolenta e ocorrem 24 a 72 horas após a ingestão da planta. Em geral, a planta não causa a morte e os bovinos e ovinos afetados se recuperam espontaneamente, mas podem apresentar atraso no desenvolvimento (MÉNDEZ et al., 1993). No único estudo experimental realizado (MÉNDEZ et al., 1993) não ocorreram mortes e não foram feitas necropsias; além disso, não há relatos descrevendo os casos espontâneos, de modo que não há descrição dos aspectos patológicos da intoxicação por essa planta.

O princípio tóxico da *Sisyrinchium platense* não é conhecido. O diagnóstico é realizado pela associação do histórico, sinais clínicos e a presença da planta com indícios de ingestão pelos animais. Ressalta-se a importância de saber se os animais são de áreas onde a planta não ocorre, e as condições que foram soltos nas pastagens com *S. platense*. Deve-se incluir como diagnóstico diferencial, a intoxicação por *Baccharis* spp. e outras doenças que cursam com diarreia, como as parasitoses gastrointestinais (MÉNDEZ et al., 1993).

Para evitar que bovinos e ovinos ingiram grande quantidade dessa planta, esses animais devem ser introduzidos nas áreas da propriedade onde a planta não existe, ou existe em pouca quantidade, e, após alguns dias, serem transferidos para as áreas mais infestadas (MÉNDEZ et al., 1993).



#### 2.2.14 *Stryphnodendron coriaceum*

*Stryphnodendron coriaceum* popularmente conhecida como “barbatimão”, “barbatimão-do-Piauí” ou “barbatimão-do-Nordeste” é uma leguminosa da família Mimosoideade, que ocorre no nordeste brasileiro, sendo uma das plantas tóxicas de interesse pecuário mais importante da região, principalmente do Estado do Piauí (TOKARNIA et al., 1991)

*S. coriaceum* é uma planta bem conhecida em todas as regiões onde ocorre. Sua casca é rica em taninos e por isso é usada em curtumes. Há muitos anos criadores suspeitam da toxidez de suas favas para bovinos (TOKARNIA et al., 2000a). A intoxicação espontânea já foi relatada em bovinos (DÖBEREINER; CANELA, 1956), e a intoxicação experimental foi realizada em bovinos (DÖBEREINER; CANELA, 1956; TOKARNIA et al., 1991; BRITO et al., 1995a) e caprinos (BRITO et al., 1995b).

Sob condições naturais, os bovinos ingerem as vagens (favas) quando passam fome, na época da seca, fase em que as favas amadurecem e caem ao chão (julho-setembro). A intoxicação causa sinais digestivos e, em alguns animais que sobrevivem, podem desenvolver fotossensibilização e abortos (DÖBEREINER; CANELA, 1956; TOKARNIA et al., 1991; TOKARNIA et al., 2000a).

Clinicamente, os bovinos intoxicados apresentam apatia, anorexia, parada da ruminação, tremores musculares, salivação, lacrimejamento, diarreia, congestão da mucosa bucal, regurgitação do conteúdo ruminal, andar cambaleante, icterícia discreta e queda dos pelos da cauda. A intoxicação ocorre entre 48 e 72 horas após o início da ingestão das vagens. A morte pode ocorrer a partir do 2º dia após a ingestão. Fotossensibilização e abortos ocorrem em animais que sobrevivem (DÖBEREINER; CANELA, 1956; TOKARNIA et al., 1991; BRITO et al., 1995a).

Diferentemente do que ocorre nos bovinos, espécie em que os sinais clínicos são predominantemente digestivos, nos caprinos intoxicados experimentalmente, há predomínio dos sinais neurológicos como incoordenação, hipermetria, posturas anormais e principalmente depressão seguida de momentos de excitação. Adicionalmente, também são observados sinais digestivos como úlceras na cavidade oral, alteração no ciclo ruminatório e fezes pastosas ou ressecadas (BRITO et al., 1995b).

Na necropsia dos animais intoxicados observa-se edema do mesentério e paredes do intestino e abomaso, ressecamento do conteúdo e presença de sementes da planta nos pré-

estômagos, fígado amarelado e rins claros. Pode ser observadas congestão e sufusões no intestino delgado. O conteúdo intestinal é líquido e há úlceras e inflamação difterioide na mucosa. Há edema da submucosa do abomaso, úlceras de tamanhos variados com bordos irregulares no pilar dorsal do rúmen. No pulmão há edema subpleural e interlobular e enfisema alveolar. O fígado apresenta lobulação levemente perceptível à superfície e ao corte. Na histopatologia, são observadas erosões e úlceras na parte anterior do tubo digestivo e tumefação hepatocelular com necrose individual de hepatócitos. Nos rins observa-se principalmente necrose do epitélio tubular, cilindros hialinos e granuloso (DÖBEREINER; CANELA, 1956; TOKARNIA et al., 1991; BRITO et al., 1995b). O princípio ativo permanece desconhecido. Porém, sabe-se que a planta contém saponinas que têm sido responsabilizadas pela toxicidade (TOKARNIA et al., 2000a). A dose tóxica para bovinos varia desde 2,5g de vagens/kg durante 4 dias a 5g/kg durante 2 dias. A dose única de 10g/kg é letal (TOKARNIA et al., 1991)

O diagnóstico deve ser realizado com o histórico, sinais clínicos, histologia e presença da planta com abundância de favas maduras no chão (DÖBEREINER; CANELA, 1956; TOKARNIA et al., 1991; TOKARNIA et al., 2000a).

### 2.3 Plantas que causam timpanismo primário (espumoso) no Brasil

Timpanismo espumoso é uma importante causa de perdas econômicas na pecuária. Sua patogenia é multifatorial e ainda não completamente conhecida. Sua ocorrência está associada à ingestão de alimentos (plantas e grãos), pobres em fibra e ricos em carboidratos rapidamente fermentáveis e proteínas de elevada digestibilidade ruminal, e, por isso, provocam fermentação rápida e excessiva (TOKARNIA et al., 2000a).

Normalmente durante o processo de digestão formam-se pequenas bolhas de gás dentro do líquido e conteúdo ruminal; essas bolhas unem-se formando bolhas maiores que saem do líquido e são eliminadas pela eructação. No timpanismo espumoso há formação de pequenas bolhas, porém essas não se unem permanecendo na forma de espuma. Isso ocorre porque durante a digestão dos alimentos rapidamente fermentáveis rompem-se as células do mesófilo das folhas liberando partículas de cloroplasto. Essas partículas são então colonizadas pelos micro-organismos do rúmen e acabam impedindo a coalescência das pequenas bolhas, formando assim, uma espuma estável (RIET-CORREA, 2007b).

O principal fator desencadeante do timpanismo espumoso é o consumo de pastagens que consistem de mais de 50% em leguminosas. As principais espécies que produzem timpanismo são do gênero *Trifolium* (*T. repens*, *T. pratense* e *T. subterraneum*) e *Medicago* (*M. sativa* e *M. hispida*) (RIET-CORREA, 2007b).

No Brasil, o timpanismo espumoso está principalmente associado à ingestão de *Trifolium repens* (trevo-branco) (TOKARNIA et al., 2000a; RIET-CORREA, 2007b) e *Vicia* spp. (ervilhaca) (RIET-CORREA, 2007b). Essas plantas são cultivadas nos Estados do Sul do Brasil, principalmente na região do planalto Catarinense (TOKARNIA et al., 2000a; RIET-CORREA, 2007b).

### **3. ARTIGO 1**

#### ***Baccharis megapotamica* var. *weirii* Poisoning In Water Buffaloes (*Bubalus bubalis*)**

José C. Oliveira-Filho, Priscila M. S. Carmo, Ricardo B. Lucena, Felipe Pierezan,  
Claudio S.L. Barros

**Publicado no JOURNAL VETERINARY DIAGNOSTIC INVESTIGATION**

**v. 23, n.3, p. 610-614, 2011**

**DOI: 10.1177/1040638711403435**

# Journal of Veterinary Diagnostic Investigation

<http://vdi.sagepub.com/>

---

***Baccharis megapotamica* var. *weirii* poisoning in water buffalo (*Bubalus bubalis*)**

José C. Oliveira-Filho, Priscila M. S. Carmo, Ricardo B. Lucena, Felipe Pierezan and Claudio S. L. Barros

*J VET Diagn Invest* 2011 23: 610

DOI: 10.1177/1040638711403435

The online version of this article can be found at:

<http://vdi.sagepub.com/content/23/3/610>

---

Published by:



<http://www.sagepublications.com>

On behalf of:



Official Publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc.

Additional services and information for *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* can be found at:

**Email Alerts:** <http://vdi.sagepub.com/cgi/alerts>

**Subscriptions:** <http://vdi.sagepub.com/subscriptions>

**Reprints:** <http://www.sagepub.com/journalsReprints.nav>

**Permissions:** <http://www.sagepub.com/journalsPermissions.nav>

# *Baccharis megapotamica* var. *weirii* poisoning in water buffalo (*Bubalus bubalis*)

Journal of Veterinary Diagnostic Investigation  
23(3) 610–614  
© 2011 The Author(s)  
Reprints and permission:  
sagepub.com/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/1040638711403435  
http://jvd.sagepub.com

José C. Oliveira-Filho, Priscila M. S. Carmo, Ricardo B. Lucena, Felipe Pierezan, Claudio S. L. Barros<sup>1</sup>

**Abstract.** An outbreak of an acute disease in buffalo (*Bubalus bubalis*) caused by the ingestion of *Baccharis megapotamica* var. *weirii* occurred in the southern region of Brazil. Ten out of 50 buffalo died 24–48 hr after being introduced into a pasture containing abundant amounts of the plant. Factors influencing the ingestion of the plant and consequent toxicosis included hunger, stress caused by shipment, and unfamiliarity with the plant. Clinical signs included serous ocular discharge, incoordination, mild bloat, and muscle trembling. One buffalo was necropsied. Gross findings included dehydration, abundant liquid in the rumen, reddening of the mucosa of forestomachs, abomasum, and intestine, and edema of the wall of the rumen. The main histologic lesions were superficial to full thickness degeneration and necrosis of the stratified epithelium lining the forestomachs, necrosis of the intestinal mucosa, and widespread lymphoid necrosis. A calf (*Bos taurus*) was fed a single dose of 5 g/kg/body weight of *B. megapotamica* var. *weirii* harvested from the same site where the buffalo died. Twenty hours after the administration of the plant this calf died with clinical signs and lesions similar to those observed in the naturally poisoned buffalo.

**Key words:** *Baccharis megapotamica*; buffalo; lymphoid tissue necrosis; macrocyclic trichothecenes; plant poisoning; ruminal necrosis.

The *Baccharis* genus (Asteraceae: tribe Asteraceae) includes nearly 500 species. All are found in the New World with the exception of *Baccharis halimifolia*, which was introduced into Australia from the United States.<sup>12</sup> This species is suspected of poisoning cattle in both countries<sup>9</sup> and proved toxic when administered experimentally to chicks.<sup>8</sup> *Baccharis glomerulifolia*, another North American species, was toxic to mice and chicks<sup>8</sup> under experimental conditions, and *Baccharis pteronioides* has been associated with cattle poisoning in the southwestern United States.<sup>18,26</sup> *Baccharis pteronioides* toxicosis was produced in hamsters dosed with 100–200 mg of the plant.<sup>26</sup> *Baccharis artemisioides* causes disease in cattle in a restricted zone of Argentina northwest of Buenos Aires and southeast of Cordoba.<sup>22</sup>

Nearly 120 species of *Baccharis* have been recorded in Brazil; of those, only *Baccharis coridifolia*<sup>4,27</sup> and *Baccharis megapotamica*<sup>7,19,28</sup> have been proven to be toxic to livestock. Both *B. megapotamica* and *B. coridifolia* are found in southern Brazil, but they occupy different habitats; *B. megapotamica* is found in marshy areas<sup>28</sup> whereas *B. coridifolia* grows in pastureland.<sup>4</sup> Two varieties of *B. megapotamica* with essentially the same distribution and toxic effects on livestock are known, namely *B. megapotamica* var. *megapotamica* and *B. megapotamica* var. *weirii*.<sup>28</sup>

*Baccharis coridifolia* and the 2 varieties of *B. megapotamica* cause a severe acute poisoning in livestock characterized by degeneration and necrosis of the epithelial lining of gastrointestinal tract and necrosis of lymphocytes in lymph nodes,

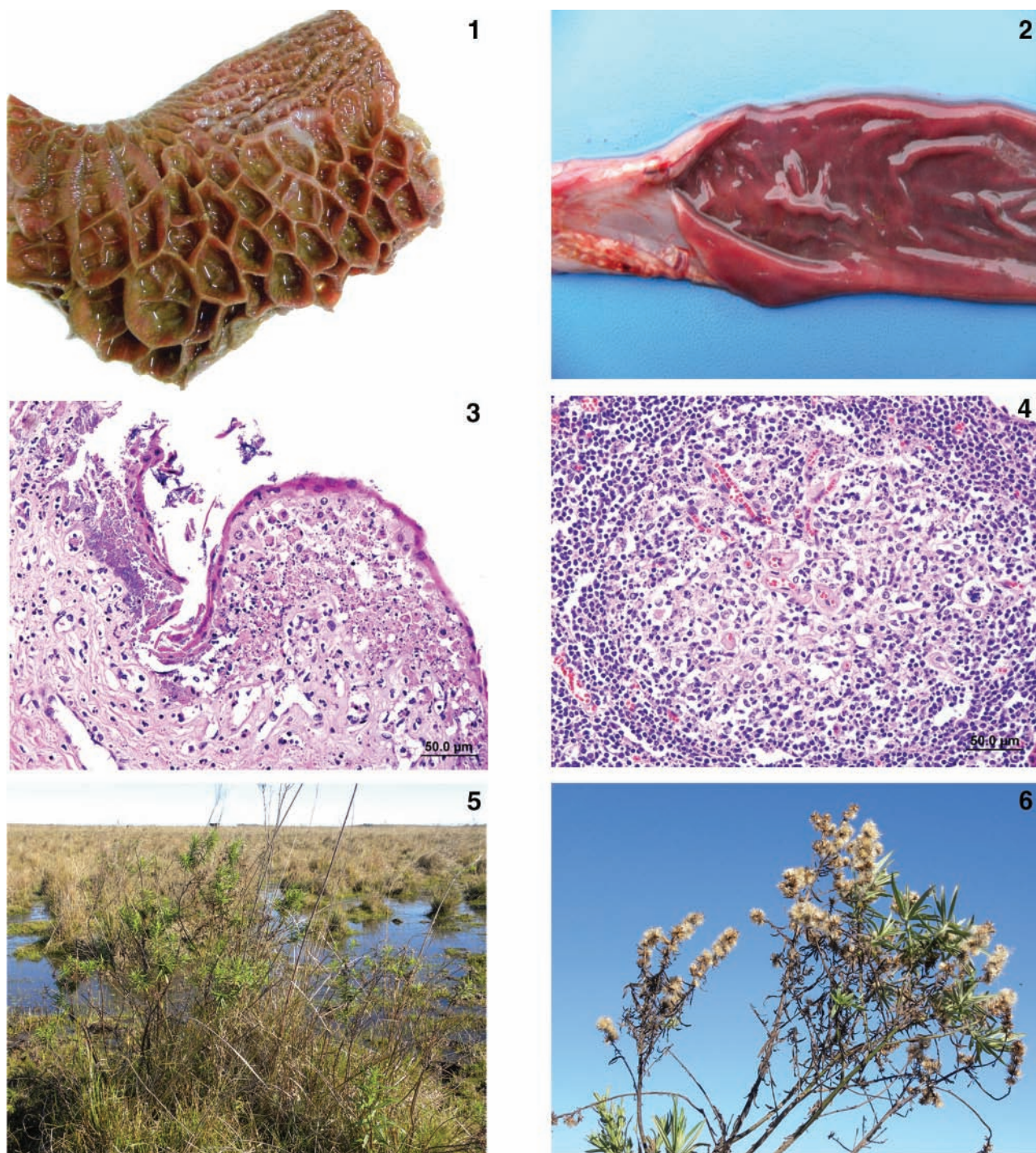
spleen, tonsils, and several lymphoid aggregates.<sup>4,27,28,30,31</sup> *Baccharis megapotamica*,<sup>15</sup> *B. coridifolia*,<sup>6,10</sup> and *B. artemisioides*<sup>22</sup> contain a series of potent cytotoxic agents belonging to the macrocyclic trichothecene complex of antibiotics previously believed to be produced only by fungi. These cytotoxic substances were demonstrated to be the toxic principles in these plants.<sup>13,31</sup> In the case of *B. megapotamica*, the macrocyclic trichothecenes accumulate in the plant as baccharinoids, which are named B1, B2, B3, B4, etc. B4 is the most abundant baccharinoid, but there are also large concentrations of B1–B8.<sup>13</sup> To date, no macrocyclic trichothecenes have been demonstrated in *B. halimifolia*, *B. pteronioides*, or *B. glomerulifolia*.

Spontaneous poisoning by *B. coridifolia* occurs frequently in cattle,<sup>21</sup> occasionally in sheep,<sup>24</sup> and rarely in horses.<sup>2</sup> Spontaneous outbreaks involving *B. megapotamica* var. *weirii* have been reported only once in cattle,<sup>7</sup> and once in sheep.<sup>19</sup> There are also some anecdotal accounts of spontaneous toxicosis by *B. megapotamica* var. *weirii* in cattle. Typically, the toxicosis in livestock occurs when naïve animals raised in areas free of *Baccharis* spp. are transferred to pastures infested by the plant. The risk of toxicosis increases

From the Veterinary Pathology Laboratory, Federal University of Santa Maria, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brazil.

<sup>1</sup>Corresponding Author: Claudio S. L. Barros, Universidade Federal de Santa Maria, Departamento de Patologia, Santa Maria CEP 97105-900, Rio Grande do Sul, Brazil. claudioslbarros@uol.com.br





**Figure 1.** Diffuse reddening of the mucosa of the reticulum of a water buffalo (*Bubalus bubalis*) naturally poisoned by *Baccharis megapotamica* var. *weirii*. **Figure 2.** Diffuse reddening of the intestinal mucosa and hemorrhagic intestinal content in a water buffalo (*Bubalus bubalis*) naturally poisoned by *Baccharis megapotamica* var. *weirii*. **Figure 3.** Photomicrograph of the rumen of a water buffalo (*Bubalus bubalis*) naturally poisoned by *Baccharis megapotamica* var. *weirii*. Notice the extensive necrosis affecting the entire thickness of the stratified epithelium. Basophilic aggregates (bacteria) can be observed at left attached to the necrotic epithelial lining. Hematoxylin and eosin. Bar = 50  $\mu$ m. **Figure 4.** Photomicrograph of a mesenteric lymph node of a water buffalo (*Bubalus bubalis*) naturally poisoned by *Baccharis megapotamica* var. *weirii*. Notice the extensive lymphoid necrosis in secondary germinal centers. Hematoxylin and eosin. Bar = 50  $\mu$ m. **Figure 5.** A specimen of *Baccharis megapotamica* var. *weirii* is observed in the first plane of the photography. The plant was in association with marshy land in the pasture where the water buffalo were poisoned. **Figure 6.** Female specimen of the plant *Baccharis megapotamica* var. *weirii*.

considerably if the animals are subjected to such stress factors as fatigue, hunger, or thirst.<sup>4</sup> Interestingly, cattle that are raised in pastures where *Baccharis* spp. exist will graze it very rarely if ever,<sup>4</sup> although in the case of *B. megapotamica* var. *weirii* there are anecdotal accounts that particularly hungry cattle familiar with the plant, may, on occasion, ingest it and get poisoned. The present report describes a spontaneous outbreak of *B. megapotamica* var. *weirii* in water buffalo (*Bubalus bubalis*).

Fifty 3- to 4-year-old water buffalo of both sexes were purchased from a farm (farm 1) in southern Brazil and shipped by truck to another farm (farm 2) 300 km away. The buffalo were kept in a holding pen on farm 1 for 12 hr without food or water, immediately prior to being transported for 8 hr to farm 2. As a result, the animals had no food or water for a total of 20 hours. Upon arrival at farm 2, the animals were released into a 200-hectare pasture that already held 200 cattle (*Bos taurus*) that had been there for several months. Ten buffalo died within 24–48 hr of being placed in the pasture. Most of the affected buffalo were found dead, but the owner was able to observe one moribund buffalo that had serous ocular discharge, incoordination, mild bloat, and muscle trembling. This buffalo was necropsied 2 hr after death. Gross findings included a dehydrated cadaver with a markedly distended rumen with abundant liquid content. There was mild to moderate edema of the wall of the rumen, particularly in the pillars, along with diffuse reddening of the mucosa of the forestomachs (Fig. 1), abomasum, and intestine (Fig. 2).

Significant microscopic changes were found in the forestomachs, lymph nodes, spleen, lymphoid aggregates, and liver. Epithelial cells lining the forestomachs displayed coagulative necrosis, the severity of which varied, so that in some segments the more superficial cells of the stratified epithelium were affected, sparing deeper cells. In some instances, these deeper cells had hydropic degeneration. In some other segments, coagulative necrosis affected the entire thickness of the stratified epithelium. Myriads of bacterial aggregates could be observed attached to segments of necrotic epithelial lining (Fig. 3). Necrosis of the intestinal mucosa was also observed. Mesenteric lymph nodes had necrosis of lymphocytes in secondary germinal centers (Fig. 4). The subcapsular, trabecular, and medullary sinuses were filled with macrophages, and erythrophagocytosis was conspicuous. Lymphoid necrosis was also observed in the white pulp of the spleen. Gut-associated lymphoid tissue and other lymphoid aggregates were not available for histology. Hepatic lesions consisted of intense hepatocellular vacuolization with eosinophilic globules (Councilman bodies), and marked dilatation of lymphatics in portal triads. The lumina of these lymphatics were filled by faint eosinophilic homogenous material.

The pasture in farm 2 where the 10 water buffalo died was inspected carefully, and several spots of marshy land were observed (Fig. 5). These areas contained large amounts of a plant later identified as *B. megapotamica* var. *weirii* (Fig. 6),

and there was evidence that livestock had been consuming these plants. *Baccharis megapotamica* was absent from farm 1.

The plant was harvested on-site, and the fresh green leaves were fed to an 8-month-old, 120-kg *Bos taurus* calf as a single dose of 5 g/kg/body weight (bw). The calf died 20 hr after the plant was fed, after displaying clinical signs similar to those seen in the water buffalo. Necrotic lesions similar to those seen in the water buffalo were present in the lining epithelium of forestomachs and in the lymphoid tissue including mesenteric, hepatic, and gastric lymph nodes, tonsils, and ileal mucosal-associated lymphoid tissue.

The diagnosis of *B. megapotamica* toxicosis in the buffalo was made based on the characteristic acute clinical disease, the presence of the plant in large amounts in its characteristic habitat, and the experimental reproduction of the disease by feeding the plant present in the pasture to a calf. *Baccharis megapotamica* var. *megapotamica* and var. *weirii* had been previously experimentally fed to calves,<sup>28</sup> and lethal doses were determined to be between 3 and 4 g/kg/bw for var. *megapotamica* and 1 g/kg/bw for var. *weirii*. Fatal poisoning was acute with both varieties. The most important postmortem findings were edema of the ruminal wall along with congestion of the rumen, abomasum, small intestine, cecum, and colon. Histologically, the rumen showed necrosis characterized by pyknosis and karyorrhexis of epithelial cells, mainly of the stratum spinosum. Lymphoid tissue (spleen, lymph nodes, Peyer patches) showed necrosis characterized by pyknosis and karyorrhexis of the lymphoid cells. Thus, the disease observed in the spontaneous outbreak in buffalo was essentially the same as described previously in cattle<sup>7,28</sup> and sheep.<sup>19</sup>

Livestock will not usually ingest either variety of *B. megapotamica*<sup>28</sup> but a combination of hunger, dehydration, and lack of familiarity with the plant most likely led to the lethal ingestion of *B. megapotamica* var. *weirii*. In the southern region of Brazil there are reports of the spontaneous poisoning by 4 plants that induce similar disturbances in the gastrointestinal tract and should be included in the differential diagnosis, namely *B. coridifolia*, *B. megapotamica* var. *weirii*, *Baccharidastrum triplinervium*, and *Eupatorium tremulum*. The toxic principle of the latter 2 plants is as yet undetermined. Poisoning caused by the first 2 plants is virtually clinically and pathologically indistinguishable; however, the habitats of *B. megapotamica* var. *weirii* (marshy areas) and *B. coridifolia* (dry pastureland) differ<sup>4,28</sup> and this could help to differentiate between the 2 intoxications. Additionally, lymphoid necrosis is reportedly less severe in cases of *B. coridifolia* poisoning<sup>28</sup> and *E. tremulum*,<sup>17</sup> and does not occur in the poisoning caused by *B. triplinervium*.<sup>16</sup> Lesions in the forestomachs are much less severe in *B. triplinervium* poisoning<sup>16</sup> than in the poisonings caused by the other 3 plants. Larger amounts (20–30 g/kg/bw) of *E. tremulum*<sup>17</sup> and *B. triplinervium*<sup>16</sup> must be consumed to induce disease and death in cattle; this is translated in much lower mortality ratios for these 2 plants when compared to



*Baccharis* spp. toxicosis. To confirm the diagnosis of poisoning by any of these plants, it is important to find evidence of plant consumption.

From the standpoint of the morphological aspects of the lesions in the forestomachs, *B. megapotamica* var. *weirii* poisoning closely resembles ruminal acidosis. However, ruminal acidosis usually follows the ingestion of excess carbohydrate in the form of grain or other fermentable foodstuffs, and is associated mainly with intensive beef and dairy production<sup>5</sup> and not with cattle at pasture.

The cause of death in cases of *B. megapotamica* poisoning is unknown. However, since the disease is virtually identical to *B. coridifolia* poisoning, comparisons can be made. *Baccharis*-induced death is believed to be caused by dehydration and acid-base imbalance resulting from fluid loss into the ruminal compartment in a similar manner to what happens in ruminal acidosis.<sup>3,21</sup> The finding of myriads of bacteria attached to the necrotic ruminal mucosa in cases of *B. coridifolia* and *B. megapotamica* poisoning, even in animals freshly dead, suggests the possibility that bacteremia could play a role in the mechanism of death.<sup>21</sup>

Trichothecenes are terpenoids, which can be divided into 2 groups: the simple trichothecenes (e.g., deoxynivalenol [DON], diacetoxyscirpenol [DAS], and T-2 toxin) and the macrocyclic trichothecenes (e.g., baccharinoids, roridins, and verrucarins). They exhibit a wide range of biological activity, which includes dermatonecrosis, gastroenteritis, feed refusal, coagulopathy, and immunosuppression.<sup>12,15,20</sup> Trichothecenes are also potent phytotoxins, and the macrocyclics are particularly toxic to plants.<sup>12</sup> T-2 toxin and DAS are highly toxic, causing necrosis of mucous membranes (mouth, pharynx, esophagus, rumen, stomach) on contact,<sup>14</sup> similar to lesions produced by plant-associated macrocyclic trichothecene poisoning. In this regard, the lymphoid necrosis associated with baccharinoid-induced poisoning has a close morphological resemblance with the lymphoid necrosis induced by T-2 toxin, and extracts of *B. megapotamica* were used in treatment trials of B-cell leukemia in rats.<sup>15</sup> The cytotoxicity of trichothecenes is attributed to ribosomal binding and subsequent inhibition of protein synthesis in actively dividing cells of lymph nodes, spleen, bone marrow, and thymus.<sup>23</sup> Induction of apoptosis in these cells by the trichothecenes is likely to contribute to lesion expression.<sup>11,25,29</sup> Changes in cell membrane structure, with resultant lipid peroxidation due to amphiphilic trichothecene molecules, inhibition of RNA and DNA synthesis, and inhibition of mitosis are additionally recognized deleterious effects of T-2 toxin on cells.<sup>23</sup> Although the mode of action of macrocyclic trichothecenes in *B. megapotamica* on subcellular levels is not completely determined, macrocyclic trichothecenes are believed to act by compromising protein synthesis by inhibiting the peptide bond formation step,<sup>1</sup> and it is fair to assume that mechanisms associated with all types of trichothecene toxicoses are similar.

Interesting results that could shed some light in the pathogenesis of *Baccharis*-induced toxicosis stemmed from experimental *B. pteronioides* poisoning in hamsters.<sup>26</sup> Hamsters in the highest dosed group (200 mg) developed multiple hemorrhagic infarcts in the liver and kidney, with severe hemorrhagic enteritis and severe necrotizing vasculitis with vascular thrombosis of hepatic and renal vessels associated with fibrin thrombi in glomerular capillaries. The authors of the hamster study<sup>26</sup> compared their findings to those of bacterial endotoxin-produced vasculitis and infarction. However, neither vasculitis nor fibrin thrombi were found in the cases reported herein; however, studies to clarify the exact pathogenesis of *B. megapotamica*-induced toxicity are ongoing.

#### Declaration of conflicting interests

The authors declared that they had no conflicts of interest with respect to their authorship or the publication of this article.

#### Funding

This work was financially supported by the Brazilian agency National Council of Scientific and Technologic Development (CNPq), grant no. 473493/2010-1.

#### References

1. Abbas HK, Johnson BB, Shier WT, et al.: 2002, Phytotoxicity and mammalian cytotoxicity of macrocyclic trichothecene mycotoxins from *Myrothecium verrucaria*. *Phytochemistry* 59:309–313.
2. Alda JL, Sallis ESV, Nogueira CEW, et al.: 2009, Intoxicação espontânea por *Baccharis coridifolia* (Compositae) em equinos no Rio Grande do Sul [Spontaneous *Baccharis coridifolia* (Compositae) poisoning in horses in southern Brazil]. *Pesq Vet Bras* 29:409–414. In Portuguese. Abstract in English.
3. Barbosa JD, Armien AG, Tokarnia CH: 1994, Intoxicação experimental por *Baccharis megapotamica* var. *weirii* (Compositae) em caprinos [Experimental poisoning of goats by *Baccharis megapotamica* var. *weirii* (Compositae)]. *Pesq Vet Bras* 14:5–13. In Portuguese. Abstract in English.
4. Barros CSL: 1998, Livestock poisoning by *Baccharis coridifolia*. In: Toxic plants and other natural toxicants, ed. Garland T, Barr AC, pp. 569–572. CAB International, Wallingford, Oxfordshire, UK.
5. Brown CC, Baker DC, Barker IK: 2007, Alimentary system. Rumenitis and acidosis caused by carbohydrate overload. In: Jubb, Kennedy, and Palmer's pathology of domestic animals, ed. Maxie MG, vol. 2, 5th ed., pp. 46–48. Saunders, Philadelphia, PA.
6. Busam L, Habermehl GG: 1982, Accumulation of mycotoxins by *Baccharis coridifolia*: a reason for livestock poisoning. *Naturwissenschaften* 69:392–393.
7. Driemeier D, Cruz CEF, Loretto AP: 2000, *Baccharis megapotamica* var. *weirii* poisoning in Brazilian cattle. *Vet Hum Toxicol* 42:220–221.

8. Duncan WH, Piercy PL, Feurt SD, et al.: 1957, Toxicological aspects of southeastern plants. II. Compositae. *Econ Bot* 11:75–85.
9. Everist SL: 1981, *Baccharis halimifolia* L.: Groundsell bush. In: Poisonous plants of Australia, pp. 160–161. Angus and Robertson, Sidney, Australia.
10. Habermehl GG, Busam L, Heydel P, et al.: 1985, Macrocytic trichothecenes: cause of livestock poisoning in the Brazilian plant *Baccharis coridifolia*. *Toxicon* 23:731–745.
11. Islam Z, Nagase M, Yoshizawa T, et al.: 1998, T-2 toxin induces thymic apoptosis in vivo in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 148:205–214.
12. Jarvis BB, Mokhtari-Rejali N, Schenkel EP, et al.: 1991, Trichothecene mycotoxins from Brazilian *Baccharis* species. *Phytochemistry* 30:789–797.
13. Jarvis BB, Wang S, Cox C, et al.: 1996, Brazilian *Baccharis* toxins: livestock poisoning and the isolation of macrocytic trichothecene glucosides. *Nat Toxins* 4:58–61.
14. Jones TC, Hunt RD, King NW: 1991, Trichothecenes. In: Veterinary pathology, ed. Jones TC, Hunt RD, King NW, 5th ed., pp. 545–546. William & Wilkins, Baltimore, MD.
15. Kupchan SM, Streelman DR, Jarvis BB, et al.: 1977, Isolation of potent new antileukemic trichothecenes from *Baccharis megapotamica*. *J Org Chem* 42:4221–4225.
16. Langohr IM, Gava A, Barros CSL: 2005, Intoxicação por *Baccharidastrum triplinervium* (Asteraceae) em bovinos [Poisoning in cattle by *Baccharidastrum triplinervium* (Asteraceae)]. *Pesq Vet Bras* 25:235–238. In Portuguese. Abstract in English.
17. Lucioli J, Furlan FH, Mezaroba S, et al.: 2007, Intoxicação espontânea e experimental experimental por *Eupatorium tremulum* (Asteraceae) em bovinos [Spontaneous and experimental poisoning by *Eupatorium tremulum* (Asteraceae) in cattle]. *Pesq Vet Bras* 27:442–445. In Portuguese. Abstract in English.
18. Marsh CD, Clawson AB, Eggleston WW: 1920, *Baccharis pteronioides* as a poisonous plant of the southwest. *J Am Vet Med Assoc* 57:430–434.
19. Pedroso PMO, Bandarra PM, Feltrin C, et al.: 2010, Intoxicação por *Baccharis megapotamica* var. *weirii* em ovinos [Spontaneous *Baccharis megapotamica* var. *weirii* poisoning in sheep]. *Pesq Vet Bras* 30:403–405. In Portuguese. Abstract in English.
20. Pier AC: 1991, Trichothecenes. In: Mycotoxins and animal foods, ed. Smith J, Henderson RS, pp. 660–656. CRC Press, Boca Raton, FL.
21. Rissi DR, Rech RR, Figuera RA, et al.: 2005, Intoxicação espontânea por *Baccharis coridifolia* em bovinos [Spontaneous *Baccharis coridifolia* poisoning in cattle]. *Pesq Vet Bras* 25:111–114. In Portuguese. Abstract in English.
22. Rizzo I, Varsavky E, Haidukowski M, Frade H: 1997, Macrocytic trichothecenes in *Baccharis coridifolia* plants and endophytes and *Baccharis artemisioides* plants. *Toxicon* 35:753–757.
23. Rocha O, Ansari K, Doohan FM: 2005, Effects of trichothecene mycotoxins on eukaryotic cells: a review. *Food Addit Contam* 22:369–378.
24. Rozza DB, Raymundo DL, Corrêa AMR, et al.: 2006, Intoxicação espontânea por *Baccharis coridifolia* (Compositae) em ovinos [Spontaneous *Baccharis coridifolia* (Compositae) poisoning in sheep]. *Pesq Vet Bras* 26:21–25. In Portuguese. Abstract in English.
25. Shinozuka J, Guanmin L, Uetsuka K, et al.: 1997, Process of the development of T-2 toxin-induced apoptosis in the lymphoid organs of mice. *Exp Anim* 46:117–126.
26. Stegelmeier BL, Sani Y, Pfister JA: 2009, *Baccharis pteronioides* toxicity in livestock and hamsters. *J Vet Diagn Invest* 21:208–213.
27. Tokarnia CH, Döbereiner J: 1975, Intoxicação experimental em bovinos por “mio-mio” *Baccharis coridifolia* [Experimental poisoning of cattle by “mio-mio” *Baccharis coridifolia*]. *Pesq Agropecu Bras* 10:79–97. In Portuguese. Abstract in English.
28. Tokarnia CH, Peixoto PV, Gava A, Barros CSL: 1992, Intoxicação experimental por *Baccharis megapotamica* var. *megapotamica* e var. *weirii* (Compositae) em bovinos [Experimental poisoning of bovines by *Baccharis megapotamica* var. *megapotamica* and var. *weirii* (Compositae)]. *Pesq Vet Bras* 12:19–31. In Portuguese. Abstract in English.
29. Uzarski RL, Islam Z, Pestka JJ: 2003, Potentiation of trichothecene-induced leukocyte cytotoxicity and apoptosis by TNF-alpha and Fas activation 2. *Chem Biol Interact* 146:105–119.
30. Varaschin MS, Alessi AC: 2003, Poisoning of mice by *Baccharis coridifolia*: an experimental model. *Vet Hum Toxicol* 45:42–44.
31. Varaschin MS, Barros CSL, Jarvis BB: 1998, Intoxicação experimental por *Baccharis coridifolia* (Compositae) em bovinos [Experimental poisoning by *Baccharis coridifolia* in cattle]. *Pesq Vet Bras* 18:69–75. In Portuguese. Abstract in English.

## **4. ARTIGO 2**

### **Experimental poisoning by *Baccharis megapotamica* var. *weirii* in buffalo**

José C. Oliveira-Filho, Priscila M. S. Carmo, Anita Iversen, Kristian F. Nielsen and Claudio  
S. L. Barros

**Artigo submetido para publicação na revista Pesquisa Veterinária  
Brasileira em 11 de dezembro de 2011**

## Experimental poisoning by *Baccharis megapotamica* var. *weirii* in buffalo<sup>1</sup>

José C. Oliveira-Filho<sup>2</sup>, Priscila M. S. Carmo<sup>2</sup>, Anita Iversen<sup>3</sup>, Kristian F. Nielsen<sup>3</sup> e Claudio S. L. Barros<sup>4</sup>

**ABSTRACT.**- Oliveira-Filho J.C., Carmo P.M.S., Iversen A., Nielsen K.F. & Barros C.S.L. 2012. **Experimental poisoning by *Baccharis megapotamica* var. *weirii* in buffalo.** *Pesquisa Veterinária Brasileira* 00(0):00-00. Departamento de Patologia, Universidade Federal de Santa Maria, Camobi, Santa Maria, RS 97105-900, Brazil. E-mail: [claudioslbarros@uol.com.br](mailto:claudioslbarros@uol.com.br)

Five male 6-8 month-old Murrah buffalo calves were orally dosed with the fresh aerial parts of *Baccharis megapotamica* var. *weirii* at doses of 1, 3, 4, 5 and 10 g/kg body weight (bw) (~1-10 mg macrocyclic trichothecenes/kg/bw). The *B. megapotamica* used for the experiment was harvested on a farm where a recent spontaneous outbreak of poisoning caused by such plant had occurred. Clinical signs appeared 4-20 hours and 4 buffalo died 18-49 hours after the ingestion of the plant. Clinical signs were apathy, anorexia, and watery diarrhea, fever, colic, drooling, muscle tremors, restlessness, laborious breathing and ruminal atony, and dehydration. The most consistent gross findings were restricted to the gastrointestinal (GI) tract consisted of varying degrees of edema and reddening of the mucosa of the fore-stomachs. Histopathological findings consisted of varying degrees of necrosis of the epithelial lining of the fore-stomachs and of lymphocytes within lymphoid organs and aggregates. Fibrin thrombi were consistently found in sub-mucosal vessels of the fore stomachs and in the lumen of hepatic sinusoids. It is suggested that dehydration, septicemia and disseminated intravascular coagulation participate in the pathogenesis of the intoxication and play a role as a cause of death. A subsample of the *B. megapotamica* var. *weirii* was frozen-dried and

---

<sup>1</sup> Received on.

Accepted for publication on . Part of the Doctoral Thesis of the senior author. Funded by the Brazilian Council for Research and Technology (CNPq).

<sup>2</sup> Programa Post-Graduate Program in Veterinary Medicine, Major in Veterinary Pathology,, Centro de Ciências Rurais (CCR), Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Camobi, Santa Maria, RS 97105-900, Brasil.

<sup>3</sup> Center for Microbial Biotechnology, Institute for Systems Biology, Technical University of Denmark, Søtofts Plads, building 221, DK-2800 Kgs. Lyngby, Dinamarca.

<sup>4</sup> Laboratório de Patologia Veterinária, Departamento de Patologia, Centro de Ciências da Saúde, UFSM, Santa Maria, RS 97105-900. Pesquisador 1A do CNPq. \*Corresponding author: [claudioslbarros@uol.com.br](mailto:claudioslbarros@uol.com.br)

ground and analyzed using UHPLC (Ultra High Performance Liquid Chromatography) with high resolution Time of Flight mass spectrometry and tandem mass spectrometry, it was shown that the plant material contained at least 51 different macrocyclic trichothecenes at a total level of 1.1-1.2 mg/g. About 15-20% of the total trichothecenes contents was found to be monosaccharide conjugates, with two thirds of these being glucose conjugates and one third constituted by six aldopentose conjugates (probably xylose), which has never been reported in the literature.

INDEX TERMS: *Baccharis megapotamica*; buffalo, experimental plant poisoning, necrosis of fore stomachs, lymphoid tissue necrosis, macrocyclic trichothecenes, chemical analysis

**RESUMO.- [Intoxicação experimental por *Baccharis megapotamica* var. *weirii* em búfalos.]** As partes aéreas verdes de *Baccharis megapotamica* var. *weirii* foram administradas oralmente a cinco búfalos da raça Murrah de 6-8 meses de idade nas doses de 1, 3, 4, 5 e 10 g/kg de peso corporal (pc) (~1-10 mg de tricotecenos macrocíclicos/kg/pc). A planta usada no experimento foi colhida numa fazenda onde um surto recente de intoxicação espontânea por essa planta havia ocorrido. Nos búfalos deste experimento, os sinais clínicos apareceram 4-20 horas e 4 búfalos morreram 18-49 horas após a ingestão da planta. Os sinais clínicos consistiram de apatia, anorexia, diarreia aquosa, febre, cólica, salivação, tremores musculares, inquietação, respiração laboriosa, atonia ruminal e desidratação. Os achados macroscópicos mais consistentes estavam restritos ao trato gastrointestinal (GI) e consistiram de graus variados de edema e avermelhamento da mucosa dos pré-estômagos. Os achados histopatológicos consistiam de vários graus de necrose do epitélio de revestimento dos pré-estômagos e de linfócitos em agregados e órgãos linfoides. Trombos de fibrina foram consistentemente encontrados nos vasos da submucosa dos pré-estômagos e na luz dos sinusoides hepáticos. É sugerido que desidratação, septicemia e coagulação intravascular disseminada participem da patogênese da intoxicação e sejam fatores responsáveis pela morte dos animais afetados pela intoxicação. Uma subamostra de *B. megapotamica* var. *weirii* foi congelada a seco, moída e analisada usando UHPLC (Cromatografia Líquida de Ultra Alta Performance) com espectrometria de tempo-de-vôo de alta resolução e espectrometria de massa em tandem. Foi demonstrado que o material de planta analisado continha pelo menos 51 tricotecenos macrocíclicos diferentes num nível total de 1,1-1,2 mg/g. Cerca de 15-20% do conteúdo total de tricotecenos eram conjugados de monossacarídeos, sendo dois terços

desses, conjugados de glicose e um terço constituídos por seis conjugados de aldopentose (provavelmente xilose), o que nunca tinha sido antes relatado na literatura.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: *Baccharis megapotamica*; búfalo, intoxicação experimental por planta, necrose dos pré-estômagos, necrose do tecido linfoide, tricotecenos macrocíclicos, análise química.

## INTRODUCTION

The *Baccharis* genus (Asteraceae: tribe Asteraceae) includes nearly 500 species. All are found in the New World with the exception of *B. halimifolia*, which was introduced into Australia from the United States (Jarvis et al. 1991). This species is suspected of poisoning cattle in both countries (Everist 1981) and proved toxic when administered experimentally to chicks (Duncan et al. 1957). *B. glomerulifolia*, another North American species, was experimentally toxic to mice and chicks (Duncan et al. 1957), and *B. pteronioides* has been associated with cattle poisoning in the southwestern United States (Marsh et al. 1920, Stegelmeier et al. 2009). *B. pteronioides* toxicosis was produced in hamsters dosed with 100–200 mg of the plant (Stegelmeier et al. 2009). *B. artemisioides* causes disease in cattle in a restricted zone of Argentina, northwest of Buenos Aires and southeast of Cordoba (Rizzo et al. 1997).

Nearly 120 species of *Baccharis* have been recorded in Brazil; of those, only *B. coridifolia* (Tokarnia & Döbereiner 1975, Barros 1998) and *B. Megapotamica* (Tokarnia et al. 1992, Driemeier et al. 2000, Pedroso et al. 2010) have been proven to be toxic to livestock. Both *B. megapotamica* and *B. coridifolia* are found in southern Brazil, but they occupy different habitats; *B. megapotamica* is found in marshy areas (Tokarnia et al. 1992) whereas *B. coridifolia* grows in pastureland (Barros 1998). Two varieties of *B. megapotamica* with essentially the same distribution and toxic effects on livestock are known, namely *B. megapotamica* var. *megapotamica* and *B. megapotamica* var. *weirii* (Tokarnia et al. 1992).

*B. coridifolia* and the 2 varieties of *B. megapotamica* cause a severe acute poisoning in livestock characterized by degeneration and necrosis of the epithelial lining of gastrointestinal tract and necrosis of lymphocytes in lymph nodes, spleen, tonsils, and several lymphoid aggregates (Tokarnia & Döbereiner 1975, Tokarnia et al. 1992, Barros 1998, Varaschin et al. 1998, Varaschin & Alessi 2003). *B. megapotamica* (Kupchan et al. 1977) *B. coridifolia*, (Busam & Habermehl 1982, Habermehl et al. 1985) and *B. artemisioides* (Rizzo

et al. 1997) contain a series of potent cytotoxic agents belonging to the highly cytotoxic macrocyclic trichothecene complex previously believed to be produced only by fungi (Jarvis et al. 1996). In the case of *B. megapotamica*, the macrocyclic trichothecenes accumulate in the plant as baccharinoids ( B1, B2, B3, B4 etc.), roridins including their glycosides, and miotoxins (Jarvis et al. 1996). To date, no macrocyclic trichothecenes have been detected in *B. halimifolia*, *B. pteronioides* or *B. glomerulifolia*.

Spontaneous poisoning by *B. coridifolia* occurs frequently in cattle (Rissi et al. 2005) occasionally in sheep (Rozza et al. 2006) and rarely in horses (Alda et al. 2009) Isolated reports of spontaneous outbreaks involving *B. megapotamica* var. *weirii* have been reported in cattle (Driemeier et al. 2000) sheep (Pedroso et al. 2010) and buffalo (Oliveira-Filho et al. 2011). There are also some anecdotal accounts of spontaneous toxicosis by *B. megapotamica* var. *weirii* in cattle. Typically, the toxicosis in livestock occurs when naïve animals raised in areas free of *Baccharis* spp. are transferred to pastures infested by the plant. The susceptibility increases considerably if the animals are subjected to such stress factors as fatigue, hunger, or thirst (Barros 1998). Interestingly, cattle that are raised in pastures where *Baccharis* spp. exist will graze it very rarely if ever, although in the case of *B. megapotamica* var. *weirii* there are anecdotal accounts that particularly hungry cattle familiar with the plant, may, on occasion, ingest it and get poisoned.

A recent outbreak of *B. megapotamica* var. *weirii* poisoning in buffalo diagnosed at our laboratory (Oliveira-Filho et al. 2011) prompted the undertaking of the current experimental study to determine the clinical and pathological aspects of the *B. megapotamica* var. *weirii* poisoning in buffalo, the pathogenesis of the toxicosis and the toxic principles involved in this plant.

## MATERIAL AND METHODS

Five male 6-8-month-old, 122-143 kg Murrah buffalo identified by numerals 1-5 were used in the experiment. Each buffalo was force-fed orally with a single dose of fresh *B. megapotamica* var. *weirii* respectively at doses of 1, 3, 4, 5 and 10 g/body weight (bw) (Table 1). Only the top 10cm of the aerial parts of the plant were fed to the buffalo. Just before the administration of the plant and every four hour after the dosing, the buffalo were clinically evaluated for the following clinically parameters: respiratory and cardiac rates, rectal temperature, time of capillary filling, ruminal movements, posture, ambulation and behavioral changes. During the whole duration of the experiment the buffalo were kept in a fenced paddock and were offered Tifton hay and water *ad libitum*.

For the experiment, specimens of *B. megapotamica* var. *weirii* were harvest in a farm in the municipality of Dilermando de Aguiar, state of Rio Grande do Sul, Brazil, from where a spontaneous outbreak of *B. megapotamica* var. *weirii* was recently reported (Oliveira-Filho et al. 2011)<sup>5</sup>. The harvest plant was kept at 4°C until fed to the experimental buffalo; the time elapsed from the harvesting and the feeding was never longer than 48 hours.

For chemical analysis plant material was frozen-dried and ground to a fine powder using a domestic coffee mill; then  $0.50 \pm 0.01$ g material was distributed in 15-ml Falcon tubes, 6.5 ml 55% MeOH was added and the tubes place on a shaking table for 4 hr. Tubes were then centrifuged at 7000 g for 3 minutes and 4.5 ml of the supernatant transferred to new tubes and evaporated to dryness with N<sub>2</sub>. Samples were then redissolved in 50% methanol and filtered through a 0.45 µm teflon syringe filter into an autosampler vial.

Quantification was done in spiked matrix, by spiking ground freeze dried material with 75 µl methanol solution containing roridin A (leaving to dry for 2 hr) to a final concentration of 375, 188, 94, 47, 23, 12, 5.9, 2.9, 1.5, 0.73, and 0.37 mg/kg, as well as 3 un-spiked matrix samples.

A few extracts (from 2-3 g material) were further extracted and purified by redissolving the extract in dichloromethane and subsequently passing the extract through a polyethylene imine silica column (Jarvis 1992, Jarvis et al. 1996). The column was eluted with dichloromethane (fraction 1) and methanol (fraction 2). These were both evaporated to dryness with N<sub>2</sub> and redissolved as above.

Samples were analysed by Ultra High Performance Liquid chromatography-high resolution mass spectrometry (UHPLC-HRMS) on a maXis G3 quadrupole time of flight mass spectrometer (Bruker Daltonics, Bremen, Germany) equipped with an electrospray (ESI) source. The MS was connected to an Ultimate 3000 UHPLC system (Dionex, Sunnyvale, CA). Separation of 1 µl samples were performed at 40 °C on a 100 mm × 2.1 mm ID, 2.6 µm Kinetex C<sub>18</sub> column (Phenomenex, Torrance, CA) using a linear water-acetonitrile gradient (both buffered with 20 mM formic acid) at a flow of 0.5 mL/min starting from 20% acetonitrile and increased to 65% in 10% minutes, then 1 min to 100%, keeping this 2 min, keeping this for 3 minutes. HRMS was performed in ESI<sup>+</sup> with a data acquisition range of 10 scans per sec at m/z 100-1000. The MS was calibrated using sodium formate automatically infused prior to each analytical run, this provided a mass accuracy of less than 1.5 ppm in MS mode. Trichothecenes were detected as extracted ion chromatograms ( $\pm 0.002$

---

<sup>5</sup> Identification of the plant as *B. megapotamica* var. *weirii* was made by Prof. José Newton Marchiori from the Departamento de Ciências Florestais, Centro de Ciências Rurais, Federal University of Santa Maria, Brazil.



Da) of the  $[M+H]^+$  ion with  $[M+NH_4]^+$  and  $[M+Na]^+$  used as qualifiers. The monosaccharide conjugated trichothecenes were detected as  $[M+NH_4]^+$  and  $[M+Na]^+$  ions. Tandem experiments were conducted on the  $[M+H]^+$  and  $[M+NH_4]^+$  ions with a collision energy of 20-30 eV and nitrogen as collision gas. Reference standards of trichodermin, roridins E, -H, and L-2, verrucarins J, -A and -H, satratoxins G, -H, and iso-F, trichoverrols A and B, as well as trichoverrins A and B were all co-analyzed with the samples. Extracted ion chromatograms were constructed for all trichothecenes known from *Baccharis* and *Myrothecium* species as noted in Antibase2010 (Nielsen et al. 2011), as well as for baccharinoids, miophytocens, miotoxins and trichothecenes (Jarvis et al. 1988, Jarvis et al. 1991, Jarvis 1992, Jarvis et al. 1996) including several glucose conjugated trichothecenes.

Blood Samples were collected from the jugular vein of the experimental buffalo for complete blood count, proteinogram, and determination of seric activity of aspartate transaminase (AST), and determination of fibrin degradation products (FDPs). Hemoculture were performed in blood samples drawn aseptically from Buffalo 1 and 3 after they presented overt clinical signs of intoxication.

All buffalo were necropsied and several tissue samples were collected during the necropsies and fixed in 10% buffered formalin, processed routinely for histopathology and stained by hematoxylin and eosin. Selected samples of liver and kidney were stained by Fraser-Lendrum method for the demonstration of fibrin; in this method fibrin, keratin, and some cytoplasmic granules appear red, erythrocytes appear orange, and collagen appears green.

For histopathological evaluation of the epithelial changes in the gastrointestinal tract fragments of the following organs were sampled: ruminoreticulum (dorsal sac, ventral sac, reticular fold, cranial pillar, caudoventral blind sac, and caudodorsal blind sac), omasum, abomasum, duodenum, jejunum, ileum, proximal colon, spiral colon, cecum, and rectum. For histopathological evaluation of the lymphoid system fragments of following organ/tissues were sampled: tonsils, spleen, gut associated lymphoid tissue, bronchial associated lymphoid tissue; and 10 lymph nodes (prescapular, axilar, mandibular, popliteal, gastric, jejunal, hepatic, bronchial, internal iliac, and renal).

## RESULTS

Chemical analysis of the plant revealed 51 one different major macrocyclic trichothecenes; the major peaks are shown in Fig.1. All five treated buffalo showed clinical signs and four of them died. Data regarding the time elapsed from the ingestion of the plant, the severity of clinical signs showed by each buffalo and the time elapsed between ingestion of the plant and death of the animal are on Table 1. The onset of clinical signs varied from 4 hours (Buffalo 1) up to 20 hours (Buffalo 5) after the ingestion of the plant. The time elapsed from the ingestion of the plant to the death of the animal varied from 18 hours and 30 minutes (Buffalo 1) to 49 hours and 5 minutes (Buffalo 3).

The first observed clinical signs were apathy, anorexia, and watery profuse diarrhea (Fig.2). Fever was observed in all experimental buffalo, except Buffalo 5, and reached 40.9°C in Buffalo 1. The clinical signs evolved rapidly to colic (tenesmus), drooling (Fig.3), muscle tremors, restlessness, and loss of strength of ruminal movements eventually terminating in complete ruminal atony, laborious breathing, and dehydration, seen as sunken eyes in the orbit pockets and loss of normal cutaneous turgidity. Tachycardia and increased time of capillary filling were also observed. With the exception of Buffalo 5, the capillary filling time was up to 5 minutes. Of the 5 buffalo fed *B. megapotamica* var. *weirii*, only Buffalo 5 which was fed 1g/kg/bw of the plant, survived after running a short clinical course consisting of moderate liquid diarrhea and apathy. After 48 hours of the onset of the clinical signs this buffalo recovered and was euthanized in the following day for necropsy.

The most consistent gross findings were restricted to the gastrointestinal (GI) tract and consisted of varying degrees of edema and reddening of the mucosa of the fore-stomachs especially of the rumen (Fig.4) and reticulum (Fig.5). Mucosal reddening of the rumen was more intense in the cranial pillar (3 out of 5 buffalo examined), ruminal antrum (3/5), coronary pillar (1/5) and dorsal sac (1/5). Marked edema was observed in the reticulo-ruminal fold (3/5) and omasum (1/5). Petechiae and paint-brush hemorrhages were observed, mainly in the dorsal sac (3/4 buffalo).

Varying sized recent ulcers were observed in the abomasum of Buffalo 1 ad 3. In all the four buffalo that died spontaneously diffuse reddening was observed in the mucosa of the duodenum, jejunum, ileum, and cecum. In this latter viscus dark-red fetid content was found. Additional, in Buffalo 2 and 4, similar reddening was observed in the mucosa of spiral colon. Linear ulcers were observed in the distal third of the esophagus in Buffalo 4. Buffaloes 2-4 had enlarged gastric and jejunal lymph nodes which were red and juice to the cut surface.

Histopathological findings in the fore-stomachs consisted of varying degrees of necrosis of the epithelial lining. This variation occurred from animal to animal and even within the same animal. In some instances only the basal layer was affected (Fig.6), in others both the basal and squamous layer were affected and still in other the whole thickness of the ruminal squamous stratified epithelium was affected (Fig.7). These changes were associated with hyperemia, edema, and inflammatory infiltrate predominantly neutrophilic, bacterial aggregates in the submucosa. Bacterial aggregates were found over the fore-stomach epithelial deprived submucosa and in one case surrounding blood vessels of the submucosa (Fig.8). Fibrin thrombi were consistently found in submucosal vessels of the fore stomachs and in the lumen of hepatic sinusoids. These thrombi were positive for fibrin by the Fraser-Lendrum method (Fig.9).

The necrosis in the epithelial lining of the fore stomachs were more intense in the following order of decreasing intensity: reticular fold, ruminal ventral sac, ruminal caudoventral blind sac, ruminal cranial pillar, reticulum, caudodorsal blind sac, dorsal sac, and omasum. In reticular fold of one animal (Buffalo 1) there was also necrosis of the smooth muscle layer beneath the areas of epithelial necrosis. Mild necrosis (Buffalos 2 and 3) were observed in the parietal cells of the abomasal mucosa.

Hepatic necrosis was observed in the four buffalos that died due to the intoxication. It consisted of multifocal individual foci of necrosis or individual hepatocellular necrosis. In one animal (Buffalo 3) the necrosis was more prominent in the hepatocytes adjacent to the portal triads. In two cases (Buffalos 1 and 3) diffuse moderate cytoplasmic vacuolization was observed.

Necrosis of lymphocytes (Fig.10) was observed in all four buffalo dying from the intoxication and in all lymphoid organ/tissues sampled. The intensity of lymphocyte necrosis was dose dependent and varied depending of the type lymphoid tissue examined, being more prominent in the gut associated lymphoid aggregates and in the jejunal and mesenteric lymph nodes.

## DISCUSSION

The clinical signs, clinical course, gross findings and histopathology observed in the buffalo of the current study are similar to those described in the naturally occurring *B. megapotamica* var. *weirii* poisoning by in buffalo (Oliveira-Filho et al. 2011) in cattle (Driemeier et al. 2000) and sheep (Pedroso et al. 2010) and the experimental intoxication in cattle with this plant species (Tokarnia et al. 1992). The lesions are also similar to those produced by *B.*

*coridifolia* in cattle (Tokarnia & Döbereiner 1975, Barros 1998, Rissi et al. 2005) and sheep (Rozza et al. 2006). Mild intoxication was induced by a dose as small as 1g/kg/bw; however the smallest lethal dose of tested dose was 3g/kg/bw. This indicates that buffalo are somewhat more resistant to poisoning by *B. megapotamica* var. *weirii* than cattle (*Bos taurus*) since an oral dose of 1g/kg/bw of this plant was lethal to bovine (Tokarnia et al. 1992).

The primary target organs in this intoxication are those of GI, especially the fore stomachs and the lesions are grossly characterized by reddening of the mucosal surface of these gastric compartments and submucosal edema. Characteristic histopathology includes necroses of the epithelial lining of the fore stomachs and to a lesser extent abomasum and intestines and necrosis of lymphocytes in lymphoid organs and lymphoid aggregates. These lesions are in accordance with the described for the action of macrocyclic trichothecenes (Jarvis et al 1996, Varaschin et al. 1998, Varaschin & Alessi 2003).

The pathogenesis and cause of death in *Baccharis* spp. In livestock was never completely resolved (Barros 1998, Rissi et al. 2005). It was suggested that dehydration, electrolyte imbalance and septicemia stemming from bacterial invasion through breakdowns in necrotic ruminal epithelium (Rissi et al. 2005) and disseminated vascular coagulation (Stegelmeier et al. 2009) could play a part. Data from the current experiment suggest that several of these mechanisms of disease production could act concomitantly or in sequence in the pathogenesis and cause of death of buffalo experimentally poisoned by *B. megapotamica* var. *weirii*. Dehydration was clearly a participante as judged by the hemoconcentration as demonstrated in Table 2 by radi and marked elevation in the packed cell volumes and total protein concentration in the serum. These are classical signs of dehydration (Smith and Magdesian 2002, Fettman 2006) and were not observed only in the one buffalo (buffalo 5) which developed just a mild form o intoxication and survived.

Evidences of disseminated intravascular coagulation (DIC), a serious manifestation of abnormal coagulation (Morris 2002) was observed in all experimental animals excepting Buffalo 5. This was reflected in the sharp increase in fibrin degradation products which were detected in the serum of the four buffalos that spontaneously died. DIC is a severe break down in the hemodynamic homeostasis caused by the generation of excess thrombin. There are many causes, inducing diffuse vascular damage which results in exposure of blood to tissue factor (Mosier 2011). In the case of the four buffalo that died it was possible to detect thrombi formation in the liver by the method of Fraser-Lendrum and those are associated with foci of liver necrosis; thus generation of tissue factor in response to necrosis

endothelial cells and hepatocytes is a distinct possibility, resulting in tissue factor-induced activation of extrinsic coagulation to produce thrombin. Thrombin causes platelet aggregation and activation of coagulation factors V, VIII, and I to form fibrin, could result in the widespread microvascular clots observed in three cases. Concurrently, the high levels of thrombin stimulate clot dissolution by binding to thrombomodulin to activate protein C, by converting plasminogen into plasmin, and by binding to anti-thrombin III to become inactivated. The widespread nature of the coagulation response results in the consumption of these and other factors, resulting in widespread hemorrhages. Although hemorrhages were not seen in the buffalo of this study, this could be explained by the extremely short course of the disease.

Evidences of septicemia could be observed in Buffalo 1 from which bacterial culture of the blood yield non-enterococci *Streptococcus* Group; Bacteria of this group D can cause septicemia, among other clinical dysfunctions (Greene & Prescott, 2006). Some findings in the experimental buffalo of this study as fever and bacterial aggregates surrounding blood vessels or associated with reached ruminal epithelium are consistent with septicemia plain a role in this intoxication.

UHPLC with high resolution Time of Flight mass spectrometry proved to be a powerful technique for the analysis of the macrocyclic trichothecenes in plant extracts detecting 51 different major macrocyclic trichothecenes. The major findings were Baccharin B2/B1/4, Baccharinoid B12/B17, iso-baccharin/baccharin and the conjugate xylose-roridin L-2. Out of 14 available trichothecene standards only 2 (roridins E and A) could be detected in the samples. Trichothecenes found in the sample with no possibility of standard matching were identified tentatively on the basis of the MS/MS with spectra showing a fragmentation pattern (accurate mass) consistent with macrocyclic trichothecenes (Nielsen et al. 2011). These identification points included several water loss ions as well as the  $m/z$  231 and 249 ions seen from macrocyclic trichothecenes, or  $m/z$  229 and 247 seen in case of hydroxylation of the trichothecene skeleton. Interestingly neither verrucarins nor roridin L-2 were detected. Expressed as roridin A equivalents the 51 macrocyclic trichothecenes summed up to a total content of 1.1-1.2 mg/g which is in the same range found by Jarvis et al (1996) where 0.04-0.7 mg/g was detected. Using MS/HRMS and in-source fragmentation, 15-20% of the total trichothecenes contents was found to be conjugated to a glucose (seen by the loses of a glucose moiety) also found by Jarvis et al. (1996) and one third constituted by 6 aldopentose conjugates, probably xylose conjugates, which was also partly confirmed by better retention of these compared to their glucose analogues. These aldopentose derivatives have to our

knowledge has never been reported in the literature. All these monosaccharide derivatives could easily be identified as they only produced  $[M+NH_4]^+$  and  $[M+Na]^+$  pseudomolecular ions, whereas the normal trichothecenes produced these as minor ions and  $[M+H]^+$  as the major ion.

The monosaccharide conjugate fraction of 15-20% fits well with the finding of Jarvis et al. 1996, and toxicology wise it is not known if these are toxic in vivo as the case for deoxynivalenol-3-glucoside (Berthiller et al 2011).

**Acknowledgements.**- The authors are indebted to Dra. Raquel Rubia Rech for technical assistance with photography.

## REFERENCES

- Alda J.L., Sallis E.S.V., Nogueira C.E.W., Soares M.P., Amaral L., Marcolongo-Pereira C., Frey Jr F. & Schild A.L. 2009. Intoxicação espontânea por *Baccharis coridifolia* (Compositae) em equinos no Rio Grande do Sul. *Pesq. Vet. Bras.* 29:409-414.
- Barros C.S.L. 1998. Livestock poisoning by *Baccharis coridifolia*, p. 569-572. In: Garland T. & Barr A.C. (Eds) *Toxic Plants and Other Natural Toxicants*. CAB International, Wallingford.
- Berthiller, F., Krska, R., Domig, K.J., Kneifel, W., Juge, N., Schuhmacher, R., & Adam, G. 2011. Hydrolytic fate of deoxynivalenol-3-glucoside during digestion. *Toxicol.Lett.* 206:264-267.
- Busam L. & Habermehl G.G. 1982. Accumulation of mycotoxins by *Baccharis coridifolia*: a reason for livestock poisoning. *Naturwissenschaften* 69:392-393.
- Driemeier D., Cruz C.E.F. & Loretto A.P. 2000. *Baccharis megapotamica* var. *weirii* poisoning in Brazilian cattle. *Vet. Hum. Toxicol.* 42:220-221.
- Duncan W.H., Piercy P.L., Feurt S.D & Starling R. 1957. Toxicological aspects of southeastern plants. II. Compositae. *Econ. Bot.* 11:75-85.
- Everist S.L. 1981. Poisonous plants of Australia. Angus and Robertson, Sidney, p. 160-161.
- Fettman M.J. 2006. Fluid and electrolyte metabolism, p. 329-352. In: Thrall A.M. (Ed) *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry*. Blackwell Publishing, Ames.
- Greene C.E. & Prescott J. F. 2006. Streptococcal and other gram-positive bacterial infections, p. 302-315. In: Greene C.E. (Ed.) *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. 3rd ed. Saunders Elsevier, St. Louis.

- Habermehl GG, Busam L, Heydel P., Mebs D., Tokarnia C.H., Döbereiner J. & Spraul M. 1985. Macrocyclic trichothecenes: cause of livestock poisoning in the Brazilian plant *Baccharis coridifolia*. *Toxicon* 23:731-745.
- Jarvis B.B. 1992. Macrocyclic trichothecenes from Brazilian *Baccharis* species: from microanalysis to large-scale isolation. *Phytochem. Anal.* 3:241-249
- Jarvis B.B., Mokhtari-Rejali N., Schenkel E.P., Barros C.S.L. & Matzenbacher N.I. 1991. Trichothecene mycotoxins from Brazilian species. *Phytochemistry*. 30:789-797.
- Jarvis B.B., Midiwo J.O., Bean G.A., Aboulnasr M.B. & Barros C.S.L. 1988. The mystery of trichothecene antibiotics in *Baccharis* species. *J. Nat. Prod.* 51: 736-744.
- Jarvis B.B., Wang S., Cox C., Rao M.M., Philip V., Varaschin M.D. & Barros CSL. 1996. Brazilian *Baccharis* toxins: Livestock poisoning and isolation of macrocyclic trichothecene glucosides. *Nat. Toxins* 4:58-71.
- Kupchan S.M., Streelman D.R., Jarvis B.B., Dailey R.G. & Sneden A.T. 1977. Isolation of potent new antileukemic trichothecenes from *Baccharis megapotamica*. *J. Org. Chem.* 42:4221-4225.
- Marsh C.D., Clawson A.B. & Eggleston W.W. 1920. *Baccharis pteronioides* as a poisonous plant of the southwest. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 57:430-434.
- Morris, D. D. 2002. Alterations in the clotting profile, p. 434-439, In: Smith B. P. (Ed.) *Large Animal Internal Medicine*. 3rd. ed. Mosby, St. Louis.
- Mosier D.A. 2011. Vascular disorders and thrombosis, p.60-88. In Zachary J.F. & M.D. McGavin (Eds) *Pathologic Basis of Veterinary Disease*, 5th ed. Elsevier, St.Louis
- Nielsen, K.F., Månsson, M., Rank, C., Frisvad, J.C., & Larsen, T.O. 2011. Dereplication of microbial natural products by LC-DAD-TOFMS. *J.Nat.Prod.* DOI: 10.1021/np200254t
- Olivera-Filho J.C., Carmo P.M.S., Lucena R.B., Pierezan F., Barros C.S.L. 2011. *Baccharis megapotamica* var. *weirii* poisoning in water buffaloes (*Bubalus bubalis*). *J. Vet. Diagn. Invest.* 23:610-614.
- Pedroso P.M.O., Bandarra P.M., Feltrin C., Gomes D.C., Watanabe T.T.N., Ferreira H.H. & Driemeier D. 2010. Intoxicação por *Baccharis megapotamica* var. *weirii* em ovinos. *Pesq. Vet. Bras.* 30:403-405.
- Rissi D.R., Rech R.R., Figuera R.A., Cagnini D.Q., Kommers G.D. & Barros C.S.L. 2005. Intoxicação espontânea por *Baccharis coridifolia* em bovinos. *Pesq. Vet. Bras.* 25:111-114.

- Rizzo I, Varsavky E, Haidukowski M. & Frade H. 1997. Macrocyclic trichothecenes in *Baccharis coridifolia* plants and endophytes and *Baccharis artemisioides* plants. *Toxicon* 35:753-757.
- Rozza D.B., Raymundo D.L., Corrêa A.M.R., Seitz A.L., Driemeier D. & Colodel E.M. 2006. Intoxicação espontânea por *Baccharis coridifolia* (Compositae) em ovinos. *Pesq. Vet. Bras.* 26:21-25.
- Smith, B. P & Magdesian, K. G. 2002. Alterations in the alimentary and hepatic function, p. 102-122. In: Smith B. P. (Ed.) *Large Animal Internal Medicine*. 3rd. ed. Mosby, St. Louis.
- Stegelmeier B.L., Sani Y. & Pfister, J.A. 2009. *Baccharis pteronioides* toxicity in livestock and hamsters. *J. Vet. Diagn. Invest.* 21:208-213.
- Tokarnia C.H & Döbereiner J. 1975. Intoxicação experimental em bovinos por “mio-mio” *Baccharis coridifolia*. *Pesq. Agropec. Bras.* 10:79-97.
- Tokarnia C.H., Peixoto P.V., Gava A. & Barros C.S.L. 1992. Intoxicação experimental por *Baccharis megapotamica* var. *megapotamica* e var. *weirii* (Compositae) em bovinos.
- Varaschin M.S. & Alessi A.C. 2003. Poisoning of mice by *Baccharis coridifolia*: an experimental model. *Vet. Hum. Toxicol.* 45:42-44.
- Varaschin M.S., Barros C.S.L. & Jarvis B.B. 1998. Intoxicação experimental por *Baccharis coridifolia* (Compositae) em bovinos. *Pesq. Vet. Bras.* 18:69-75.



**Table 1. Experimental poisoning by *Baccharis megapotamica* var. *weirii* in buffalo**

Buffalo	Weight (kg)	Dose of plant administered (g/kg) <sup>a</sup>	Time spent in the administration of the plant	Severity of clinical signs	Time between the terminus of the ingestion of the plant and death
1	143	10g	2h15min	+++ <sup>b</sup>	18h30min
2	132	5g	55 min	+++	19h45min
3	135	4g	1h05min	+++	49h5min
4	122	3g	1h33min	+++	21h40min
5	146	1g	30 min	+ <sup>c</sup>	Survived

<sup>a</sup>All administrations of the plant were in single doses; <sup>b</sup>(+++ marked; <sup>c</sup>(+) mild

**Table 2. Laboratory data from blood of five buffalo poisoned by *Baccharis megapotamica* var. *weirii* in buffalo**

Buffalo #	PCV <sup>a</sup>		Total plasma protein		AST <sup>b</sup>		FDPs <sup>c</sup>	
	PE <sup>d</sup>	AE <sup>e</sup>	PE	AE	PE	AE	PE	AE
<b>1</b>	39	48	6.5	8.5	567	917	2.211	>120.086
<b>2</b>	35	42	7.2	8.9	346	5.497	6.617	>247.365
<b>3</b>	39,5	54,5	7.1	7.8	558	647	3.796	9.171
<b>4</b>	40	54	7.3	9.4	194	775	2.219	>229.461
<b>5</b>	40	37	7.5	7.1	339	341	6.592	4.139

<sup>a</sup>Packed cell volume; <sup>b</sup>aspartate transaminase; <sup>c</sup>fibrin degradation products; <sup>d</sup>pre-experiment sample; <sup>e</sup>sample taken after the administration of the plant a just hours before death of the buffalo.

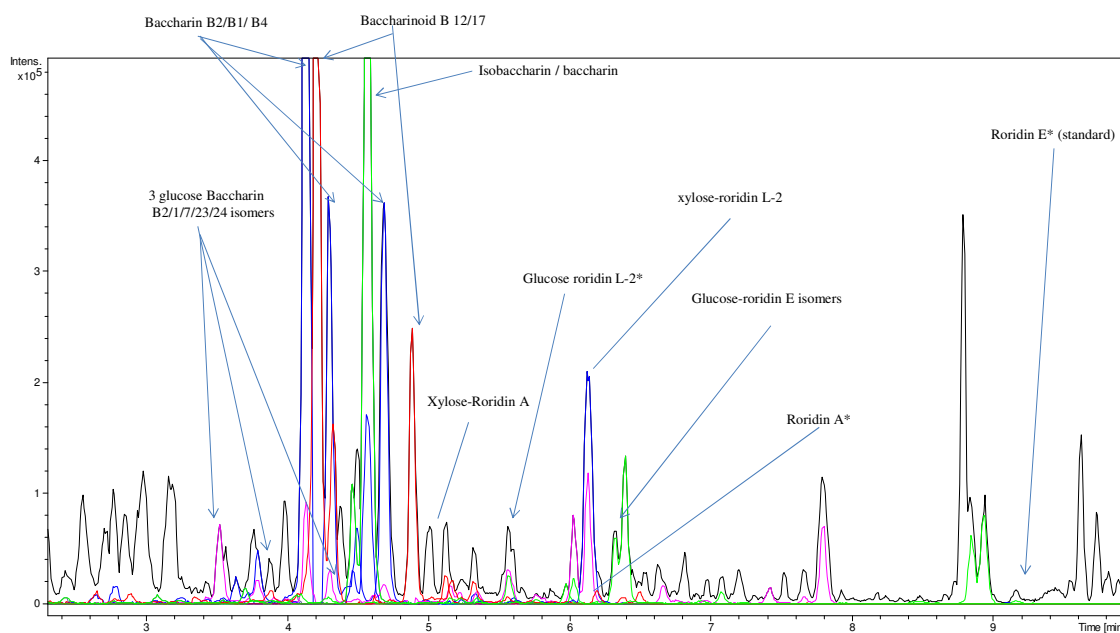


Fig.1. Chemical analysis of the plant *Baccharis megapotamica* var. *weirii* used in the experiment. Base peak chromatogram (black  $m/z$  400-900) overlaid with extracted ion chromatograms of the  $[M+H]^+$  ion the macrocyclic trichothecenes and the  $[M+NH_4]^+$  of the glycosylated/xylanated derivatives, showing that in this crude extract most the major peaks in this time frame are macrocyclic trichothecenes.



Fig.2. Buffalo 2, affected in the experimental poisoning by *Baccharis megapotamica* var. *weirii*. Watery profuse diarrhea like the one illustrated here was one of the first clinical signs observed in the affected buffalo.

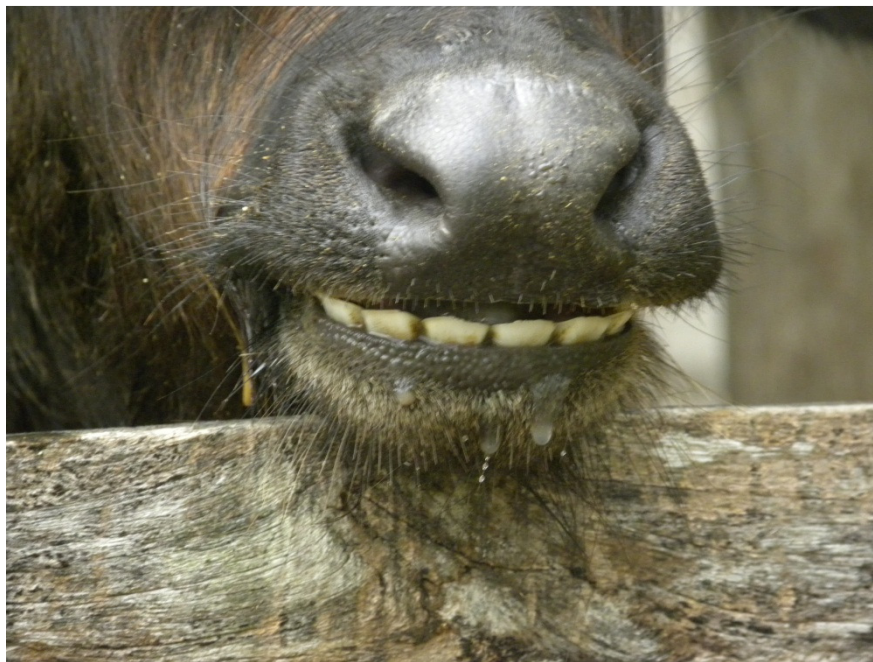


Fig.3. Drooling in Buffalo 3 experimentally poisoned by *Baccharis megapotamica* var. *weirii*.



Fig.4. Reddening of the mucosa of the fore-stomachs from Buffalo 3 experimentally poisoned by *Baccharis megapotamica* var. *weirii*.





Fig.5. Reddening of the mucosa of the reticulum from Buffalo 1 experimentally poisoned by *Baccharis megapotamica* var. *weirii*.

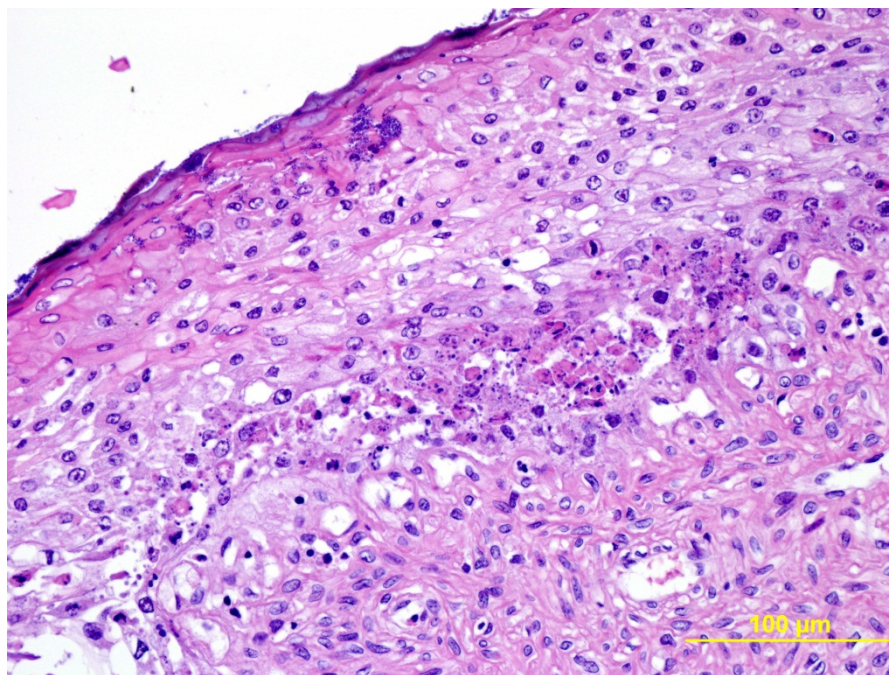


Fig.6. Necrosis of the basal layer of the lining squamous stratified of the ventral sac of the rumen of Buffalo 2 experimentally poisoned by *Baccharis megapotamica* var. *weirii*. HE, obj.40x.



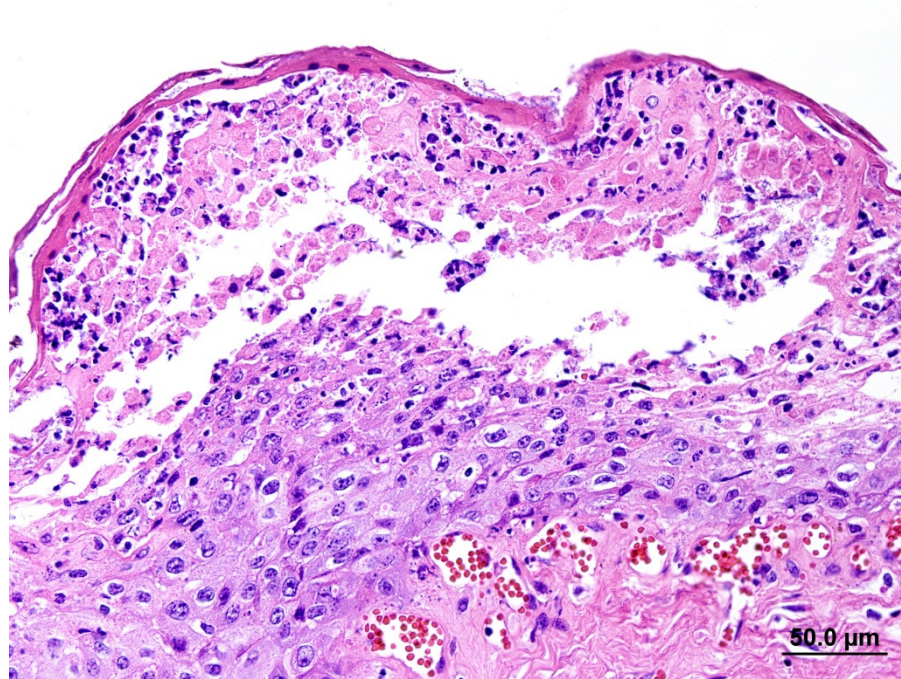


Fig.7. Necrosis of the full thickness of the ruminal squamous stratified epithelium of the dorsal sac of the rumen of a Buffalo 3 experimentally poisoned by *Baccharis megapotamica* var. *weirii*. HE, obj.40x.

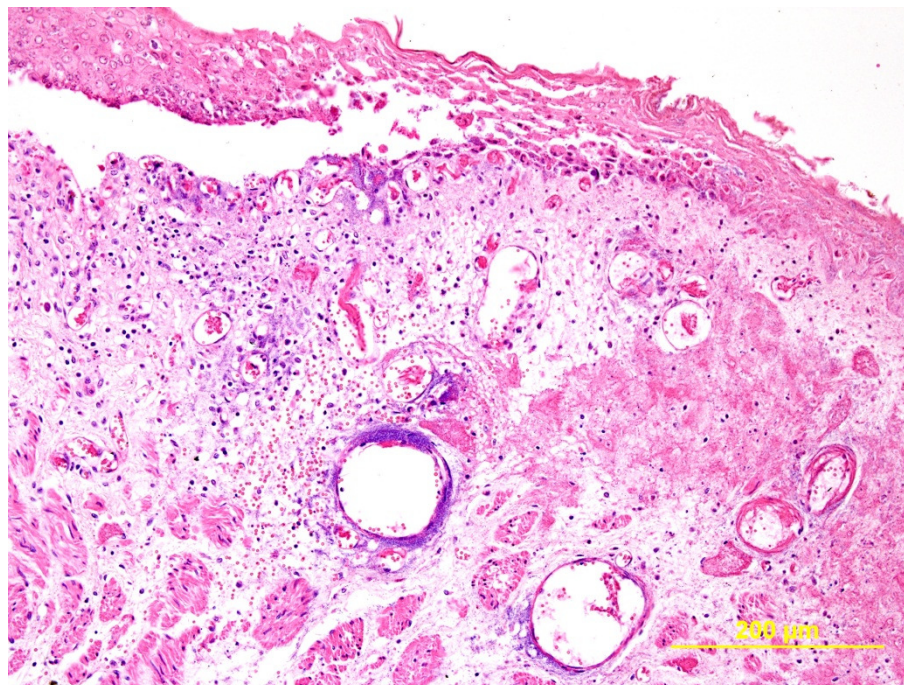


Fig.8. Reticular fold of Buffalo 4 experimentally poisoned by *Baccharis megapotamica* var. *weirii*. Bacterial aggregates can be observed surrounding blood vessels of the submucosa which is marked edematous. HE, obj.20x.

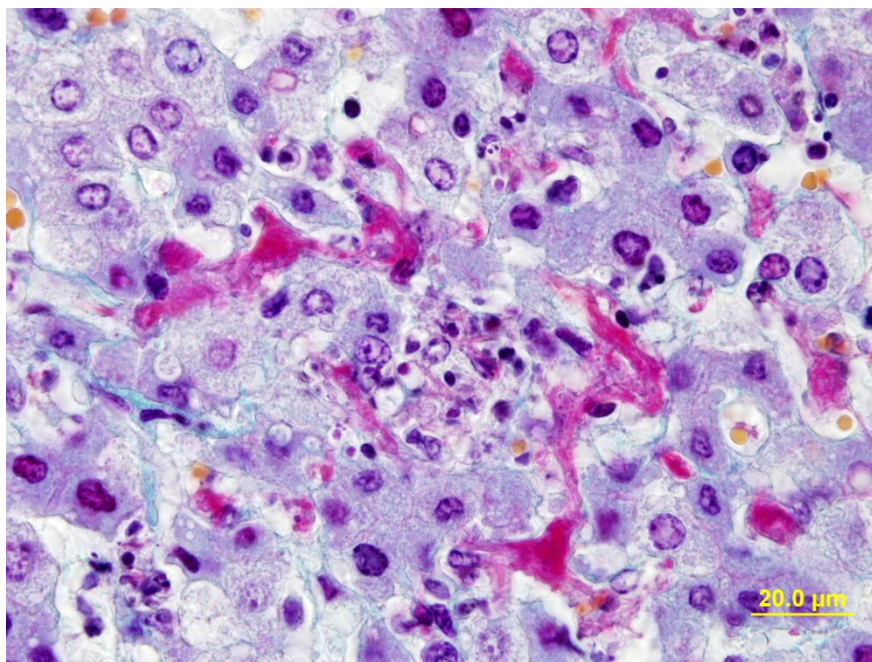


Fig.9. Histopathology of the liver of Buffalo 1 experimentally poisoned by *Baccharis megapotamica* var. *weirii*. Fibrin thrombi are observed in the lumen of hepatic sinusoids. Fibrin are stained red, erythrocytes appear orange, and scant collagen appears green. Fraser-Lendrum stain, obj.40x.



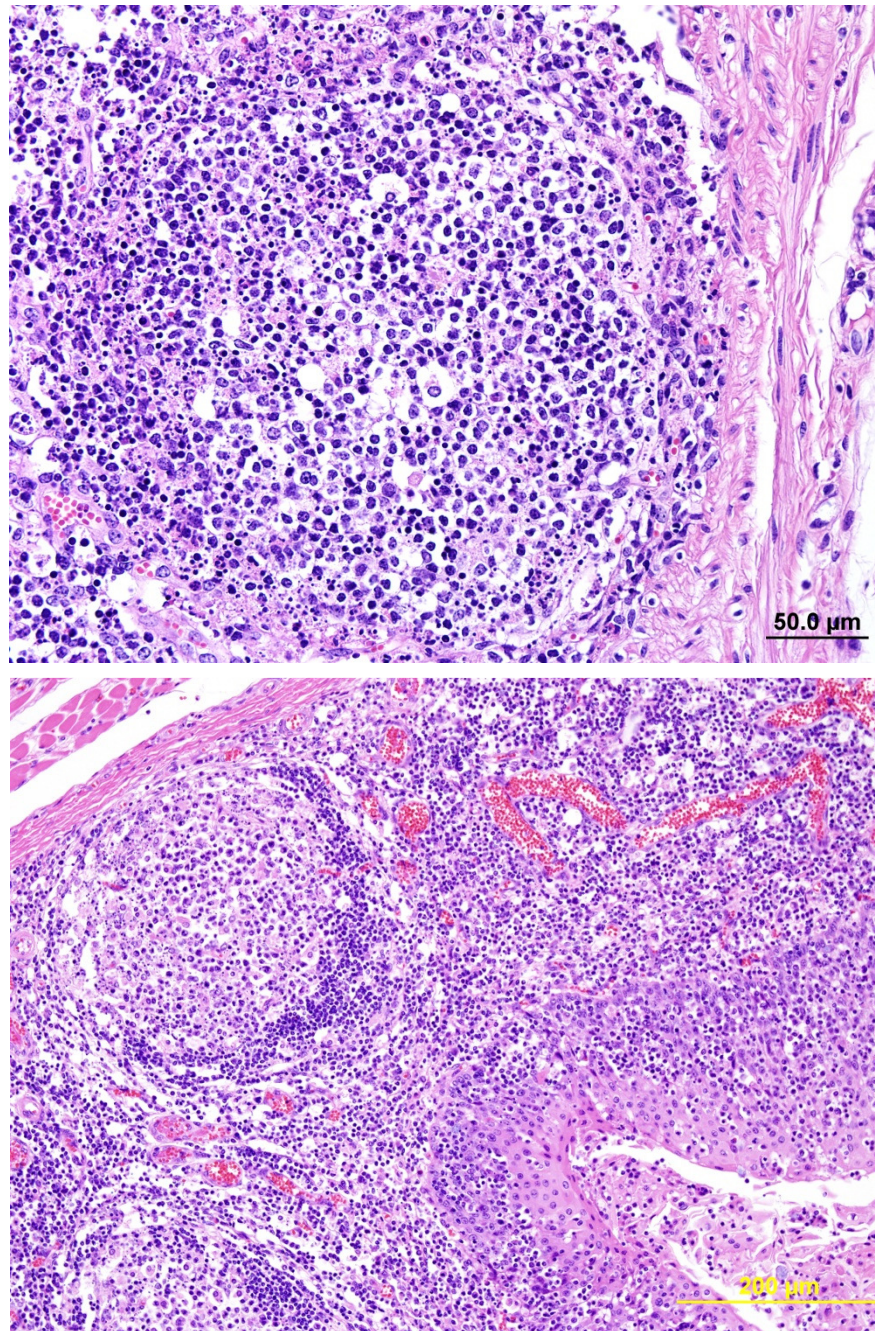


Fig.10. A. Histopathology showing necrosis of lymphoid lymphocytes in follicles of the lymphoid tissue in experimentally poisoning by *Baccharis megapotamica* var. *weirii* in buffalo. **A.** Internal iliac lymph node of Buffalo 3. HE, obj.40x. **B** Tonsil of Buffalo 2. HE, obj.20x.



## 5. DISCUSSÃO

A intoxicação por plantas do gênero *Baccharis* é uma importante causa de morte de bovinos no sul do Brasil. No presente estudo foi descrita pela primeira vez a intoxicação por planta desse gênero em búfalos.

O quadro clínico-patológico observado na intoxicação espontânea e experimental por *B. megapotamica* var. *weirii* nos búfalos desse estudo é semelhante ao descrito na intoxicação espontânea em bovinos (DRIEMEIER et al., 2000) e ovinos (PEDROSO et al., 2010) e experimental em bovinos (TOKARNIA et al., 1992a). Quadro clínico-patológico semelhante também é descrito em intoxicação por *B. coridifolia* em bovinos (TOKARNIA; DÖBEREINER 1975; BARROS 1998; RISSI et al., 2005) e ovinos (ROZZA et al., 2006).

Na reprodução experimental, foi observada uma diferença na dose letal mínima para bovinos e para búfalos. A dose de 1g/kg de *B. megapotamica* var. *weirii* foi letal para bovinos (TOKARNIA et al., 1992a), enquanto que nesse estudo essa dose induziu apenas leves sinais clínicos com recuperação completa. Diferenças na dose letal entre bovinos e bubalinos já foram observadas com outras toxinas. Em um estudo comparativo de sensibilidade entre búfalos e bovinos verificou-se que os búfalos são quatro vezes mais resistentes a intoxicação por *Palicourea juruana* do que bovinos (OLIVEIRA et al., 2004). Em contrapartida os búfalos são quatro vezes mais sensíveis a monensina do que os bovinos (ROZZA et al., 2007).

Importantes achados da reprodução experimental que contribuem para o avanço no estudo da patogênese da intoxicação incluem: 1) a desidratação, observada clinicamente pelo aumento da turgidez cutânea e olhos no fundo das orbitas e confirmada laboratorialmente por hemoconcentração; 2) o aumento acentuado nos níveis séricos dos produtos da degradação da fibrina (PDFs) observado nos quatro animais que morreram. Trombos de fibrina foram observados nos sinusoides hepáticos desses animais associados a áreas de necrose hepatocelular. A presença desses trombos foi confirmada pela coloração de Fraser-Lendrum específica para fibrina. Em hamsters que ingeriram doses altas de *Baccharis pterinoides* foram observados infartos hemorrágicos e trombose vascular no fígado e rim (STEGELMEIER et al., 2009). Necrose hepática associada à microtrombos hialinos já foi observada por outros autores em bovinos que ingeriram experimentalmente *Baccharis megapotamica* var. *megapotamica* e bovinos que ingeriram experimentalmente *Baccharis megapotamica* var. *weirri* em uma dose 10 vezes maior do que a letal (TOKARNIA et al., 1992); 3) O isolamento de *Streptococcus* Grupo D não enterococos na hemocultura do Búfalo

1 é uma evidência de septicemia, pois bactérias desse gênero podem causar diferentes apresentações clínicas incluindo bacteremia (GREENE; PRESCOTT, 2006) que esteve associada à febre alta e a achados histopatológicos de agregados bacterianos ao redor de vasos sanguíneos da mucosa do rúmen nesse búfalo.

Na região Sul do Brasil, são descritos surtos de intoxicação com quadro clínico-patológico semelhante por quatro plantas e essas devem ser incluídas no diagnóstico diferencial, são elas *B. coridifolia*, *B. megapotamica* var. *weirii*, *Baccharidastrum triplinervium* e *Eupatorium tremulum*. A intoxicação causada por *B. coridifolia* e *B. megapotamica* var. *weirii* são virtualmente indistinguíveis, entretanto *B. megapotamica* var. *weirii* habita áreas baixas e úmidas, enquanto *B. coridifolia* habita campos mais secos (TOKARNIA et al., 1992a; BARROS 1998).

Necrose linfoide é descrita nos casos de intoxicação por *B. megapotamica* var. *weirii* e não nos casos de intoxicação por *B. triplinervium* (LANGHOR et al., 2005), e *E. tremulum* (LUCIOLI et al., 2007). Adicionalmente as lesões de necrose observadas nos pré-estômagos são consideradas menos severas na intoxicação por *B. triplinervium* do que pelas outras três plantas (LANGHOR et al., 2005). Para confirmar o diagnóstico da intoxicação por qualquer uma dessas plantas é necessária a observação da mesma no campo com evidências de terem sido consumidas pelos animais.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Búfalos são moderadamente mais resistentes à intoxicação por *Baccharis megapotamica* var. *weirii* do que bovinos.
- O quadro clínico-patológico apresentado pelos búfalos tanto na intoxicação espontânea como na reprodução experimental é semelhante ao descrito para bovinos e ovinos.
- Desidratação, septicemia e coagulação intravascular disseminada são prováveis mecanismos de morte nesta intoxicação.
- Tricotecenos constituídos por seis conjugados de aldopentose (provavelmente xilose) em *B. megapotamica* var. *weirii* constituem o princípio tóxico de *Baccharis megapotamica* var. *weirii*.

## 7. REFERÊNCIAS

- ABAD, M.J. et al. Antiinflammatory activity of four Bolivian *Baccharis* species (Compositae). **J. Ethnopharmacol.**, v.103, p.338–344, 2006.
- ALDA, J.L. et al. Intoxicação espontânea por *Baccharis coridifolia* (Compositae) em equinos no Rio Grande do Sul. **Pesq. Vet. Bras.**, Seropédica, RJ, v. 29, p.409-414, 2009.
- ALMEIDA, M. B. et al. Conditioned aversion in sheep induced by *Baccharis coridifolia*. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 117, p. 197–200, 2009.
- ANJOS, B. L. et al. Intoxicação experimental aguda por samambaia (*Pteridium aquilinum*) em bovinos. **Pesq. Vet. Bras.**, Seropédica, RJ, v. 29, n.9, p. 753-766, 2009.
- ARMIÉN A.G.; TOKARNIA C.H. Experimentos sobre a toxidez de algumas plantas ornamentais em ovinos. **Pesq. Vet. Bras.** Seropédica, RJ, v.14, n.2/3, p.69-73, 1994.
- ARMIÉN, A.G. et al. Intoxicação experimental por *Baccharis megapotamica* var. *megapotamica* e var. *weirii* (Compositae) em ovinos. **Pesq. Vet. Bras.**, Seropédica, RJ, v. 13, p. 5-20, 1993.
- BARBOSA, J.D. Intoxicação experimental por *Baccharis megapotamica* var. *weirii* (Compositae) em caprinos. **Pesq. Vet. Bras.**, Seropédica, RJ, v.14, p.5-13, 1994.
- BARRI, M.E.S. et al. Toxicity of five Sudanese plants to Young ruminants. **J. Comp. Path.** v.93, p. 559-575, 1983.
- BARROS, C.S.L. Intoxicação por *Baccharis coridifolia*. In: RIET-CORREA, F. et al. (Eds). **Intoxicações por Plantas e Micotoxicoses em Animais Domésticos**. Hemisferio Sur, Montevideo, cap. 6, p.159-169, 1993.
- BARROS, C.S.L. Livestock poisoning by *Bacchaaris coridifolia*. In: GARTAND T.; BARR A.C. (Eds) **Toxic Plants and Other Natural Toxicants**. CAB International Wallingford. p.569-572, 1998.
- BENÍCIO T.M.A. et al. 2007. Intoxication by the pods of *Enterolobium contortisiliquum* in goats, In: PANTER K.E. et al.(ed.). **Poisonous Plants: global research and solutions**. CAB International, Wallingford. p.67-71

BEZERRA, C.W.C. et al. **Plantas tóxicas do nordeste**. Dom Bosco, Patos-PB, 2012. p-15-16.

BRITO, M.F.; TOKARNIA, C.H. Intoxicação experimental pelas sementes trituradas de *Ricinus communis* (Euphorbiaceae) em coelhos. **Pesq. Vet. Bras.**, Seropédica, RJ, v.16, n.4, p. 99-106, 1996.

BRITO, M. F. et al. Intoxicação experimental pelas favas de *Stryphnodendron obovatum* (Leg. Mimosoideae) em bovinos. 1. Caracterização do quadro clínico. **Pesq. Vet. Bras.** Seropédica, RJ, v. 21, n.1, p. 9-17, 1995a.

BRITO, M. F. et al. Intoxicação experimental por *Stryphnodendron coriaceum* (Leg. Mimosoideae) em caprinos. **Pesq. Vet. Bras.**, Seropédica, RJ, v. 15, n. 4, p. 111-116, 1995b.

BROWN, C.C. et al. Rumenitis and acidosis caused by carbohydrate overload. In: Maxie M.G. (Ed.) **Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals**. 5th ed., Saunders, Philadelphia. vol. 2, cap.1, p.46-48, 2007.

BURROWS, G.E.; TYRL R.J. **Toxic Plants of North America**. Iowa State University Press, Iowa, p.153-154, 2001.

BUSAM L.; HABERMEHL G.G. Accumulation of mycotoxins by *Baccharis coridifolia*: A reason for livestock poisoning. **Naturwissenschaften**. v.69, p.392-393, 1982.

COBO, B. **Historia del Nuevo Mundo**. Biblioteca de Autores Españoles. Ediciones Atlas, Madrid, España. v.92, 1653 [Reeditado em 1964].

CORRÊA, M. P. **Dicionário das plantas úteis do Brasil**. Min. Agric. Ind. Com., Imprensa nacional, Rio de Janeiro. 1926, v. 1, p.351-352.

COSTA, E.R. Intoxicação experimental por *Baccharis coridifolia* (Compositae) em equinos. **Pesq. Vet. Bras.**, Seropédica, RJ. v.15, p.19-26, 1995.

DANTAS, A.C. et al. Intoxicação natural por comigo-ninguém-pode (*Dieffenbachia* sp.) em caprino. **Ciênc. Vet. Trop.** v.10, p.119-123, 2007.

DÖBEREINER, J. et al. Intoxicação experimental por *Baccharis coridifolia* em coelhos. **Pesq. Agropec. Bras.** v.11, p.27-35, 1976.

DÖBEREINER, J.; CANELA, C.F.C. Intoxicação de bovinos pela fava do “barbatimão” (*Stryphnodendron coriaceum* Bth.). **Bolm Soc. Bras. Med. Vet.** v.24, p. 49-69, 1956.

DRIEMEIER, D. *Baccharis megapotamica* var. *weirii* poisoning in Brazilian cattle. **Vet. Hum. Toxicol.** v.42, p.220-221, 2000.

DUNCAN, W.H. Toxicological aspects of Southeastern Plants. II. Compositae. **Econ. Bot.** v.11, p.75-85, 1957.

ECCO, R. et al. Intoxicação experimental por *Phytolacca decandra* em ovinos. **Ciência Rural**, Santa Maria, RS, v.31, n.2, p. 319-322, 2001.

EVERIST, S.L. **Poisonous plants of Australia**, Angus and Robertson, Sidney, Australia, p.160-161, 1981.

FERESIN, G.E. Constituents of the Argentinian medicinal plant *Baccharis grisebachii* and their antimicrobial activity. **J. Ethnopharmacol.** v.89, p.73–80, 2003.

GALLO, G. **Plantas Tóxicas para el Ganado en el Cono Sur de America** Eudeba, Buenos Aires p.103-107, 1979.

GRECCO, F. B. et al. Cattle Intoxication from *Enterolobium contorsiliquum* Pods. **Vet. Human. Toxicol**, v. 44, n. 3, p.160-162, 2002.

GREENE C.E.; PRESCOTT J.F. Streptococcal and other gram-positive bacterial infections. In: Greene C.E. (Ed.) **Infectious Diseases of the Dog and Cat**. 3rd ed. Saunders Elsevier, St. Louis. p. 302-315, 2006.

HABERMEHL, G.G. Macrocyclic trichothecenes: cause of livestock poisoning by the Brazilian plant *Baccharis coridifolia*. **Toxicon.** v.23, p.731-745, 1985.

HUFFMAN, W.T.; COUCH, J.F. **Plants poisonous to livestock**. U.S. Dept. Agr. Yearbook. p. 354-373, 1942.

JARVIS, B.B. Brazilian *Baccharis* toxins: Livestock poisoning and the isolation of macrocyclic trichothecene glucosides. **Nat.Toxins**. v. 4, p. 58-71, 1996.

JARVIS, B.B. et al. The mystery of trichothecenes antibiotics in *Baccharis* species. **J. Natural Prod.** v.4, p.736-744, 1988.

JARVIS, B.B. et al. Trichothecene mycotoxins from Brazilian *Baccharis* species. **Phytochemistry**. v.30, p.789-797, 1991.

JARVIS, B.B. Macrocyclic Trichothecenes from Brazilian *Baccharis* Species: from microanalysis to large scale isolation. **Phytochem. Anal.** v.3, p.241-249, 1992.

JARVIS, B.B., et al. Macrocyclic trichothecene mycotoxins from species of Brazilian *Baccharis*. **Phytopathology**, v.77, p. 980-984, 1987a.

JARVIS, B.B., et al. Isolation of macrocyclic trichothecenes from a large scale extract of *Baccharis megapotamica*. **J. Org. Chem.** v.52, p.45-56, 1987b.

KUPCHAN, S.M. et al. Isolation of potent new antileukemic trichothecenes from *Baccharis megapotamica*. **J. Org. Chem.** v. 42, p. 4221-4225, 1977.

LANGOHR, I. M et al. Intoxicação por *Baccharidastrum triplinervium* (Asteraceae) em bovinos. **Pesq. Vet. Bras.** Seropédica, RJ, v. 25, p. 235-238, 2005.

LEAL, C.K.A.; AGRA, M.F. Estudo Farmacobotânico Comparativo das folhas de *Jatropha molissima* (Pohl) Baill. e *Jatropha ribifolia* (Pohl) Baill. (Euphorbiaceae). **Acta Farm. Bonaerense**. v. 24, n.1, p.5-13, 2005.

LORETTI, A. P. et al. Accidental fatal poisoning of a dog by *Dieffenbachia picta* (dumb cane). **Vet. Human. Toxicol.**, Manhattan, KA, EUA. v.45, n. 5., p.233-239, 2003.

LUCIOLI, J. et al. Intoxicação espontânea e experimental experimental por *Eupatorium tremulum* (Asteraceae) em bovinos. **Pesq. Vet. Bras.** Seropédica, RJ, v.27, p.442-445, 2007.

MAIA, G.N. **Caatinga árvores e arbustos e suas utilidades**. Editora Leitura e Arte, São Paulo-Brasil, 2004, p. 314-319.

MANLEY, G.D. et al. Cattle death from poisonous plants. **Fla. Vet.** v.11, p. 20, 1982.

MARSH, C.D. et al. *Baccharis pteronioides* as a poisonous plant of the southwest. **J. Am. Vet. Med. Assoc.** v. 57, p. 430–434, 1920.

MEDEIROS, R.M.T. et al. Intoxication of goats by *Plumbago scandens* in Northeastern Brazil. **Vet. Human Toxicol** v. 43, p. 167-169, 2001.

MEDEIROS, R.M.T. et al. Poisoning by *Centraterum brachylepis* in ruminants. **Toxicon.** v. 54, n. 1, p. 77-79, 2009.

MELLO, G.W.S. et al. Poisoning of goats by the pods of *Luetzelburgia auriculata*. **Toxicon.** v.55, p.1115–1118, 2010.

MÉNDEZ M. C. et al. Intoxicação experimental por *Sisyrinchium platense* (Iridaceae) em bovinos. **Pesq. Vet. Bras.**, Seropédica, RJ, v. 13, p. 77-81, 1993.

ODINI, A. et al. **Intoxicación por *Nierembergia hippomanica* em bovinos y ovinos.** **Veterinaria**, Uruguai. v. 31, p. 3-8, 1995.

OLIVEIRA, C.M.C et al. Estudo comparativo da toxidez de *Palicourea juruana* (Rubiacea) para búfalos e bovinos. **Pesq. Vet. Bras.** Seropédica, RJ, v.24, n.1, p. 27-30, 2004.

OLIVEIRA, L.I. et al. Intoxicação experimental com as folhas de *Jatropha gossypifolia* (Euphorbiaceae) em ovinos. **Pesq. Vet. Bras.** Seropédica, RJ, v.28, n.6, p.275-278, 2008.

PEDROSO, P.M.O. et al. Intoxicação por *Baccharis megapotamica* var. *weirii* em ovinos. **Pesq. Vet. Bras.**, Seropédica, RJ. v.30, p.403-405, 2010.

PEIXOTO, P.V et al. *Phytolacca decandra* poisoning in sheep in southern Brazil. **Veterinary and Human Toxicology**, vol.39, n.5, p.302-303, 1997.

PESSOA, C. R. M. et al. Diarréia em caprinos associada ao consumo de *Arrabidaea corallina* (Bignoniaceae). **Pesq. Vet. Bras.** Seropédica, RJ, v. 30, p. 547-550, 2010.

PIMENTEL, L.A. et al. Poisoning by *Jatropha ribifolia* in goats. **Toxicon.** 2012. No prelo

RAGONESE, A.E. Plantas Tóxicas Para el Ganado em La Region Central de Argentina. **Revta Facultad Agronomia**, La Plata, publicacion técnica n° 82, 3 ed., p.135-292, 1955.



RAGONESE, A.E. Plantas Tóxicas para el ganado en la región Central Argentina. **Revista de la Facultad de Agronomía de La Plata**, v. 31, p. 264-268, 1955.

RIET-CORREA, F. Plantas que afetam o sistema digestivo. In: RIET-CORREA et al. **Doenças de ruminantes e equinos**. 3. ed. Santa Maria: Pallotti, v.2, cap.5, p.166-167, 2007a.

RIET-CORREA, F. Timpanismo espumoso em pastagens de leguminosas. In: RIET-CORREA et al. **Doenças de ruminantes e equinos**. 3. ed. Santa Maria: Pallotti, v.2, cap.5, p.326-332, 2007b.

RISSI, D.R. Intoxicação espontânea por *Baccharis coridifolia* em bovinos. **Pesq. Vet. Bras. Seropédica**, RJ. v.25, p.111-114, 2005.

RIVERO, R.; FEED, O. Intoxicação por *Nierembergia hippomanica*. In: RIET-CORREA, F. et al. **Intoxicações por plantas e micotoxicoses em animais domésticos**. Editorial Hemisferio Sul do Brasil. Pelotas, RS, p. 323-326, 1993.

RIZZO, I. Macrocyclic trichothecenes in *Baccharis coridifolia* plants and endophytes and *Baccharis artemisioides* plants. **Toxicon**. v. 35, p. 753-757, 1997.

RODRIGUES, R.L.; TOKARNIA, C.H. Fatores que influenciam a toxidez de *Baccharis coridifolia* (Compositae): um estudo experimental em coelhos. **Pesq. Vet. Bras. Seropédica**, RJ. v.15, p. 51-69, 1995.

ROZZA, D.B., Intoxicação espontânea por *Baccharis coridifolia* (Compositae) em ovinos. **Pesq. Vet. Bras. Seropédica**, RJ. v. 26, p. 21-25, 2006.

ROZZA, D.B et al. Intoxicação experimental por monensina em búfalos e bovinos. **Pesq. Vet. Bras. Seropédica**, RJ, v.27, n.4, p.172-178, 2007.

SALLIS, E. S. V. et al. Intoxicação por *Nierembergia hippomanica* em bovinos, Rio Grande do Sul, Brasil. **Revista da Faculdade de Zootecnia, Veterinária e Agronomia (Uruguaiana)**, Uruguaiana, v. 10, p. 52-57, 2003.

STEGELMEIER, B.L. *Baccharis pteronioides* toxicity in livestock and hamsters. **J. Vet. Diagn. Invest.** v.21, p.208–213, 2009.

TOKARNIA, C.H. **Plantas Tóxicas do Brasil**. Helianthus, Rio de Janeiro, p. 62-78, 2000a.

TOKARNIA, C.H. **Plantas Tóxicas do Brasil**. Helianthus, Rio de Janeiro, p. 281-296, 2000b.

TOKARNIA, C.H. **Plantas Tóxicas do Brasil**. Helianthus, Rio de Janeiro, p. 236-238, 2000c.

TOKARNIA, C.H. et al. Estudo experimental sobre a toxidez de algumas plantas ornamentais em bovinos. **Pesq. Vet. Bras.** Seropédica, RJ, v.16, n.1, p.5-20, 1996.

TOKARNIA, C.H. et al. Experimentos em bovinos com favas de *Enterolobium contortisiliquum* e *E. timbouva* para verificar propriedades fotossensibilizantes e/ou abortivas. **Pesq. Vet. Bras.**, Seropédica, RJ, v.19, n.1, p.39-45, 1999.

TOKARNIA, C.H. et al. Intoxicação experimental pela fava da “timbaúba” (*Enterolobium contortisiliquum* [Vell] Morong.) em bovinos. **Arqs Inst. Biol. Animal**, Rio de Janeiro, v. 3, p.73-81, 1960.

TOKARNIA, C.H. et al. Intoxicação experimental por *Stryphnodendron coriaceum* (Leg. Mimosoideae) em bovinos. **Pesq. Vet. Bras.**, Seropédica, RJ, v.11, n.1/2, p. 25-29, 1991.

TOKARNIA, C.H. et al. Intoxicação experimental por *Baccharis megapotamica* var. *megapotamica* e var. *weirii* (Compositae) em bovinos. **Pesq. Vet. Bras.** Seropédica, RJ. v. 12, p. 19-31, 1992a.

TOKARNIA, C.H. et al. Intoxicação experimental por *Baccharis megapotamica* var. *megapotamica* e var. *weirii* (Compositae) em coelhos. **Pesq. Vet. Bras.** Seropédica, RJ. v.12, p. 19-31, 1992b.

TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental em bovinos por “mio-mio” *Baccharis coridifolia*. **Pesq. Agropec. Bras.** v.10, p.79-97, 1975.

TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental em ovinos por “mio-mio” *Baccharis coridifolia*. **Pesq. Agropec. Bras.** v.11, p. 19-26, 1976.

TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental por *Plumbago scandens* (Plumbaginacea) em bovinos **Pesq. Vet. Bras.** Seropédica, RJ. v.2, n.3 p.105-112, 1982.

VARASCHIN, M.S. et al. Intoxicação experimental por *Baccharis coridifolia* (Compositae) em bovinos. **Pesq. Vet. Bras.** Seropédica, RJ. v.18, p. 69-75, 1998.

VARASCHIN, M.S.; ALESSI, A.C. Poisoning of mice by *Baccharis coridifolia*: an experimental model. **Vet. Hum Toxicol.** v. 45, p. 42-44, 2003.