



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

**INTOXICAÇÃO EXPERIMENTAL POR MONOFLUOROACETATO DE
SÓDIO EM BOVINOS: ASPECTOS CLÍNICOS E PATOLÓGICOS**

VIVIAN DE ASSUNÇÃO NOGUEIRA

Sob a Orientação do Professor
Paulo Fernando de Vargas Peixoto

e Co-orientação das Professoras
**Ticiania do Nascimento França &
Marilene de Farias Brito**

Tese submetida como requisito
parcial para obtenção do grau de
Doutor em Ciências, no Curso de
Pós-Graduação em Ciências
Veterinárias, Área de Concentração
Sanidade Animal

Seropédica, RJ
Julho de 2009

636.208959

N778e

T

Nogueira, Vivian de Assunção, 1980-

Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos / Vivian de Assunção Nogueira. - 2009.

85 f. : il.

Orientador: Paulo Fernando de Vargas Peixoto.

Tese (doutorado) - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Curso de Pós-graduação em Ciências Veterinárias.

Bibliografia: f. 51-67.

1. Bovino - Toxicologia - Teses. 2. Plantas venenosas para o gado - Teses. 3. Toxicologia veterinária - Teses. I. Peixoto, Paulo Fernando de Vargas, 1958-II. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Curso de Pós-graduação em Ciências Veterinárias.

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

VIVIAN DE ASSUNÇÃO NOGUEIRA

Tese submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor em Ciências** no Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, área de Concentração em Sanidade Animal.

TESE APROVADA EM 31/07/2009

Paulo Fernando de Vargas Peixoto. MV, Dr. UFRRJ

Jürgen Döbereiner. MV, Dr. h.c. Embrapa

Carlos Hubinger Tokarnia. MV, Dr. UFRRJ

Eulógio Carlos Queiróz de Carvalho. MV, Dr. UENF

Marília Martins Melo. MV, Dr. UFMG

Aos meus pais e avós,
por todo amor e carinho
ao longo desses anos.

AGRADECIMENTOS

A Deus pela vida, família e amigos maravilhosos.

Aos meus pais, Maria Nélida de Assunção Nogueira e Heleno Saraiva Nogueira (in memoriam) que proporcionaram minha educação, tanto escolar quanto moral e me ensinaram que para viver é preciso ser perseverante. Obrigada pelo amor, apoio, carinho, cuidado e incentivo ao longo dos anos. Sem vocês jamais teria conseguido chegar até aqui.

Aos meus avós maternos, Maria Conceição (in memoriam) e Joaquim Assunção e paternos Joaquim Nogueira (in memoriam) e Raimunda Nogueira, à minha irmã Mariana de Assunção Nogueira e à minha madrinha Bernadete Carneiro Assunção, pelo apoio e incentivo constantes.

Ao Professor Paulo Vargas Peixoto, Patologista de extrema competência, por todo o apoio prestado na execução deste trabalho. Obrigada pela confiança, oportunidade, pelos ensinamentos técnicos e de vida, que levarei comigo para sempre.

À Professora Ticiano do Nascimento França, pessoa por quem tenho grande admiração e uma das maiores responsáveis pela minha formação profissional. Obrigada por ter me recebido com carinho como sua estagiária, pelo conhecimento e pela convivência durante este período, onde tive a oportunidade de crescer assimilando suas inúmeras lições não só profissionais, mas também de vida.

Ao Mestre Carlos Hubinger Tokarnia, maior pesquisador que tive a oportunidade de conhecer. Obrigada pelo exemplo profissional e pela ajuda durante a realização deste trabalho.

À Professora Marilene de Farias Brito, pela primeira oportunidade na Patologia, pela paciência, confiança e pelo apoio durante a realização deste trabalho.

Aos animais que, sem escolha, simplesmente se dispõem.

Aos meus amigos Simone Abrantes Saraiva, Amanda Carneiro da Silva, Caroline Rodrigues Pereira Martins, Lilian Brewer Lisboa, Barbara Melo da Silva, Thatiana da Paz Ribeiro, Aline Silva de Castro, Fellipe Andrade Souza Guimarães e Maira Cruz de Holanda Cavalcanti, que sempre estiveram presentes.

Aos colegas Michel Abdalah Helayel, Ana Paula Aragão, Saulo Andrade Caldas, Elise Miyuki Yamasaki, Tiago Cunha Peixoto e Luís Gustavo Oliveira pela valiosa ajuda nos experimentos.

Ao Ricardo e à Fabiana, por terem confeccionado as lâminas deste estudo com bastante capricho.

À CAPES, pelo apoio financeiro.

Por fim, agradeço a todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

RESUMO

NOGUEIRA, Vivian de Assunção. **Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos**. 2009. 85p. Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias, Sanidade Animal). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2009.

Monofluoroacetato de sódio (MF) foi identificado, por cromatografia, em *Palicourea marcgravii*, *Arrabidaea bilabiata* e possivelmente em *Mascagnia rigida*, plantas do grupo das que causam “morte súbita” em bovinos no Brasil. Em 1959, Döbereiner & Tokarnia detectaram no rim de bovinos intoxicados por *P. marcgravii*, uma lesão por eles considerada típica para intoxicação, a degeneração hidrópico-vacuolar dos túbulos uriníferos contorcidos distais (DHV). O modo de ação do MF baseia-se na inibição da enzima citrato aconitase, do que redundava bloqueio do ciclo de Krebs e da produção de ATP. O objetivo deste trabalho foi verificar se a ingestão de MF induz as mesmas lesões observadas no rim de bovinos intoxicados pelas plantas que causam “morte súbita”, o que indicaria que essa substância é responsável pelas mortes dos animais que ingeriram essas plantas. Foram realizados experimentos em que seis vacas receberam, por via oral, 0,5 e 1,0 mg/kg de MF diluídos em 50 ml de água destilada. Clinicamente os animais apresentaram taquicardia, jugular repleta com pulso venoso positivo, respiração abdominal, ligeira perda de equilíbrio, por vezes cambaleavam, deitavam e apoiavam a cabeça no flanco. Na fase dramática, todos os animais caíam em decúbito lateral, esticavam os membros, faziam movimentos de pedalagem, apresentavam opistótono, nistagmo, mugidos e morriam. O período da fase dramática durou entre 2 e 14 minutos. À necropsia verificaram-se aurículas, jugulares, ázigos e pulmonares moderadamente ingurgitadas. Observaram-se ainda leve a moderado edema da subserosa nos locais de fixação da vesícula biliar no fígado, além de leve edema em torno do intestino delgado (duodeno) em contato com pâncreas. O exame histopatológico revelou, em todos os animais, leve a acentuada DHV das células epiteliais dos túbulos uriníferos contorcidos distais associada à cariopícnose nuclear. Vacuolização e necrose de coagulação individual ou de grupos de hepatócitos e leve congestão hepática secundários à estase venosa também foram observados. DHV tem sido observada em casos de envenenamento por outras substâncias, porém esta não está restrita aos túbulos distais e não se observa cariopícnose nuclear. Dessa forma, esse estudo demonstra que a DHV que ocorre no rim de bovinos é característica do envenenamento por MF e, por analogia, essa substância pode ser considerada como um dos fatores importantes, senão o mais significativo, implicado no óbito dos animais que ingerem plantas que causam “morte súbita” no Brasil. Comprova-se, pela primeira vez, que o MF induz é a causa da DHV dos túbulos uriníferos contorcidos distais, o que indica que estudos que envolvam metabolização de MF por bactérias ruminais teriam grande aplicabilidade econômica, uma vez que pelo menos 600.000 bovinos morrem anualmente intoxicados por plantas do grupo das que causam “morte súbita” no Brasil.

Palavras-chave: monofluoroacetato de sódio, patologia, bovino.

ABSTRACT

NOGUEIRA, Vivian de Assunção. **Experimental poisoning by sodium monofluoroacetate in cattle: clinical and pathological aspects.** 2009. 85p. Thesis (Doctor Science in Veterinary Science, Animal Health) Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2009.

Sodium monofluoroacetate (MF) was identified, by chromatography, in three of the 12 plants that cause “sudden death” in cattle in Brazil. Among these, *Palicourea marcgravii* is the most important due to its high toxicity (0.6g/kg), wide distribution, good palatability and cumulative effect. In 1959, Döbereiner & Tokarnia detected in the kidney of cattle poisoned by that plant, hydropic-vacuolar degeneration (HVD) of the distal convoluted uriniferous tubules, a lesion they considered typical for the poisoning. MF inhibits the citrate aconitase enzyme, resulting in blockage of the Krebs Cycle and the production of ATP. The objective of this study was to verify if the ingestion of MF causes the same lesions in the kidney of cattle poisoned by the plants which cause “sudden death”. This would prove that this substance is responsible for the deaths of animals which ingest these plants. Six cows received orally 0.5 and 1 mg/kg of MF (Sigma Aldrich Co) diluted in 50 ml of distilled water. Clinically the animals presented palpitation, replete jugular vein with positive pulse, abdominal breathing, slight balance loss with sometimes swaying gait, the animals laid down and placed the head on their flank. In the “dramatic phase”, all the animals fell into lateral decubitus, stretched out the legs, made peddling movements, presented opisthotonus, nistagmus, and died. The dramatic phase lasted from 3 to 14 minutes. At postmortem examination, the heart auricles, jugulars and pulmonary veins were moderately ingurgitated. Slight to moderate edema of the subserosa was seen in places of fixation of the gall bladder to the liver, besides slight edema around the duodenum in contact with the pancreas. Histopathology revealed HVD of the epithelial cells of the distal convoluted uriniferous tubules associated with nuclear picnosis in all cows. Coagulation necrosis of individual or groups of hepatocytes and slight hepatic congestion secondary to the venous stasis were also observed. Hydropic-vacuolar degeneration has been observed in cases of poisoning by many substances, which cause acute tubular nephrosis, however not restricted to the distal renal tubules and without nuclear picnosis. This study demonstrates that this peculiar kind of HVD in the kidney can be caused by MF and, in analogy, the compound should be considered responsible for the death of cattle that ingest toxic plants which cause “sudden death” in Brazil. For the first time it has now been proved that MF causes HVD of the distal convoluted uriniferous tubules, what indicates that studies of possible degradation of MF by rumen bacteria could have economic importance, as there die annually at least 600.000 cattle by “sudden death” causing toxic plants.

Key words: sodium monofluoroacetate, pathology, cattle.

ÍNDICE DE FIGURAS

	PÁGINA
Figura 1	Estrutura química do monofluoroacetato de sódio. 4
Figura 2	Ação do monofluoroacetato de sódio no ciclo de Krebs. 5
Figura 3	Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Jugular repleta (seta). Bovino 1262 (0,5 mg/kg) uma hora antes do óbito. 31
Figura 4	Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Veias da face moderadamente ingurgitadas (seta). Bovino 1307 (1,0 mg/kg) três horas antes do óbito. 31
Figura 5	Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Bovino 1190 (0,5 mg/kg) em decúbito esternal (vinte e seis minutos antes do óbito). 32
Figura 6	Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Bovino 1262 (0,5 mg/kg) em decúbito lateral na “fase dramática”. 32
Figura 7	Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Veias cava cranial (C), ázigos direita (A), costo cervical (CC) e subclávia direita (S) repletas no bovino 1358 (1,0 mg/kg). 33
Figura 8	Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Bovino 1358 (1,0 mg/kg) com aurícula (AU) e veias cava caudal (CL) e cranial (C), ázigos direita (A), costo cervical (CC) e subclávia direita (S) repletas. 34
Figura 9	Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Bovino 1358 (1,0 mg/kg) com acentuado edema pulmonar caracterizado por espuma na traquéia e brônquios (seta). 34
Figura 10	Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Bovino 1358 (1,0 mg/kg) com marcado edema na inserção da vesícula biliar no fígado (seta). 35
Figura 11	Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos uriníferos contorcidos distais. No detalhe, núcleos picnóticos (seta) e sem alteração (cabeça da seta). Rim do bovino 1190 (0,5 mg/kg). Obj. 25. 36

Figura 12	Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos uriníferos contorcidos distais associada à cariopcnose nuclear (seta). Rim do bovino 1215 (0,5 mg/kg). Obj. 25.	36
Figura 13	Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos uriníferos contorcidos distais. No detalhe, cariopcnose nuclear (seta) e vacuolização citoplasmática (cabeça da seta). Rim do bovino 1327 (1,0 mg/kg). Obj. 25.	37
Figura 14	Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos uriníferos contorcidos distais associada à cariopcnose nuclear em túbulos retos (seta) e distais (cabeça da seta). Rim do bovino 1327 (1,0 mg/kg). Obj. 25.	37
Figura 15	Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos uriníferos contorcidos distais associada à cariopcnose nuclear em túbulos retos. Rim do bovino 1327 (1,0 mg/kg). Obj. 25.	38
Figura 16	Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos uriníferos contorcidos distais - lesão incipiente (seta) e filtrado em forma de glóbulos (cabeça da seta). Rim do bovino 1190 (0,5 mg/kg). Obj. 40.	38
Figura 17	Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos uriníferos contorcidos distais associada à cariopcnose nuclear (seta - lesão incipiente e cabeça da seta- lesão mais avançada caracterizada por marcada cariopcnose nuclear). Rim do bovino 1190 (0,5 mg/kg). Obj. 40.	39
Figura 18	Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos uriníferos contorcidos distais. Lesão incipiente (seta) e lesão mais avançada caracterizada por núcleos picnóticos (cabeça da seta). Rim do bovino 1190 (0,5 mg/kg). Maior aumento. Obj. 25.	39
Figura 19	Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Edema do espaço de Disse (seta), tumefação de hepatócitos com glóbulos eosinofílicos no citoplasma (cabeça da seta). Fígado do bovino 1307 (1,0 mg/kg). Obj. 40.	40

Figura 20	Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Vacuolização (seta) e necrose coagulativa focal de hepatócitos (cabeça da seta). Fígado do bovino 1307 (1,0 mg/kg). Obj. 25.	40
Figura 21	Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Tumefação, vacuolização (seta) e necrose de coagulação individual (cabeça da seta) de hepatócitos. Fígado do bovino 1307 (1,0 mg/kg). Obj. 40	41
Figura 22	Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Necrose coagulativa incipiente aleatória de hepatócitos (área delimitada). Fígado do bovino 1307 (1,0 mg/kg). Obj. 25.	41

ÍNDICE DE TABELAS

		Página
Tabela 1	Outras substâncias isoladas de <i>Palicourea marcgravii</i>	17
Tabela 2	Intoxicação experimental com plantas tóxicas brasileiras que causam "morte súbita" em bovinos	21
Tabela 3	Sintomatologia causada por pesticidas considerados diagnósticos diferenciais da intoxicação por MF	27
Tabela 4	Delineamento experimental em bovinos que receberam monofluoroacetato de sódio	29
Tabela 5	Resultados dos experimentos com monofluoroacetato de sódio em bovinos	42
Tabela 6	Achados histopatológicos observados no fígado de bovinos intoxicados por monofluoroacetato de sódio	44
Tabela 7	Achados histopatológicos observados no rim de bovinos intoxicados por monofluoroacetato de sódio	45

LISTA DE ABREVIACOES

ASTM	American Society for Testing and Materials
ATP	Adenosina trifosfato
CaCl₂	Cloreto de cálcio
CG	Cromatografia gasosa
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
DCA	Dicloroanilina
DCC	Diclorohexilcarbodiimida
DHV	Degenerao hidrópico-vacuolar
EM	Espectrometria de massa
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
MF	Monofluoroacetato de sódio
SAP	Número de registro no Setor de Anatomia Patológica
SNC	Sistema nervoso central
VO	Via oral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	2
2.1 Aspectos históricos	2
2.2 Caracterização e Técnicas para Detecção do MF	3
2.3 Modo de Ação do MF	4
2.4 Toxicidade do MF	6
2.5 Riscos do Consumo da Carne	9
2.6 Quadro Clínico-patológico na Intoxicação por MF	7
2.6.1 Herbívoros	7
2.6.2 Onívoros	8
2.6.3 Carnívoros	8
2.6.4 Roedores	9
2.6.5 Répteis e anfíbios	10
2.6.6 Aves	10
2.7 Intoxicação por MF em Humanos	10
2.8 Diagnóstico da Intoxicação por MF	11
2.9 Tratamento da Intoxicação por MF	12
2.10 Plantas cujo MF já foi Identificado Cromatograficamente	14
2.10.1 <i>Palicourea marcgravii</i>	14
2.10.2 <i>Arrabidaea bilabiata</i>	17
2.10.3 <i>Mascagnia rígida</i>	19
2.11 Diagnóstico Diferencial da Intoxicação por MF em Bovinos	23
2.11.1 "Falling disease"	23
2.11.2 Deficiência de Selênio/vitamina E	23
2.11.3 Intoxicação por carbamato, organofosforado, organoclorado e estricnina	23
2.11.4 Plantas cianogênicas	24
2.11.5 <i>Ricinus communis</i> L. (folhas e pericarpo)	26
2.11.6 Plantas que causam "morte súbita"	26
3 MATERIAL E MÉTODOS	28
3.1 Animais e Instalações	28
3.2 Delineamento experimental	28
3.3 Estudos Anátomo-histopatológicos	28

4 RESULTADOS	30
4.1 Dose administrada, Início dos Sintomas e Evolução Clínica	30
4.2 Quadro Clínico Geral	30
4.3 Achados de Necropsia	33
4.4 Achados Histopatológicos	35
5 DISCUSSÃO	46
6 CONCLUSÃO	50
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51

1 INTRODUÇÃO

No Brasil as numerosas plantas capazes de induzir a chamada “morte súbita” em bovinos são responsáveis por pelo menos metade das mortes causadas por plantas tóxicas nessa espécie no país. Essas mortes repentinas em geral se manifestam sem sinais clínicos prévios e há ausência de achados macroscópicos significativos. Ao exame histopatológico, todas as plantas desse grupo determinam o aparecimento de uma lesão muito típica, denominada “degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos uriníferos contorcidos distais” (DHV) associada à cariopcnose nuclear. Em três plantas desse grupo (*Palicourea marcgravii*, *Arrabidaea bilabiata* e *Mascagnia rigida*) demonstrou-se, pelo menos cromatograficamente, a presença de ácido monofluoroacético (MF), contudo, não foi demonstrado se o ácido é ou não responsável pelas mortes dos animais, nem se o mesmo é capaz de induzir as referidas lesões renais. Alguns autores acreditam que outras substâncias que não o MF podem ser importantes na gênese e no desfecho desses casos de “morte súbita”.

Dessa forma, pretende-se verificar se a ingestão de MF induz as mesmas lesões observadas no rim de bovinos intoxicados pelas plantas que causam “morte súbita”, o que comprovaria indiretamente que essa substância é responsável, ou pelo menos um dos fatores determinantes do óbito dos animais que ingeriram essas plantas. Essa comprovação abriria boas possibilidades de estabelecerem-se medidas profiláticas, uma vez que, na Austrália, verificou-se que bactérias ruminais podem ser modificadas geneticamente para desdobrar o MF e torná-lo inócuo (GREGG et al., 1998).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Aspectos Históricos

O MF foi sintetizado pela primeira vez na Bélgica em 1896 (CHENOWETH, 1949; ATZERT, 1971) e patenteado em 1927 como um preventivo contra traças (SAYAMA; BRUNETTI, 1952). A toxicidade dessa substância foi observada pela primeira vez na Alemanha em 1934 (ATZERT, 1971). No final dos anos 30 e início dos anos 40, cientistas poloneses estudaram as propriedades tóxicas dos compostos de fluoroacetato, especialmente o ácido fluoroacético de metil éster (CHENOWETH, 1949). Em 1944, o monofluoroacetato de potássio (CH_2FCOOK) foi isolado de *Dichapetalum cymosum*, na África do Sul, e foi o primeiro fluoreto encontrado naturalmente. Essa planta, conhecida popularmente como Gifblaar, causou grande mortalidade em animais de produção (MARAIS, 1944; CHENOWETH, 1949; VICKERY; VICKERY, 1973) e foi reconhecida pelos europeus como tóxica em meados de 1890 (PEACOCK, 1964). Além do Gifblaar, os compostos que contêm fluoroacetato também têm sido isolados ou identificados por cromatografia de plantas venenosas na Austrália (*Oxylobium spp.*, *Acacia georginae* e *Gastrolobium spp.*) e no Brasil (*Palicourea marcgravii*, *Arrabidaea bilabiata*) (OELRICHS; McEWAN, 1962; McEWAN, 1964; OLIVEIRA, 1963; APLIN, 1968; EVERIST, 1974; KREBS et al., 1994) e possivelmente *Mascagnia rigida* (CUNHA et al., 2006). *Dichapetalum toxicarium*, planta Africana popularmente chamada de “veneno de rato” e reconhecida por conter um composto posteriormente identificado como fluoroacetato, letal para ratos, animais de produção e humanos, foi utilizada pelos nativos da África durante o século XVIII para envenenar as fontes de água de tribos inimigas (EISLER, 1995).

Durante a Segunda Guerra Mundial (1939-1945), devido à falta de rodenticidas como tálho e estriçnina, iniciaram-se testes para químicos alternativos (EISLER, 1995). Em junho de 1944, o Departamento de Pesquisa Científica e Desenvolvimento dos Estados Unidos forneceu o MF e outros produtos químicos ao Centro de Pesquisa de Animais Selvagens para serem testados como rodenticidas. O Centro de Pesquisa deu ao MF o número 1080, que subseqüentemente foi adotado como nome popular. Amostras de 1080 também foram enviadas ao Centro de Pesquisa de Animais Selvagens de Denver, EUA, para testes adicionais em outras espécies. Os resultados comprovaram o valor do 1080 como controlador eficiente de predadores de animais de produção (ATZERT, 1971). Ainda durante a Segunda Guerra, o MF protegeu tropas aliadas no Pacífico contra portadores do tifo, doença cujos vetores são roedores (PEACOCK, 1964). Nos EUA, o 1080 foi utilizado pela primeira vez em 1945 para controle de roedores e, mais tarde, coiotes (*Canis latrans*) e coelhos (*Lepus spp.*; *Sylvilagus spp.*) (HORNSHAW et al., 1986; AULERICH et al., 1987). Entre 1946 e 1949, doze pessoas morreram acidentalmente nos Estados Unidos intoxicados pelo 1080 quando este foi utilizado como rodenticida. Neste mesmo período uma criança adoeceu após comer carne cozida de um esquilo envenenado com MF, mas depois se recuperou (EPA, 1976). Desde 1955, essa substância tem sido usada especialmente na Austrália e Nova Zelândia, para controlar coelhos europeus (*Oryctolagus cuniculus*), dingos (*Canis familiaris dingo*), porcos ferozes (*Sus scrofa*), marsupiais australianos (*Trichosurus vulpecula*) e várias espécies de canguru (McILRO Y, 1981, 1982, 1984; TWIGG; KING, 1991). Nos EUA, a utilização do 1080 foi proibida em 1972 devido, em parte, às mortes de animais não-alvos (BALCOMB et al., 1983). Atualmente, o uso do 1080 nos EUA está restrito à proteção de animais de produção como ovinos e caprinos contra predadores como coiotes (PALMATEER, 1989,1990). No Brasil,

sua fabricação, comercialização e uso foram proibidos pelo Ministério da Saúde em 1982 (ADESP, 2007).

Em Medicina Veterinária, segundo Aptekman et al. (2003), os cães e gatos são as principais espécies intoxicadas pelo MF, seja em situações acidentais ou criminosas, e os atendimentos clínicos destes animais com a suspeita de intoxicação por esse agente são freqüentes. Por outro lado, durante o período de 1999 a 2003, o MF foi responsável por apenas 1,6% das mortes em cães causadas por agentes tóxicos no Hospital Veterinário da FMVZ-Unesp, em Botucatu, SP (XAVIER et al., 2002).

Em 2004, 73 animais morreram envenenados pelo MF no Zoológico de São Paulo. Havia três chipanzés, três antas, cinco dromedários, um elefante, um bisão, um orangotango, um macaco-de-cheiro, dois tamanduás, um sagüi-preto-de-mão-amarela, dois macacos caiarara, dez micos-leões-dourados e 43 porcos-espinhos (ORTIS, 2005).

2.2 Caracterização e Técnicas para Detecção do MF

O MF também é conhecido como fluoroacetato de sódio, ácido monofluoroacético, ácido fluoroacético, veneno de Gifblaar e 1080 (CLARKE, 1991). É uma substância solúvel em água, mas insolúvel em solventes orgânicos, insípida e extremamente tóxica para muitas espécies animais (OMARA; SISODIA, 1990). Tem como fórmula molecular $\text{NaFC}_2\text{H}_3\text{O}_2$ (Figura 1) e massa molecular 100g/mol (MCTAGGART, 1970; EASON, 2002; O'HAGAN, 2004). Algumas soluções aquosas de MF retêm suas propriedades rodenticidas por pelo menos 12 meses, mas outras perdem pelo menos 54% da sua toxicidade após 24 horas. O composto 1080 é instável a mais de 110° C e se decompõe a mais de 200° C (EISLER, 1995).

Na água, traços de MF (0,6 mg/L) são detectados através de cromatografia gasosa (CG) por captura de elétrons. Pesquisas recentes tornaram possível quantificar o 1080 em soluções com baixas concentrações (0,2 mg/L) (KIMBALL; MISHALANIE, 1993). Em tecidos, vários métodos têm sido utilizados para identificar o MF, incluindo colorimetria, eletrodos de íon fluoreto, cromatografia de gás-líquido e cromatografia de alta pressão; entretanto esses métodos envolvem processos lentos de extração e possuem baixa seletividade. A técnica de CG foi desenvolvida e usada com sucesso para determinar os níveis de MF em órgãos de corvo de riacho (*Gymnorhina tibicen*) (ALLENDER, 1990). Um novo método para determinação do MF em amostras biológicas requer o isolamento do fluoroacetato e seu sal de potássio por cromatografia de troca iônica e conversão a seu éster dodecil (BURKE et al., 1989). O limite de detecção para o MF em tecidos é 15 mg/kg pelo procedimento de CG capilar com detecção de foto-ionização e 100 mg/kg através do processo de ionização de chamas. O limite de detecção com esses procedimentos é menos sensível do que CG/EM, entretanto não é utilizado com freqüência em laboratórios de diagnóstico veterinário (HOOGENBOOM; RAMMELL, 1987).

Um procedimento analítico rápido, econômico e exato foi desenvolvido para quantificar o MF em amostras de soro sanguíneo de gatos. O método consiste em cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) com detector de condutividade onde é feita a extração líquido-líquido. A análise individual das amostras é efetuada com uma coluna de troca iônica, composta de solução aquosa de ácido acético e metanosulfônico (ZEFERINO et al., 2005).

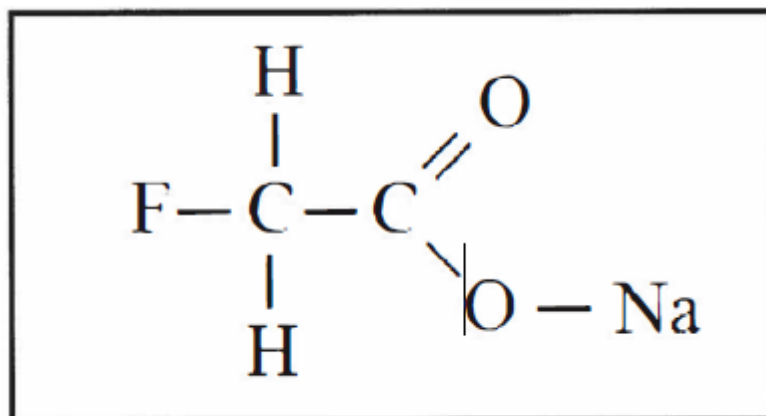


Figura 1. Estrutura química do mono fluoroacetato de sódio

2.3 Modo de Ação do MF

O modo de ação do MF baseia-se na formação do fluorocitrato, seu metabólito ativo, formado no organismo por meio da denominada “síntese letal”. O fluoroacetato se liga à acetil coenzima A (CoA) para formar fluoroacetil CoA, que substitui o acetil CoA no ciclo de Krebs e reage com citrato sintase para produzir fluorocitrato. Este composto bloqueia competitivamente a aconitase o que impede a formação das coenzimas NADH e FADH₂, não havendo, desta forma, transferência de elétrons para a cadeia respiratória e formação de ATP a partir de ADP. Com a queda na produção de ATP, processos metabólicos dependentes de energia são bloqueados. Adicionalmente não há conversão do citrato em isocitrato (Figura 2), e observa-se um acúmulo de citrato em vários tecidos. (GUIMARÃES, 1934; BARNES; GILBERT, 1960; CASCON; MORS, 1962; GAGNIN; MARAVALHAS, 1969; GÓRNIK et al., 1986; CLARKE, 1991). O bloqueio do ciclo de Krebs na intoxicação pelo MF provoca uma importante redução do metabolismo da energia oxidativa e também uma diminuição na oxidação do acetato e da síntese hepática de acetoacetato. A utilização de acetoacetato nos tecidos é inibida e há acúmulo de ceto-substâncias no sangue, que são excretadas pela urina. Verifica-se também a diminuição no uso do piruvato na incorporação de CO₂ nos ácidos orgânicos (NOVÁK et al., 1972). Adicionalmente há hipocalcemia, uma vez que o citrato, em concentrações elevadas no organismo, exerce um efeito quelante sobre o cálcio (OMARA, SISODIA, 1990; EASON, 2002; COLLICCHIO-ZUANAZE et al., 2006). Outras enzimas secundariamente afetadas são piruvato desidrogenase, piruvato quinase, succinato desidrogenase (MEHLMAN, 1967), fosfofrutoquinase (GODO Y; CARMEN, 1974) e citrato ATPase (ROKITA, WALSH, 1983).

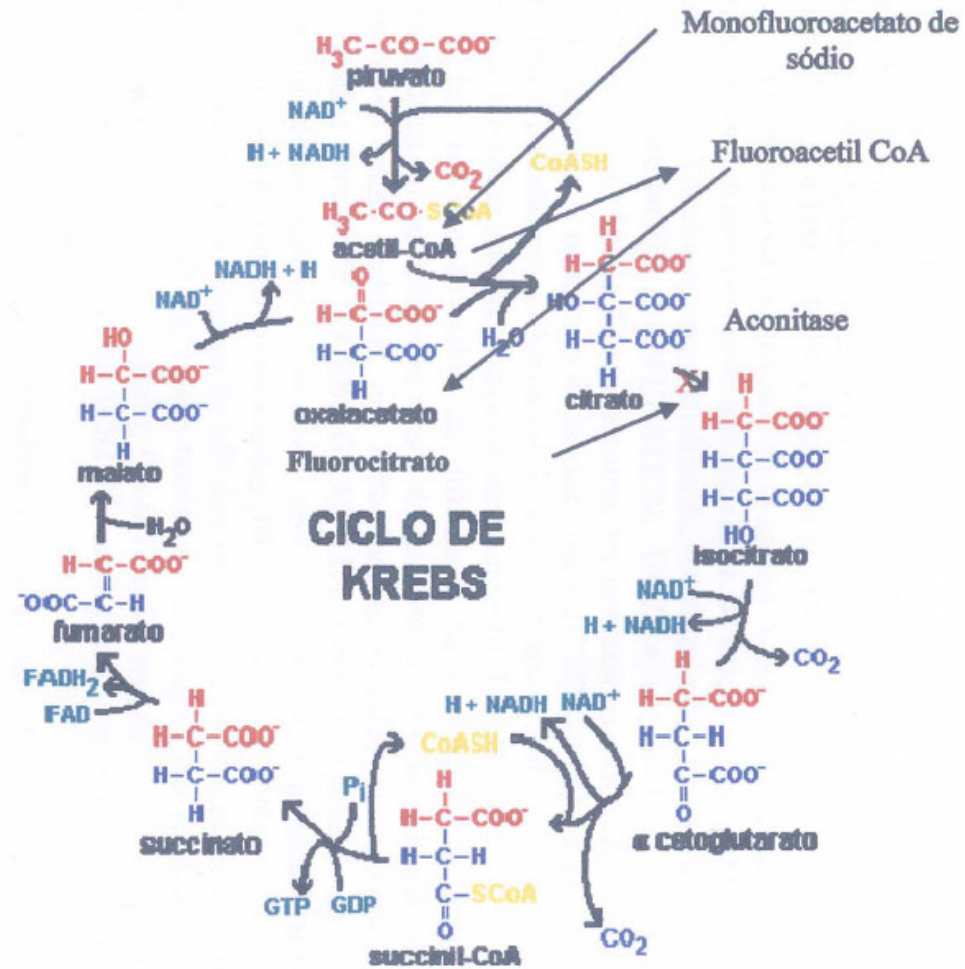


Figura 2. Ação do monofluoroacetato de sódio no ciclo de Krebs. Adaptado de (CASCON; MORS, 1962; GUIMARÃES, 1934).

“Síntese letal” - Tal termo foi atribuído à conversão de um composto não tóxico a outro extremamente tóxico, em contraste à comum “síntese protetora” bem conhecida pelos bioquímicos, onde moléculas estranhas ao organismo são convertidas em compostos de menor toxicidade (PETERS, 1952).

2.4 Toxicidade do MF

O uso do MF é limitado por lei em alguns países e seu uso é permitido somente aos aplicadores licenciados que seguem normas técnicas como as da ASTM (American Society for Testing and Materials) ou órgãos governamentais relacionados à saúde pública (PALERMO-NETO; MORAES-MOREAU, 1995). De fato, a sua toxidez e sua degradação, além do perigo que oferecem diretamente, afetam secundariamente a cadeia alimentar. Intoxicações secundárias à ingestão de carcaças contaminadas e de resíduos tóxicos presentes no vômito de animais intoxicados pelo MF já foram descritas (HEYWARD; NORBURY, 1998; GOONERATNE et al., 1995; EASON, 2002). Cães, coiotes e suínos morreram ao ingerir roedores intoxicados pelo 1080 (CASPER et al., 1985).

O período entre a ingestão do MF e o aparecimento dos sintomas em mamíferos varia de 30 minutos a 3 horas. Animais que recebem doses subletais do veneno mostram sinais de intoxicação, metabolizam e excretam a substância dentro de um a quatro dias (EGEHEZE; OEHME, 1979; EASON et al., 1997).

O bloqueio da enzima aconitase após a “síntese letal” com conseqüente acúmulo de citrato no organismo promove ação quelante do cálcio sérico (OMARA; SISODIA, 1990). Em ratos intoxicados experimentalmente, o acúmulo de citrato é mais pronunciado nos rins e fígado (SPENCER; LOWENSTEIN, 1967) e em coelhos, no miocárdio e cérebro (HUANG et al., 1980). Em concentrações normais, o citrato age como um precursor da acetil-coenzima A na síntese de ácidos graxos (GROLLMAN et al., 1961). O fluorocitrato também é metabólito cardiotoxico do quimioterápico 5-fluorouracil e já foi detectado na urina de humanos tratados com esse medicamento (FOLB, 1984).

Em um estudo sobre as diferenças na toxicidade do monofluoroacetato nas mitocôndrias do coração, dos rins e do cérebro, a taxa de oxidação de alguns substratos mostrou-se muito reduzida em mitocôndrias isoladas nos diversos tecidos de ratos intoxicados com o MF (CORSI; GRANATA, 1967). Em coração de sapo, o fluorocitrato produziu efeito inotrópico positivo, sem aumentar a frequência cardíaca. Observou-se ainda acúmulo de citrato no miocárdio (BURANDE et al., 1983).

As doses orais tóxicas do MF descritas nas diferentes espécies são: 0,096-0,2 mg/kg em caninos, 0,15-0,62 mg/kg em bovinos, 0,2-7 mg/kg em roedores, 0,25-0,5 mg/kg em ovinos, 0,3-0,4 mg/kg em suínos, 0,3-0,5 mg/kg nos felinos, 0,3-0,7 mg/kg em caprinos, 0,5-2 mg/kg em humanos, 0,5-1,75 mg/kg em eqüinos e 10-30 mg/kg em aves (HUMPHREYS, 1988).

A sensibilidade da membrana celular ao MF é bastante variável (BUFFA; PASQUALLI-RONCHETTI, 1977), o que de certa forma influencia na toxicidade da substância para as diferentes espécies animais. Nos mamíferos jovens e nas fêmeas mamíferas aquáticas em cio, embora os sinais clínicos sejam semelhantes, há variação no período de latência, frequência e duração dos sinais clínicos, o que os torna mais resistentes que as demais espécies (McILROY, 1981). “Racoons” (*Procyon lotor*) são mais sensíveis à intoxicação por MF em temperaturas elevadas (23 a 37°C) do que em temperaturas baixas (13 a 23°C). Isso ocorre porque a temperatura ambiente altera o metabolismo individual e a sensibilidade ao MF (EASTLAND; BEASOM, 1986). O MF também tem influência direta sobre o sistema efetor da termorregulação. A ação do fluorocitrato no bloqueio seletivo do ciclo de Krebs provoca, secundariamente, uma diminuição na produção de calor e do metabolismo aeróbico com conseqüente hipotermia (MISUSTOVÁ et al., 1969).

A intoxicação por MF em gatos adultos causa efeitos inibitórios dos neurônios no córtex motor e aumento da concentração de amônia no SNC. Porém, o efeito tóxico, neste

caso, ocorre por ação direta do MF no córtex cerebral, uma vez que a inativação prévia da saída de íons cloro nos neurônios motores causa inibição cortical pós-sináptica da geração do potencial de ação (RAABE, 1981). Neste caso as convulsões induzidas pela hipoglicemia insulínica devem ser diferenciadas daquelas provocadas pelo MF. A primeira reduz a concentração de glicose para o cérebro, por reduzir a glicemia e conseqüentemente reduz todas as formas de oxidação da glicose. Já na intoxicação pelo MF, ocorre o bloqueio do ciclo de Krebs e as convulsões ocorrem pela diminuição do suprimento energético cerebral (MARRAZZI; HOLLIDAY, 1981).

2.5 Riscos do Consumo da Carne

O risco do consumo de carnes ovina e caprina provenientes de áreas que utilizam o MF para o controle de predadores domésticos e também a possibilidade de intoxicação secundária no homem foram avaliados através da presença de resíduos da substância no sangue, músculo, fígado e rins. A meia-vida plasmática do MF foi de 10,8 horas em ovinos e 5,4 horas nos caprinos e as concentrações nos demais órgãos foram inferiores às do plasma e persistiram em doses baixas por até 96 horas. Apesar disso, é pouco provável a intoxicação de humanos, secundária ao consumo da carne destes animais (EASON et al., 1994).

A concentração de MF nos músculos esqueléticos, rins e fígado de coelhos foi significativamente menor do que no plasma. Esta concentração e a retenção do MF nos tecidos diminuem substancialmente com o tempo após a putrefação das carcaças. A intoxicação secundária de cães seria possível devido à sua extrema sensibilidade ao tóxico, mas pouco provável em aves, que são mais resistentes (GOONERATNE et al., 1995).

2.6 Quadro Clínico-Patológico na Intoxicação por MF em animais

O sistema de classificação proposto por Chenoweth & Gilman em 1946 baseia-se numa série de experimentos realizados por esses autores, que concluíram que a causa da morte e os sinais clínicos variam em função da espécie animal acometida. As quatro categorias propostas foram: classe I, onde os efeitos principais do MF ocorrem no coração, classe II, tanto o coração como o sistema nervoso estão envolvidos, classe III, o efeito ocorre predominantemente no sistema nervoso e classe IV, em que há uma resposta atípica, caracterizada por bradicardia e respiração superficial (SHERLEY, 2004).

2.6.1 Herbívoros

Coelhos e eqüinos morrem devido à fibrilação ventricular e por isso estão agrupados na classe I, onde estão incluídos animais cujo efeito primário do fluoroacetato se faz no coração. Clinicamente, os coelhos apresentam distúrbios locomotores, convulsões tônico-clônicas, fraqueza muscular, ataxia, hipersensibilidade a barulho, letargia e depressão (CHENOWETH; GILMAN, 1946; McILROY, 1982). Adicionalmente verificam-se alterações de comportamento, hipotermia, diminuição da frequência cardíaca, fibrilação ventricular e óbito geralmente após episódio convulsivo. As convulsões e a fibrilação ventricular iniciam-se, geralmente, após uma estimulação externa ou na contenção dos animais, o que sugeriu que o aumento na liberação de catecolaminas durante a intoxicação poderia exercer fator desencadeador das alterações cardíacas nestes animais (HUANG et al., 1980).

Eqüinos podem apresentar fibrilação ventricular, fraqueza, taquipnéia, hipotermia e pulso acelerado (CHENOWETH; GILMAN, 1946; QUIN; CLARK, 1947). A intoxicação, em ruminantes, ocorre principalmente pela ingestão de plantas tóxicas que contêm como princípio ativo o monofluoroacetato de sódio e a manifestação clínica comum é a “morte súbita” (KEMMERLING, 1996; TOKARNIA et al., 2002). A espécie bovina é comumente acometida ao ingerir plantas tóxicas como *P. marcgravii*, *A. bilabiata* e *M. rigida*, cujo MF foi detectado cromatograficamente (KREBS et al., 1994; TOKARNIA et al., 2000; CUNHA et al., 2006). Outros estudos demonstraram que bovinos intoxicados experimentalmente com MF manifestam espasmos, letargia, colapso, micções freqüentes e morrem (ROBISON, 1970). Em ovinos, o MF tem efeito acumulativo em doses subletais e pode causar a morte destes animais em intoxicações crônicas (ANNISON et al., 1960, SCHULTZ et al., 1982). Ao exame clínico, observam-se ansiedade, hiperatividade, ranger dos dentes, alteração comportamental (afastam-se do rebanho), diminuição do movimento ruminai, incontinência urinária, fraqueza, espasmos, convulsões, hipersensibilidade, paralisia parcial e pulso fraco. Os principais achados de necropsia nesta espécie são: congestão, edema pulmonar, hidropericárdio, hemorragias no epicárdio e endocárdio e palidez miocárdica; o exame histopatológico revelou degeneração e necrose miocárdica multifocal (SCHULTZ et al., 1982).

A intoxicação experimental por MF em alguns herbívoros Australianos marsupiais, como *Trichosurus vulpecula*, resulta em sintomatologia nervosa caracterizada por hipersensibilidade e convulsões, além de respiração ruidosa, vocalizações ou espasmos associados à ejaculação. Outros marsupiais herbívoros apresentam fraqueza, letargia, dificuldade respiratória e ataxia (McILROY, 1982).

2.6.2 Onívoros

Poucos mamíferos onívoros têm sido intoxicados experimentalmente com MF. O porco doméstico (*Sus scrofa*) e o macaco Rhesus (*Macaca mulatta*) apresentam sintomas cardíacos e neurológicos e estão incluídos na classe II. Alguns animais morrem de falência respiratória e outros de fibrilação ventricular. Em porcos, observam-se tremores, excitabilidade, vômito, letargia, dificuldade de locomoção, convulsões miotônicas, depressão respiratória e fibrilação ventricular, seguida por uma convulsão que tem origem no sistema nervoso central. Clinicamente, o macaco Rhesus apresenta vômito, dilatação das pupilas, espasmos de músculos faciais, movimentos desordenados com a cabeça, nistagmo, sialorréia, defecação freqüente, convulsões tônicas e eventualmente fibrilação ventricular (CHENOWETH; GILMAN, 1946; FOSS, 1948, McILROY, 1982).

Em ratos da família Peramelidae e gambás (*Mephitis mephitis*) observam-se alterações cardíacas e neurológicas. Os principais sinais clínicos são depressão, tremores, hipersensibilidade, convulsões (McILROY, 1984). Gambás apresentaram convulsões precedidas de perda do controle muscular voluntário e vocalização (EASTLAND; BEASOM, 1986).

2.6.3 Carnívoros

Gatos intoxicados por MF são agrupados na classe II e podem apresentar vômitos, sialorréia, respiração abdominal rápida, marcante hiperexcitabilidade à luz e a estímulos externos, vocalização, convulsões, diarreia, dor abdominal, taquipnéia, midríase bilateral,

hipotermia, hiperexcitabilidade, convulsões e midríase irresponsiva à luz (GAMMIE, 1980; COLLICCHIO-ZUANAZE et al., 2006). Os achados histopatológicos caracterizam-se por edema, congestão, hemorragia, necrose multifocal e infiltrado inflamatório neutrofílico no miocárdio, edema, hemorragia, congestão e discreta inflamação linfo-plasmocitária no pulmão, congestão, degeneração hidrópica, necrose multifocal e inflamação linfo-plasmocitária periportal hepáticas. Nos rins observaram-se discretas áreas de hemorragia, congestão, degeneração tubular, necrose tubular multifocal, necrose glomerular e degeneração hialina; no encéfalo havia edema das substâncias branca e cinzenta, congestão, gliose, satelitose com neuronofagia e cromatólise central. No baço observou-se retração esplênica com diminuição da polpa vermelha (COLLICCHIO-ZUANAZE, 2002; COLLICCHIO-ZUANAZE, 2006). Os cães exibem predominantemente sintomatologia neurológica e estão incluídos na Classe III (CHENOWETH; GILMAN, 1946). Ao exame clínico observam-se hiperexcitabilidade, vocalização excessiva, sialorréia, espasmos dos músculos faciais, nistagmo, convulsão tônica, movimento de pedalagem dos membros e morte (CHENOWETH; GILMAN, 1946; CHENOWETH; ST. JOHN, 1947). Outros autores descrevem ainda incontinência fecal e urinária, dilatação das pupilas e convulsões tônico-clônicas (FOSS, 1948). Sete cães intoxicados acidentalmente com o MF em uma propriedade na Austrália, que utilizou o tóxico para o controle de predadores domésticos, apresentaram palidez na mucosa no trato gastrointestinal. Os achados histopatológicos foram congestão e hemorragia dos rins e pâncreas e, no fígado, congestão e degeneração gordurosa (O'HAGAN, 2004). Em outro estudo, observou-se vacuolização cerebral em cães que receberam 0,03 mg/kg/dia de MF via oral durante três meses (YAMASHITA et al., 2004). De Paula (2000) avaliou as anormalidades clínicas e eletroencefalográficas (EEG) de 35 cães intoxicados por MF. Vocalização aguda, semblante de delírio, corridas desvairadas em linha reta foram os primeiros sinais comportamentais de intoxicação que culminaram em queda ao chão em decúbito lateral com opistótono e convulsão tônico-clônica. Hipertermia, taquicardia, taquipnéia e midríase foram observados nos primeiros momentos após a intoxicação. Os registros de EEG apresentaram dois tipos de manifestações: o primeiro associado à ocorrência de convulsões tônico-clônicas generalizadas seguidas de estado comatoso que se caracterizou pela ocorrência de surtos de potenciais espiculados de alta voltagem (complexos espícula onda lenta) mesclados a ondas hipersincrônicas polimórficas; segundo, surtos de curta duração com seqüência de potenciais de forma aproximadamente senoidal associados a crises de choro, uivos e locomoção em giros ou tentativas de se levantar. As características de EEG e comportamentais demonstraram a existência das crises pré-convulsivas nos cães intoxicados por MF, que induziu convulsões clínicas, com alterações no EEG.

Raposas podem exibir hiperatividade, movimentos de pedalagem dos membros posteriores, convulsões clônicas e espasmos tetânicos (MARKS et al., 2000).

Marsupiais carnívoros na Austrália intoxicados por MF apresentaram vômito, depressão, respiração superficial, tremores, hiperatividade, vocalizações incomuns, sialorréia, espasmos dos músculos faciais, nistagmo, ataxia, convulsões tetânicas, dilatação das pupilas, movimento de pedalagem dos membros e paralisia parcial (McILROY, 1982).

2.6.4 Roedores

O efeito do MF foi estudado em porquinho-da-índia (*Cavia porcellus*), hamster e ratos. Clinicamente os porquinhos-da-índia pertencem à classe III e apresentam sinais neurológicos caracterizados por convulsões contínuas e tremores musculares (CHENOWETH; GILMAN, 1946). Outros autores descreveram dificuldade respiratória, apreensão, hiperexcitabilidade e convulsões tônicas (FOSS, 1948). Hamsters e ratos foram

agrupados na classe IV, ou seja, animais que não apresentam sintomatologia específica e exibem fraqueza, extrema bradicardia, tremores, hiperexcitabilidade, posturas anormais, dor abdominal, espasmos dos músculos abdominais, micção freqüente, dilatação das pupilas, convulsões e morte (CHENOWETH; GILMAN, 1946).

Em ratos brancos (*Mus musculus*), os sinais clínicos observados são: letargia, hiperexcitação, espasmos tetânicos e dificuldade respiratória (FOSS, 1948). Cães da Pradaria (*Cynomys ludovicianus*) desenvolvem respiração acelerada e severas convulsões (HUGGHINS et al., 1988). Roedores nativos da Austrália podem assumir posições anormais, com hipotermia, ataxia, hipersensibilidade, convulsões tônicas com movimentos de pedalagem, ejaculação e paralisia parcial (McILROY, 1982).

2.6.5 Répteis e anfíbios

A intoxicação por MF em sapos causa principalmente sintomatologia neurológica, caracterizada por convulsões e paralisia (CHENOWETH; GILMAN, 1946). Répteis e anfíbios australianos nativos são relativamente tolerantes à intoxicação e clinicamente apresentam letargia, sialorréia, espasmos musculares e convulsões com movimentos de pedalagem (McILROY, 1984).

2.6.6 Aves

Alguns autores descrevem ausência de sintomatologia em galinhas (*Gallus gallus*) intoxicadas experimentalmente por MF (QUIN; CLARK, 1947), porém outros observaram convulsões e morte devido à fibrilação ventricular (CHENOWETH; GILMAN, 1946). Pássaros (*Sturnus vulgaris*) e demais aves nativas da Austrália apresentaram sintomatologia caracterizada por depressão, prostração, vômito, posturas anormais, vocalizações incomuns, tremores, sialorréia, hipersensibilidade, ataxia, perda de peso, convulsões com movimentos de pedalagem, convulsões tetânicas, opistótono e paralisia parcial (McILROY, 1984).

2.7 Intoxicação por MF em Humanos

A intoxicação por MF em humanos produz vômito, agitação, irritabilidade, dor epigástrica, dor de cabeça, náusea, dor muscular, convulsões epileptiformes, paralisia parcial, coma, depressão respiratória, além de falência cardíaca aguda e morte devido à fibrilação ventricular (McTAGGART, 1970; REIGART et al., 1975; CHUNG, 1984; CHI et al., 1996).

Trabes et al. (1983) relataram um caso de intoxicação aguda como tentativa de suicídio, em uma adolescente de 15 anos de idade. O acompanhamento com tomografia computadorizada demonstrou atrofia cerebral difusa, dilatação da cisterna basal, dos ventrículos laterais e do terceiro ventrículo. A paciente apresentou sinais agudos de náuseas, vômitos, dor abdominal, convulsões, coma e permaneceu com alterações neurológicas de disfunções cerebelares, distúrbios de memória e comportamento depressivo 18 meses após a intoxicação. Em outro caso, houve intoxicação subaguda em um homem, que veio a óbito devido à pneumonia aspirativa. À necropsia observaram-se congestão pulmonar, hepática e renal. O exame histopatológico evidenciou miocardite intersticial focal e congestão dos pulmões, fígado e rins (PETERS et al., 1981).

A avaliação eletrocardiográfica no homem mostra alterações inespecíficas do segmento ST e anormalidades na onda T. Adicionalmente verificam-se hipocalcemia e hipocalemia (PETERS et al., 1981; CHI et al., 1996,1999). Manifestações clínicas neurológicas como convulsões tônico-clônicas, hiperexcitabilidade e desorientação (PETERS et al., 1981, ROBINSON et al., 2002), além de insuficiência renal aguda oligúrica ou não-oligúrica (CHUNG, 1984) também já foram descritas.

2.8 Diagnóstico da Intoxicação por MF

O diagnóstico da intoxicação pelo MF é realizado pelo histórico de ingestão do tóxico, pelos achados clínicos e pela confirmação da presença da substância através do exame toxicológico. A sintomatologia da intoxicação muitas vezes é inespecífica e existem poucos estudos relacionados ao diagnóstico (CHI et al., 1996, 1999; O'HAGAN, 2004). Na intoxicação aguda pelo MF, o aparecimento dos sinais clínicos ocorre, em média, 30 minutos a duas horas após a ingestão da substância. As intoxicações subaguda e crônica podem ocorrer principalmente em ruminantes, sendo mais comum em ovelhas, através da ingestão de algumas espécies de plantas tóxicas (OLIVER et al., 1979).

O citrato sérico pode ser investigado como um indicador periférico da presença de compostos que inibem o seu metabolismo, como o MF. Em cães e ratos, o aumento dos níveis de citrato sérico está relacionado ao aparecimento e à gravidade dos sinais clínicos. Os níveis de cálcio sérico total são inversamente proporcionais aos níveis de citrato sérico, o que explica o efeito quelante do cálcio (BOSAKOWSKI; LEVIN, 1986). Egyed (1978) verificou que a elevação dos níveis de citrato nos tecidos pode indicar intoxicação por compostos organofluorados em humanos. Porém, na intoxicação por MF em ovelhas, os níveis de citrato no sangue ou tecidos não possuem valor diagnóstico definitivo (SCHULTZ et al., 1982).

O MF afeta diretamente o metabolismo dos carboidratos e altera a função cardíaca, por inibição da glicólise e diminuição do suprimento energético (WILLIAMSON, 1967). Adicionalmente verifica-se o aumento nos níveis de glicose e glicogênio séricos, assim como na concentração de amônia no SNC. A hiperglicemia pode ser um achado significativo na intoxicação por este composto (MARRAZZI; HOLLIDAY, 1981). Esta é decorrente do aumento dos níveis de cortisol endógeno, que tem seu metabolismo prejudicado pela diminuição dos níveis de ATP necessários para a metabolização da substância no fígado (BALLARD; HYDE, 1967).

O diagnóstico definitivo da intoxicação pelo MF pode ser realizado por meio da análise toxicológica para identificação da substância. Os métodos qualitativos são os mais comuns e foram desenvolvidos principalmente para detecção em iscas líquidas, amostras de solo, sangue, urina, tecidos e plantas tóxicas (SAKAI; MIYAHARA, 1981).

A técnica de cromatografia em camada delgada é utilizada para identificar o MF a partir de misturas extraídas de ácido fórmico e fluoreto de sódio para determinações fluorométricas em placas de celulose com a utilização do revelador Azul do Nilo a 0,4% (SAKAI; MIYAHARA, 1981, MCGARY et al., 1982).

A análise quantitativa pode ser realizada com técnicas de CG e CLAE (KRAMER, 1984; OZAWA; TSUKIOKA, 1989; ALLENDER, 1990; MINNAAR et al., 2000; DEMARCHI et al., 2001; SPORKERT et al., 2002; ZEFERINO et al., 2005). A CG foi desenvolvida a partir da determinação do MF como ácido livre em solventes aquosos (KIMBALL; MISFIALAINE, 1993). Foi descrito um método bastante sensível por eletroforese de zona capilar, para detecção do MF em iscas (FUYU et al., 1996).

A determinação do MF em tecidos biológicos e iscas por meio da CG com extração em acetona e água e derivatização com brometo de pentafluorobenzil, demonstrou ser uma

técnica de alta sensibilidade com baixos limites de detecção (ALLENDER, 1990). Casper et al. (1985) determinaram a quantificação do MF por CG com espectrometria de massa e derivatização do extrato das amostras biológicas também em pentafluorobenzil, e a extração foi realizada com a utilização de tungstato de sódio e acetato de etila.

O MF também pode ser identificado como ácido livre em solvente aquoso por CG com detector de massa seletivo utilizando colunas capilares de polietilenoglicol (KIMBALL; MISHALAINÉ, 1993). Em rins, fígado e estômago, a substância foi detectada com a utilização de éster benzil em CG. Ao comparar os métodos de detecção com benzilação ativada por pirólise de sal de amônio quaternário, concluiu-se que os limites foram menores na detecção por foto-ionização, quando comparados ao método de detecção por ionização em chama (HOOGENBOOM; RAMMELI” 1987).

Outro método descrito de análise do MF por CG com espectrometria de massa, consiste na microextração por meio de amostras acidificadas de carboxi-divinilbenzeno e derivatização com 1-pirenildiazometano, técnica que demonstrou alta sensibilidade com baixos limites de detecção (SPORKERT et al., 2002).

A CG também pode ser utilizada para determinar a concentração de MF em sangue de coelhos. A extração foi realizada com a utilização de colunas de alumina e a derivatização em acetato de etila, utilizando-se o diclorohexilcarbodiimida (DCC) como catalisador da reação e o 2,4 dicloroanilina (DCA) como agente da derivação para detecção no cromatógrafo. A purificação do derivado foi realizada com a utilização de acetonitrila e da injeção no cromatógrafo com hexano (DEMARCHI et al., 2001). Técnicas de CLAE também foram desenvolvidas para determinação quantitativa do MF em amostras biológicas, iscas e para identificação do princípio ativo de *D. cymosum* e *P. marcgravii*. A substância foi identificada em amostras de plantas tóxicas, fígado bovino e rúmen em CLAE com coluna orgânica de análise ácida à temperatura ambiente, ácido fosfórico como eluente e detecção ultravioleta (MINNAAR et al., 2000).

Em amostras biológicas mantidas a temperatura ambiente por 14 dias, houve uma redução de 50% na capacidade de identificação da substância. Isso ocorreu porque as amostras biológicas que contêm o MF devem ser analisadas em até sete dias, se mantidas em temperatura ambiente (MINNAAR et al., 2000).

2.9 Tratamento da Intoxicação por MF

O tratamento da intoxicação por fluoroacetato consiste em desintoxicação, terapias de suporte e específica, com a administração de antídoto. A desintoxicação consiste em indução de êmese e lavagem gástrica, se o animal não vomitou, e carvão ativado se este for administrado logo após o envenenamento. Na terapia de suporte, são utilizadas medicações que controlam as convulsões, com auxílio da intubação e da ventilação (OSWEILER, 1996).

Ao analisar o mecanismo de ação do 1080, espera-se que compostos precursores de acetato (referidos como “doadores de acetato”) sejam capazes de reduzir a inibição competitiva do fluoroacetato pelo mesmo sítio ativo (coenzima A). Como consequência, esses compostos exerceriam um efeito protetor na intoxicação por 1080, por meio da diminuição da síntese de fluorocitrato (terapia específica). Muitas substâncias já foram pesquisadas para esta finalidade, no entanto, somente em um número bem reduzido destas encontrou-se êxito terapêutico. Para serem realmente eficazes, além de serem doadoras de acetato, devem ser solúveis e penetrar rapidamente nas estruturas celulares. Dentre esses compostos estão o etanol, o acetato de sódio, a acetamida e o monoacetato de glicerol (Monoacetin®). Há diferenças na eficácia desses agentes, e estas têm sido relacionadas com a espécie animal em que são utilizados e com a potência de seus efeitos. O etanol, quando administrado dentro de

até 30 minutos após a intoxicação, reduz significativamente a mortalidade de camundongos, coelho e cobaias. Em cães, este efeito não é observado (HUTCHENS et al., 1949).

O monoacetato de glicerol é considerado o agente protetor mais efetivo contra a intoxicação por fluoroacetato em ratos, coelhos, cães e macacos Rhesus (CHENOWETH et al., 1951; RAMMELL et al., 1985) quando administrado precocemente, na dose de 0,5mg/kg/hora, por via intravenosa (IV) ou intramuscular (IM) (MOUNT, 1992). O monoacetato de glicerol pode ser usado para prevenir o aparecimento das manifestações tóxicas do envenenamento por MF (HENDERSHOT; CHENOWETH, 1955), porém a dose terapêutica pode ser próxima da dose tóxica (CHENOWETH et al., 1951).

A Organização Mundial de Saúde recomenda a dose de 0,5 mg/kg/IM de Monoacetin® a cada 30 minutos por 12 horas (NICHOLLS; SUTHERLAND, 1982), no entanto alguns autores recomendam a dose de 2-4 mg/kg/hora via IM (BAILEY, 1980) ou 0,5 ml/kg/IM quando o cão chega para ser atendido e depois 0,2 ml/kg/IM a cada 30 minutos por 5 horas (RAMMELL et al., 1985).

Gribble (1973) sugere o monoacetato de glicerol ou o etanol como tratamento preventivo, ou seja, são eficazes quando administrados imediatamente após a intoxicação, o que evitaria a transformação do MF em fluorocitrato com conseqüente bloqueio do ciclo de Krebs e acúmulo de citrato.

Dosagens de 11,4 g/kg de monoacetato de glicerol com 60% de pureza foram utilizadas para tratar cães intoxicados experimentalmente por MF. O efeito da substância no tratamento profilático depende largamente do radical acetato e, para isto, faz-se necessário que uma parte do glicerol penetre rapidamente na estrutura das células (CHENOWETH et al., 1951). Segundo Chenoweth et al. (1951), a perda de acetato livre pode ser devida a rapidez no término do período de testes (5 horas) ou rapidez da saída do acetato das células, o que significa que, embora seja preferível do ponto de vista prático, intervalos de uma hora de cada aplicação não oferecem eficácia devido ao rápido metabolismo do MF.

De Paula (2000) avaliou eficácia do gluconato de cálcio e do monoacetato de glicerol como antídotos. Os resultados obtidos na análise estatística revelaram que não houve diferença estatística entre os tratamentos, porém os dados indicaram resultados positivos de 75% de sobrevida com a administração de gluconato de cálcio. O monoacetato de glicerol foi pouco eficaz, com sobrevida de apenas 25% dos animais.

No macaco Rhesus, cuja resposta é similar à do homem, o Monoacetin® é capaz de reduzir tanto a mortalidade como os sintomas de intoxicação, mesmo quando administrado 30 minutos após a injeção IV do MF, isto é, quando as convulsões já se iniciaram (CHENOWETH et al., 1951). Além disso, o monoacetato de glicerol pode prevenir ou reverter os efeitos tóxicos do 1080 no SNC e no sistema cardiovascular de macacos (BENSLEY; JORON, 1961).

Em cinco ovinos intoxicados com 5g/kg de *Dichapetalum cymosum*, a administração de 2,5 a 5g/kg de acetamida por via oral, antes ou um pouco após a ingestão da planta, preveniu a morte de um dos animais e os dois controles morreram. A dose de 2g/kg de acetamida dada antes ou simultaneamente com 1 g/kg da planta, evitou a morte dos cinco ovinos e os cinco animais-controle morreram (EGYED; SCHULTZ, 1986).

Outra solução é fornecer, por via oral, 8,8 ml/kg de uma solução de 1:1 de etanol a 50% associado ao ácido acético a 5%, embora seja menos eficaz que o Monoacetin® (PALERMO-NETO; MORAES-MOREAU, 1995). O hidrato de cloral associado à xilazina foi capaz de prevenir as convulsões e morte em ratos intoxicados com *P. marcgravii* e, desta forma, sugeriu-se que essa substância pode atuar como doadora de acetato (GORNIAK et al., 1993).

A administração venosa lenta e contínua de 5 a 10 ml, de uma solução a 10% de cloreto de cálcio (CaCl₂) acompanhada de monitorização previne a taquicardia e a fibrilação

ventricular. Este tratamento tem como objetivo repor o cálcio ionizado supostamente quelado pela elevada concentração de citrato (PALERMO-NETO; MORAES-MOREAU, 1995). O tratamento com CaCl₂ restaura os níveis de cálcio para valores normais e prolonga o tempo de vida, o que sugere que a concentração deste ion é um ponto importante frente à patogênese da intoxicação por MF (ROY-SHAPIRA et al, 1980). A administração de bicarbonato de sódio é vital no combate à acidose metabólica (PALERMO-NETO; MORAES-MOREAU, 1995).

A associação de 130 mg/kg de gluconato de cálcio com 240 mg/kg de succinato de sódio administrados 15 minutos após a intoxicação por MF pode prevenir o aparecimento dos sinais clínicos em camundongos (OMARA; SISODIA, 1990). A administração IV de 5 a 10 ml de uma solução a 10% de gluconato de cálcio previne o aparecimento dos quadros tetaniformes, resultantes da acidose láctica (LLOYD, 1983; SCHVARTSMAN, 1971).

Em pombos intoxicados experimentalmente com fluorocitrato, o tratamento com injeções de cálcio e magnésio não reverte o quadro de intoxicação. Algumas substâncias como cálcio, magnésio, sódio, isocitrato, α -cetogluturato e glutamina, são usadas sem sucesso, visto que algumas vezes retardam o aparecimento das convulsões, mas não evitam o óbito (HASTINGS et al., 1953).

A injeção direta intratecal de fluorocitrato produziu convulsões em ratos com latência de 15 segundos comparados com 30 minutos após a injeção intracerebroventricular. Citrato e outros quelantes de cálcio produzem convulsões similares e a readministração de cálcio atenua a neurotoxicidade (HORNFELDT; LARSON, 1990). Alguns autores sugerem que as convulsões causadas pelo fluorocitrato podem resultar da combinação do excesso de citrato e uma depleção de cálcio ionizado resultante, o que aumenta a irritabilidade neuronal (BUFFA; PETERS, 1950); porém, outros desconsideram esta hipótese, uma vez que a administração de cálcio IV, subaracnóideo ou intratecal não cessou as crises convulsivas provocadas por fluorocitrato (BOSAKOWISKI; LEVIN, 1986; HORNFELDT; LARSON, 1990).

2.10 Plantas cujo MF foi Identificado por Técnicas Cromatográficas

O MF foi identificado através de técnicas cromatográficas em *P. margravii*, *A. bilahiata* (OLIVEIRA, 1963; KREBS et al., 1994) e possivelmente em *M. rigida* (CUNHA et al., 2006), plantas que causam “morte súbita” em bovinos no Brasil. Nas demais plantas pertencentes a esse grupo (Tabela 2), embora não haja descrição da presença do MF, é provável que essa substância também seja responsável pela mortalidade e pelas lesões renais.

2.10.1 *Palicourea marcgravii*

Palicourea marcgravii é a planta tóxica mais importante do Brasil, devido a sua extensa distribuição, boa palatabilidade, alta toxidez e efeito acumulativo (TOKARNIA et al., 2000) e foi a primeira planta tóxica brasileira estudada (HOEHNE 1932, PACHECO; CARNEIRO 1932). É encontrada em quase todo o país, com exceção da região Sul e do Estado do Mato Grosso do Sul (TOKARNIA et al., 2000).

É conhecida pelos nomes populares de “cafezinho”, “erva-de-rato” e ainda “café-bravo”, “erva-café”, “roxa”, “roxinha”, “roxona” e “vick” (TOKARNIA et al., 2000). A espécie afetada sob condições naturais e experimentais é a bovina (PACHECO; CARNEIRO 1932, DÖBEREINER; TOKARNIA 1959, CAMARGO 1962, COSTA et al., 1984, TOKARNIA et al., 1986). O MF foi identificado pelo menos cromatograficamente nas folhas de *P. marcgravii* (OLIVEIRA, 1963). Outras substâncias, como alcalóides, saponinas, ácidos salicílico e D-metoxibenzóico, N-metil-tiramina e alcalóides indólicos, também foram

isolados de plantas do gênero *Palicourea* (PEREIRA et al., 2003). Coelho et al. (2007) isolaram cristais de oxalato de cálcio e salicilato de metila das folhas de *P. longiflora* e levantaram a hipótese da associação dessas substâncias no desenvolvimento do quadro clínico-patológico da intoxicação por *Palicourea* spp. Outros autores atribuem a ocorrência de crise convulsiva em ratos à presença de cafeína nas folhas de *P. marcgravii* (GÓRNIAK et al., 1986). As demais substâncias isoladas de *P. marcgravii* encontram-se na Tabela 1.

Barbosa et al. (2003) verificaram que em búfalos doses de 0,5 g/kg, 1,0 g/kg e 2,0 g/kg não causaram sintomas e foram necessárias doses entre 3,0 g/kg e 6,0 g/kg de *P. marcgravii* para causar a morte desses animais. Em bovinos a dose de 0,25g/kg não causou sinais clínicos de intoxicação, enquanto que doses de 0,5 g/kg e 2,0 g/kg causaram a morte. Os primeiros sintomas foram observados nos búfalos entre 8 horas e 28 horas e 17 minutos após o começo da administração da planta e tiveram a duração de 10 minutos a 1 hora e 28 minutos. Um búfalo apresentou sintomatologia após 9 horas e 47 minutos. Já os bovinos mostraram os primeiros sinais clínicos 7 horas e 50 minutos e 17 horas e 53 minutos após o começo da administração da planta e a duração dos sintomas graves até a morte desses dois bovinos foi de 3 a 9 minutos. Clinicamente, os búfalos e bovinos apresentaram andar desequilibrado, queda ao solo e decúbito lateral. Em seguida faziam movimentos desordenados na tentativa de se levantar, movimentos de pedalagem intermitentes, apresentavam tremores musculares ocasionais, respiração ofegante e cada vez mais espaçada, às vezes com a boca aberta e a língua protrusa. Os achados de necropsia foram negativos tanto nos búfalos como nos bovinos. O exame histopatológico revelou acentuada degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos contorcidos distais renais, caracterizada por vacuolização citoplasmática e cariopícnose nuclear; havia também lise de células epiteliais em alguns túbulos. Concluiu-se, neste experimento, que os bubalinos são aproximadamente seis vezes mais resistentes do que os bovinos à ação tóxica de *P. marcgravii*.

Em ovinos que receberam folhas dessecadas e administradas em frações da dose letal de 1/2,5; 1/5; 1/10 e 1/20. Nos experimentos com a folha fresca a dose tóxica variou de 0,5 a 1 g/kg. Nos experimentos com frações da dose letal de folha dessecada a planta teve efeito acumulativo acentuado até a dose diária de 1/10 da dose letal, e leve na dose diária de 1/20. O quadro clínico-patológico apresentado foi de “morte súbita”, e os sintomas e a morte dos animais eram precipitados pelo exercício. Entre os achados de necropsia destacou-se a presença de edema pulmonar, observado em oito dos 11 ovinos que receberam a planta repetidamente e em nenhum dos seis que receberam dose única. Na histopatologia foram reveladas alterações principalmente no fígado, rim e coração; no fígado e rim eram de natureza regressiva e circulatória, e no miocárdio, de natureza regressiva, inflamatória e proliferativa (TOKARNIA et al., 1986).

Em coelhos que receberam folhas dessecadas por via intragástrica e planta fresca por VO, a menor dose que causou a morte foi 0,125 g/kg. Nos experimentos com folhas dessecadas, o prazo decorrido entre a administração e o início dos sintomas variou de 34 minutos a 13 horas e 1 minuto. A evolução variou de 1 a 3 horas e 45 minutos. Os sintomas, tanto nos experimentos com folhas dessecadas como com as folhas frescas, caracterizavam-se pelo seu súbito aparecimento. Animais aparentemente sadios começavam a debater-se, geralmente de forma violenta, caindo em decúbito lateral, emitindo gritos, movimentos de pedalagem, respiração fraca e espaçada e sobrevinha a morte dentro de minutos. Os achados de necropsia consistiram em alterações principalmente no fígado, sobretudo congestão e lobulação evidente. As alterações histopatológicas foram encontradas no fígado, rim e coração e revelaram natureza peculiar: no fígado observaram-se necrose, tumefação e vacuolização de hepatócitos, presença de microtrombos nos sinusóides e nas veias sublobulares e edema dos espaços de Disse; no coração, edema intracelular e afastamento entre as fibras, aumento da eosinofilia com perda de estriação das fibras e raros infiltrados inflamatórios linfocitários; no

rim, tumefação e degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos contorcidos distais; estas alterações sugerem fortemente que a morte dos animais esteja intimamente relacionada com falha cardíaca (PEIXOTO et al., 1987).

Em caprinos, doses entre 0,6 g/kg e 1 g/kg de *P. marcgravii* administradas por VO foram capazes de causar a morte de mais de 2/3 dos animais. O exercício precipitou o início da sintomatologia e a morte dos animais. A evolução variou de um minuto a dois dias, portanto, foi mais longa que no bovino e no ovino. Clinicamente os animais apresentaram relutância em mover-se, andar com membros rígidos, decúbito esterno-abdominal, tremores musculares, decúbito lateral, dispnéia acentuada e morte. Não foram encontradas alterações macroscópicas significativas. Os exames histopatológicos revelaram alterações no coração, fígado e rim, principalmente de natureza regressiva. No coração foram observados pequenos focos de necrose de coagulação de miofibras; no fígado havia vacuolização e necrose de hepatócitos; no rim, em apenas um caso houve necrose de coagulação das células epiteliais dos túbulos uriníferos do córtex (TOKARNIA et al., 1990).

Administraram-se, por VO, folhas frescas recém-colhidas de *P. marcgravii* a oito eqüinos. A menor dose capaz de causar a morte foi 0,6 g/kg. Nos animais que morreram, os primeiros sintomas ocorreram entre 2 horas e 40 minutos a 6 horas e 25 minutos, e a evolução variou entre 9 e 43 horas. Os sintomas foram bastante uniformes. Inicialmente foi observada sudorese intensa, seguida de inquietação, tremores musculares, movimentos abruptos de cabeça às vezes atingindo todo corpo (tiques), instabilidade, flacidez do lábio inferior, taquicardia, conjuntivas congestas, taquipnéia, respiração ofegante e exsiccose. Não foram observadas lesões macroscópicas de relevância ou constantes. A avaliação microscópica revelou necrose das células epiteliais dos túbulos uriníferos (cariopícnose nuclear) e vacuolização citoplasmática com freqüente evolução para lise; no fígado, foi observada leve a moderada degeneração turva (TOKARNIA et al., 1993).

Tabela 1. Outras substâncias isoladas de *Palicourea marcgravii*

SUBSTÂNCIAS ISOLADAS	REFERÊNCIAS
Alcalóides	GUIMARÃES,1934; BARNES; GILBERT, 1960; GAGNIN; MARAVALHAS, 1969; MORITA et al., 1989
Saponinas	GUIMARÃES,1934; MELO;FERNANDES 1940; BARNES; GILBERT, 1960
Os ácidos málico, palicúrico e mioctônico	PECKOLT, 1868
Salicilato de metila, cristais de oxalato de cálcio	COELHO et al., 2007
Tanóide	GUIMARÃES, 1934
Ácido salicílico e a amida do ácido metoxibenzóico	CASCON; MORS, 1962
Cafeína	GÓRNIK, 1986
Alcalóide N-metiltiramina	CASCON; MORS, 1962; KEMMERLING, 1996
Alcalóide 2-metiltetrahydro- β -carbolina	KEMMERLING, 1996

2.10.2 *Arrabidaea bilabiata*

Arrabidaea bilabiata é uma das plantas tóxicas mais importantes da família Bignoniaceae por ser a responsável pela grande maioria das numerosas mortes que ocorrem nas extensas regiões de várzea da bacia Amazônica. É um cipó ou arbusto escandente conhecido pelos nomes populares de “gibata” ou “chibata” (TOKARNIA et al., 2000).

Nos experimentos feitos em bovinos com a brotação e as folhas maduras da planta fresca, colhidos em diversas épocas do ano e em diversos municípios da Amazônia, verificou-se uma grande variação da toxidez. Já em uma série de experimentos com as folhas recém-colhidas em um só município (Itacoatiara, AM) e na mesma época (julho 1976), 1,25 g/kg das folhas causaram graves sintomas de intoxicação e 2,5 g/kg provocaram a morte. Em outros experimentos, também na Amazônia, mas em locais e épocas diferentes, a maior dose que não causou sintomas de intoxicação foi de 10 g/kg (DÖBEREINER et al., 1983).

Em búfalos e bovinos que receberam *A. bilabiata* coletada de diferentes épocas, tanto as folhas novas quanto as maduras mostraram-se tóxicas. A menor dose que levou os animais à morte com folhas novas foi 3g/kg e com as folhas maduras 6g/kg (TOKARNIA et al., 2004).

Dois búfalos que receberam a planta em outubro de 2002 mostraram sintomas leves 3 horas e 15 minutos, e 5 horas e 50 minutos após a administração da planta e sintomas graves depois de 4 horas e 49 minutos, e 6 horas e 45 minutos do início do experimento. Os animais apresentaram sintomatologia sem terem sido movimentados. Já outro búfalo só mostrou sinais clínicos após movimentação. A evolução desde o início da sintomatologia até a morte variou de sete até 40 minutos. Clinicamente os animais apresentaram andar lento e desequilibrado, tremores musculares, queda e imediato decúbito lateral. Faziam movimentos desordenados na tentativa de se levantar ou movimentos de pedalagem intermitentes, tinham tremores musculares ocasionais, respiração ofegante, às vezes com a boca aberta e língua protrusa, e adicionalmente estrabismo e nistagmo. Macroscopicamente, observa-se edema pulmonar caracterizado por espuma na traquéia e nos brônquios, além de aspecto úmido na superfície de corte do parênquima pulmonar e discreto a acentuado, enfisema pulmonar. Os exames histopatológicos revelaram no pulmão áreas de enfisema alveolar, congestão e, em alguns alvéolos, edema. No rim havia necrose incipiente das células epiteliais (núcleos com cromatina condensada e citoplasma mais eosinófilico) de alguns túbulos uriníferos do córtex e ausência de lesões renais em um animal (TOKARNIA et al., 2004).

Em búfalos que receberam folhas novas, em maio de 2003, a menor dose que levou os animais à morte foi 6 g/kg e em relação às folhas maduras, foi 9 g/kg. O início dos sintomas ocorreu entre 5 horas e 40 minutos, e 9 horas e 10 minutos após a administração da planta. A evolução em um animal não foi observada e, no outro búfalo, foi de 6 minutos da queda ao solo até a morte. Os sintomas consistiram em o animal ficar a maior parte do tempo deitado; quando estimulado a se levantar, dava alguns passos e se deitava logo; às vezes rangia os dentes levemente. Quando exercitado, apresentava dificuldade para se locomover; tinha a jugular ingurgitada, tremores musculares na região do peito e da escápula e respiração com a boca aberta e morte. Os achados de necropsia revelaram pulmões mais pesados e avermelhados (congestão e edema), em um dos dois animais. Os exames histopatológicos revelaram no pulmão congestão difusa moderada a acentuada e edema interlobular leve e moderada congestão em fígado e baço (TOKARNIA et al., 2004).

Nos bovinos a menor dose das folhas novas que causou a morte foi 2 g/kg, porém 1 g/kg causou um quadro patológico muito grave e a menor dose das folhas maduras que causou a morte foi 3g/kg. Um animal mostrou sintomas leves a partir de 10 horas e 27 minutos após o começo da administração da planta. Dos cinco bovinos que morreram, três mostraram sintomas leves quando exercitados entre 3 horas e 9 minutos e 12 horas e 56 minutos após o início da administração da planta. Estes animais, mais tarde, independente de exercício, subitamente mostraram sintomas graves e morreram entre 2 e 11 minutos (TOKARNIA et al., 2004).

No dia seguinte da administração, outro animal de repente mostrou sintomas graves antes do segundo exercício e morreu. Os sintomas observados foram: relutância em andar, urinou durante a marcha, jugular saliente, ingurgitada e pulsando, súbita perda de equilíbrio, queda do animal ao solo, ficando logo em decúbito lateral, respiração ofegante com a boca aberta, mugidos, movimentos de pedalagem e morte. No exame macroscópico verificou-se congestão pulmonar em um animal. Os exames histopatológicos revelaram no pulmão, áreas com edema alveolar, no rim, acentuada degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos uriníferos contorcidos distais, no baço, moderada congestão e no fígado, moderada vacuolização dos hepatócitos na zona intermediária, moderada congestão e ausência de alterações em dois bovinos (TOKARNIA et al., 2004).

Em coelhos que receberam folhas dessecadas e pulverizadas da *A. bilabiata* em doses que variaram de 0,5 a 6 g/kg, a menor e a maior dose letal foram respectivamente 1 g/kg e 6 g/kg. O início dos sintomas variou entre 2 horas e 22 minutos a 12 horas e 07 minutos após a administração da planta. A evolução variou de 30 segundos e 17 minutos. Os principais

sintomas observados foram movimentos desordenados e violentos que se iniciaram subitamente. Os coelhos debatiam-se ou pulavam; outras vezes só faziam movimentos desordenados lentos e em seguida caíam, em geral, em decúbito lateral. Dispneia e diminuição da frequência respiratória em geral antecederam as mortes. Desde o início do aparecimento dos sintomas até a morte a maioria dos animais emitia gritos, com maior ou menor frequência. As alterações macroscópicas foram negativas em 15 dos 26 animais que morreram. Nos coelhos restantes a alteração mais significativa foi congestão hepática. O exame histopatológico evidenciou necrose com figuras de cariopicnose e cariorrexia, preferencialmente nas zonas intermediárias, atingindo às vezes partes das zonas centrais dos lóbulos hepáticos. Em alguns casos houve vacuolização do citoplasma dos hepatócitos (Sudam III negativo). Os hepatócitos se mostravam tumefeitos e, às vezes com degeneração albuminosa granular (Sudam III negativo). Havia congestão e dissociação dos cordões hepáticos em praticamente metade dos casos. No rim, a lesão mais importante foi uma degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos contorcidos distais, caracterizada pela presença de vacúolos grandes (Sudam III negativo) associados a núcleos picnóticos. No coração, houve afastamento das fibras cardíacas em alguns casos, e infiltrado eosinofílico das fibras cardíacas, que se tornaram homogêneas com perda de estriação; registrou-se também edema intracelular das fibras cardíacas (DÖBEREINER et al., 1984).

Quinze coelhos adultos receberam brotação e folhas de *A. bilabiata* nas doses entre 0,25 e 6,0g/kg. Com a brotação coletada em outubro (fim da época de seca), a menor dose que causou a morte dos coelhos foi 0,5g/kg e em maio (fim da época de cheia), a menor dose letal foi 1,0g/kg. Já com as folhas maduras coletadas em outubro, a menor dose que causou a morte dos coelhos foi de 4,0g/kg, e em maio, a menor dose que causou a morte foi de 6,0g/kg. A evolução em todos os casos letais foi superaguda. Clinicamente, os coelhos debatiam-se com vigor, caíam em decúbito lateral ou esternal, faziam movimentos de pedalagem, apresentavam acentuada dispneia e morriam. Na necropsia não foram observadas alterações significativas. Já no exame histopatológico as lesões mais importantes caracterizaram-se, nos rins, por degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos contorcidos distais, no fígado por vacuolização difusa do citoplasma e necrose de hepatócitos, predominantemente centrolobular e paracentral e presença de esférulas eosinofílicas nos sinusóides hepáticos; no coração, por grupos de fibras cardíacas com eosinofilia aumentada, além de congestão nos rins, fígado, coração e pulmão. Neste estudo ficou estabelecido que a toxidez de *A. bilabiata* varia de acordo com a época do ano, e com estado de maturação, pois essa planta foi mais tóxica em outubro e quando em brotação (JABOUR et al., 2006).

2.10.3 *Mascagnia rigida*

Cipó ou arbusto, da família Malpighiaceae, é a planta tóxica mais conhecida, difundida e importante da região Nordeste e de parte da região Sudeste do Brasil. Os principais nomes populares pelos quais é conhecida são “tingui” e “timbó”. Na Bahia é conhecida ainda como “quebra-bucho” e “pela-bucho”. Nos vales dos rios do Jequitinhonha e Mucuri (Minas Gerais), é conhecida pelos termos “salsa-roxa” e “rama-amarela”, e no vale do rio Doce (Minas Gerais e Espírito Santo), pelos nomes “suma-branca” e “suma-roxa” (TOKARNIA et al., 2000). Recentemente o MF foi identificado nessa planta através de cromatografia em camada delgada (CUNHA et al., 2006).

Tokarnia et al. (1960) procuraram observar casos de doença ou morte atribuíveis pelos vaqueiros á ingestão de “tingui”, e conseguiram identificar dois deles. Nas observações dos casos naturais acompanharam a marcha de 50 vacas mantidas em um cercado cheio de *M rigida*. A marcha se iniciou às 6 horas da manhã, chegando o gado ao destino às 9 horas.

Aproximadamente às 7 horas e 45 minutos, uma vaca avançou de repente para o lado da estrada e caiu, ficando em decúbito lateral com movimentos de pedalagem, e foi sacrificada em poucos instantes após o início do estado agônico.

Nos casos experimentais realizados com 13 bovinos, todos apresentaram quadro de “morte súbita”, sem sintomas anteriores evidentes de uma intoxicação. Não foi possível demonstrar alguma ação nociva ao movimentar os animais e nem estabelecer a dose letal, devido à variabilidade nas doses ingeridas. Os achados de necropsia em uns foram completamente negativos, e em outros houve alterações que não podiam ser correlacionadas com a intoxicação pela *M. rigida* ou que pudessem ser responsabilizadas pela morte do animal. Os exames histopatológicos revelaram importantes lesões cardíacas, porém essas eram menos acentuadas do que nos casos naturais.

Tabela 2. Intoxicação experimental com plantas tóxicas brasileiras que causam "morte súbita" em bovinos. Continua...

Família Rubiaceae

Planta	Dose letal (g/kg)	Tempo entre a administração e o óbito	Quadro clínico	Achados de necropsia	Achados histopatológicos
<i>Palicourea aeneofusca</i>	0,75	12h a 24h	Cai em decúbito lateral e morre.	Negativos	Degeneração hidrópico-vacuolar dos TCD dos rins e vacuolização de hepatócitos.
<i>Palicourea juruana</i>	2	11 h 50 min a 13h 46min	Dispnéia, taquicardia, queda, perda do controle dos movimentos, decúbito lateral, movimentos de pedalagem, mugidos e morte.	Negativos	Necrose hepática e necrose do miocárdio (em um bovino). Leve a moderada degeneração hidrópico-vacuolar dos hepatócitos.
<i>Palicourea grandiflora</i>	1 e 2	Até 24 h	Relutância em mover-se, decúbito esternal, decúbito lateral, opistótono, movimentos de pedalagem, mugidos e morte.	Negativos	Degeneração hidrópico-vacuolar associada à cariopcnose nuclear dos TCD renais.

Família Bignoniaceae

Planta	Dose letal (g/kg)	Tempo entre a administração e o óbito	Quadro clínico	Achados de necropsia	Achados histopatológicos
<i>Palicourea aeneofusca</i>	1,5 a 10	6h a 22h	Andar cambaleante, tremores musculares, súbita perda de equilíbrio, deita-se repetidas vezes, dispnéia, taquicardia, pulso venoso positivo, decúbito esterno-abdominal, decúbito lateral, movimentos de pedalagem, mugidos e morte.	Negativo	Degeneração hidrópico-vacuolar associada à cariopcnose dos TCD renais.
<i>Palicourea juruana</i>	2,5 a 10	12h a 44h	Andar rígido, instabilidade, tremores musculares, deita-se rápido ou cai em decúbito esternal com membros posteriores esticados, opistótono, nistagmo e taquicardia.	Ocasionalmente ressecamento do conteúdo do omaso e reto.	Vacuolização citoplasmática de hepatócitos e miocárdio. Degeneração hidrópico-vacuolar com cariopcnose nuclear dos TCD renais.

Tabela 2. Continuação.

Família Malpighiaceae

Planta	Dose letal (g/kg)	Tempo entre a administração e o óbito	Quadro clínico	Achados de necropsia	Achados histopatológicos
<i>Mascagnia elegans</i>	Indeterminada	Indeterminada	Queda ao solo, taquicardia, micções freqüentes, ligeira sobrecarga ruminai, aprumo do posterior, falta de apetite, tremores musculares, movimentos de pedalagem e morte.	Negativos	Não há dados.
<i>Mascagnia pubiflora</i>	5 a20	16h 48h	Relutância em mover-se, andar rígido, tremores musculares, micção freqüente, deita-se ou cai quando movimentado, decúbito lateral, movimentos de pedalagem, mugidos e morte.	Negativos	Degeneração hidrópico-vacuolar associada à cariopcnose nuclear dos TCD renais.
<i>Mascagnia aff. rigida</i>	0,625 a 2,5	17h 45 min a 37h 45 min	Queda em decúbito esterno-abdominal, depois decúbito lateral, moimentos desordenados com a cabeça, tremores musculares, pulso venoso positivo, dispnéia, movimentos de pedalagem, mugidos, respiração espaçada ou forçada, movimentos de pedalagem e morte.	Em administrações repetidas, observaram-se áreas branco-acinzentadas na região do músculo papilar.	Degeneração hidrópico-vacuolar dos TCD renais. Em administrações repetidas, processo degenerativo, necrótico, proliferativo e inflamatório na região do músculo papilar.
<i>Mascagnia exotropica</i>	5 a 10	14h a 23h	Cansaço, jugular ingurgitada, tremores, taquicardia, decúbito, morte.	Coloração avermelhada na mucosa do intestino delgado e edema da subserosa da parede da vesícula biliar.	Degeneração hidrópico-vacuolar dos TCD renais, congestão hepática centrolobular e hemorragias na mucosa do intestino delgado.

2.11 Diagnóstico Diferencial da Intoxicação por MF em Bovinos

2.11.1 “Falling disease”

A “falling disease”, descrita pela primeira vez por Bennets et al. em 1948, trata-se de uma manifestação terminal da carência de Cobre (Cu) e causa “morte súbita” em animais com baixos teores deste elemento no fígado. Nos animais, este mineral é importante na hematopoiese, no metabolismo dos tecidos conectivos, na formação da mielina e dos ossos e na pigmentação e formação de lã e pêlos (RADOSTITS et al., 2002).

A deficiência de Cu pode ser primária ou secundária. No primeiro caso, a ingestão dietética do elemento é insuficiente, já no segundo, sua absorção e utilização pelos tecidos estão prejudicadas pela presença de antagonistas como molibdênio (Mo), selênio (Se) e ferro (Fe) (HOMSE, 1981, NIEDERMAN et al., 1994; GENGELBACH et al., 1994; RADOSTITS et al., 2002).

Em bovinos, além da “falling disease”, a deficiência de Cu pode provocar menor desenvolvimento corporal, baixo desempenho reprodutivo (PHILLIPPO et al., 1987), anemia, osteoporose, alterações da pigmentação dos pêlos, diarreia (VALLI, 1985, UNDERWOOD; SUTTLE, 1999) e ataxia neonatal (SANDERS, 1980). No Brasil, a “falling disease” foi descrita pela primeira vez em bovinos, em propriedades localizadas às margens da Lagoa Mirim e Lagoa dos Patos, no Rio Grande do Sul. Os animais, aparentemente sem alterações, quando movimentados, caíam e morriam subitamente, apresentando apenas tremores musculares. No exame macroscópico não foram observadas lesões significativas. (MARQUES et al., 2003). Fibrose cardíaca (BENNETS et al., 1948) já foi descrita em bovinos que morreram subitamente por carência de cobre.

2.11.2 Deficiência de vitamina E/Se

O selênio (Se) é um componente essencial da enzima glutathiona peroxidase, que ocorre principalmente no citosol celular e detoxifica peróxidos de lipídeos que podem destruir a integridade estrutural da célula e causar desordens metabólicas. Esse elemento é importante na produção de hormônios da tireóide, pois é parte integrante da enzima iodotironina-deiodinase tipo I, responsável pela conversão de T4 em T3, que é a forma fisiologicamente ativa. A vitamina E também atua como antioxidante e complementa a ação do Se uma vez que este atua no meio intracelular, enquanto aquela age no meio extracelular (TAKAHASHI et al., 1986; GORGI, 2004).

As principais manifestações da deficiência de vitamina E/Se são: miopatia nutricional em bovinos, suínos, ovinos e eqüinos; hepatose dietética, doença do coração de amora e diátese exsudativa em suínos; retenção de placenta em bovinos e baixa eficiência reprodutiva em ovinos. Os animais podem morrer subitamente sem apresentar sintomatologia ou após desenvolver um quadro clínico caracterizado por depressão, dispnéia, corrimento nasal espumoso tingido de sangue e taquicardia acentuada. As lesões macro e microscópicas são caracterizadas por um processo degenerativo-necrótico na musculatura esquelética e miocárdio. Nos bezerros, essas lesões localizam-se principalmente nos músculos da paleta e da coxa (BARROS, 2007).

2.11.3 Intoxicação por carbamato, organofosforado, organoclorado e estricnina

Em cães e gatos, os principais diagnósticos diferenciais são as intoxicações por pesticidas como “carbamatos, organofosforados, estricnina e organoclorados (O’HAGAN, 2004). Em alguns casos, cães intoxicados por Aldicarb, um tipo de carbamato, podem

apresentar, macroscopicamente, hemorragia, edema e congestão pulmonares, além de congestão em fígado e rins, petéquias e sufusões na pleura, hemotórax e hidrotórax (XAVIER et al., 2002). Em ratos intoxicados por estricnina por vezes observa-se edema pulmonar (EMEA, 1999). Na intoxicação por carbamato/organofosforado em suínos, os achados de necropsia são inespecíficos e incluem edema pulmonar, cianose e hemorragia agônica no coração (SOBESTIANSKY, 2007). Intoxicações acidentais por organofosforados e carbamatos em bovinos pode ocorrer durante aplicações de inseticidas em plantações ou uso de antiparasitários em concentrações inadequadas. Os sinais clínicos estão associados com o excesso de acetilcolina acumulada e uma hiperestimulação do sistema nervoso parassimpático. Os efeitos são divididos em muscarínicos, nicotínicos e do sistema nervoso central. Os efeitos muscarínicos incluem sudorese, sialorréia, lacrimejamento, miose, náusea, vômito e diarreia. Os efeitos nicotínicos caracterizam-se por rigidez e tremores musculares, debilidade, parestesia e paralisia. No sistema nervoso central, o excesso de acetilcolina causa ataxia, ansiedade, hiperatividade, convulsão, depressão mental e coma (RADOSTITS, 2000). Macroscopicamente, não há lesões características. Nas intoxicações crônicas por organofosforado pode ocorrer edema axonal, cromatólise e necrose de neurônios do tronco encefálico com esferóides axonais na substância branca (HUMPHREYS, 1988).

Na Tabela 2 encontram-se os principais achados clínicos em animais intoxicados por essas substâncias.

2.11.4 Plantas cianogênicas

No mundo existem mais de 120 plantas consideradas cianogênicas. Estas contêm como princípio ativo o ácido cianídrico (HCN), um líquido incolor, muito volátil e altamente tóxico. Nos vegetais se encontra ligado a glicosídeos denominados cianogênicos e é liberado após a hidrólise dos mesmos (RADOSTITS et al., 2002).

Após a ingestão, o HCN é rapidamente absorvido no tubo digestivo, passa à circulação sanguínea, de onde uma parte é eliminada pelos pulmões. No fígado, a maior parte é transformada em tiocianetos, substâncias pouco tóxicas que são excretadas pela urina. Por isso, a intoxicação só ocorre quando doses tóxicas são ingeridas em um curto espaço de tempo (2 a 4 mg de HCN/kg de peso vivo/ hora) (TOKARNIA et al., 2000).

O HCN produz um quadro de anóxia aguda nos tecidos, uma vez que bloqueia a cadeia respiratória ao nível da enzima citocromoxidase, que impede o aproveitamento de oxigênio pelos tecidos. Como a absorção do HCN é rápida, os sintomas da intoxicação aparecem logo após ou durante a ingestão da planta e podem culminar com a morte em poucos segundos, com convulsões e parada respiratória. Doses menores causam respiração acelerada e mais profunda, taquicardia, mucosas visíveis de coloração avermelhada, depois cianóticas, tremores musculares, andar cambaleante, queda, contrações tônico-clônicas e coma (CLARK; WEISS, 1952).

Em casos agudos, não se observa qualquer lesão à necropsia, apenas uma coloração arterial vermelho-brilhante no sangue venoso. A avaliação microscópica evidencia, em animais que sobreviveram por mais tempo, ou foram expostos várias vezes ao cianeto, necrose focal da substância cinzenta e branca no cérebro. Essas lesões são semelhantes às do envenenamento pelo monóxido de carbono e provavelmente ocorre devido à hipóxia (JONES et al., 2000).

Estudos toxicológicos são importantes quando se suspeita de intoxicação por plantas cianogênicas. Esta toxicidade pode ser confirmada pela presença e quantificação do HCN em fígado, músculo e amostras de conteúdo ruminai (TOKARNIA et al., 2000; HARAGUCHI, 2003).

O tratamento tradicional é feito através de aplicação endovenosa de hipossulfito de sódio, que induz a formação de metemoglobina, que se combina com o HCN e forma a cianometemoglobina, que é uma substância atóxica. O FICN é então liberado e fixado pelo tiosulfato para formar tiocianeto, que por sua vez é liberado pela urina (TOKARNIA et al., 2000).

No Brasil, as intoxicações por plantas cianogênicas são menos frequentes e importantes do que as que ocorrem pelas plantas que causam “morte súbita” (Ibid.).

Manihot esculenta pertence à família Euphorbiaceae e é conhecida pelos nomes populares de “mandioca”, “macaxeira” e “aipim”, que são utilizados para denominar as variedades pobres (mansas) em glicosídeos cianogênicos (linamarina, faseolunatina e lotaustralina). Já as variedades “bravas” são ricas nesses compostos e são utilizadas na fabricação de farinha de mandioca, goma e polvilho; nesses casos, a eliminação do glicosídeo é feita através do calor (Ibid.). Existem ainda outras espécies de *Manihot* silvestres, conhecidas como “maniçobas” em forma de árvores ou arbustos que ocorrem em todo o país; duas delas são *Manihot piauhyensis* Ule e *Manihot glaziovii* Muell Arg. (Ibid.).

Prunus sphaerocarpa, planta da família Rosaceae, conhecida como “pessegueiro-bravo”, rica no glicosídeo cianogênico amigdalina e encontrada nas regiões Sudeste e Sul do Brasil (Ibid.). A intoxicação por essa planta já foi diagnosticada em bovinos e caprinos no Estado de São Paulo e sua toxidez foi determinada através de experimentos com caprinos (SAAD; CAMARGO, 1967).

Gava et al. (1992) confirmaram experimentalmente em bovinos, a toxidez do *Prunus selowii* Sw (= *Prunus sphaerocarpa*) que, de acordo com veterinários e criadores, causaria frequentes casos de intoxicação em bovinos no Estado de Santa Catarina. A dose tóxica variou de 3,5 a 5g/kg.

Piptadenia macrocarpa Benth. (= *Anadenanthera macrocarpa* (Benth.) Brenan), planta pertencente à família Leguminosae Mimosoidea, conhecida como “angico-preto”, é encontrada em todo Nordeste (TOKARNIA et al., 2000). Tokarnia et al. (1999b) verificaram que as folhas frescas coletadas em outubro (fase de brotação) são mais tóxicas que em março, quando maduras e que as folhas dessecadas continuam tóxicas, mas em questão de meses perdem a toxidez.

Piptadenia viridiflora (Kunth.) Benth, conhecida popularmente como “espinheiro” ou “surucucu” é uma árvore pertencente à família Leguminosae Mimosoidea, encontrada no Oeste da Bahia (TOKARNIA et al., 2000) e se revelou tóxica para bovinos, por causar quadro clínico-patológico semelhante ao observado na intoxicação por *P. macrocarpa* (TOKARNIA et al., 1999b).

Sorghum vulgare e outras gramíneas tóxicas tornam-se perigosas quando fatores que impedem seu pleno desenvolvimento ou provocam seu murchamento, como estiagem, geadas e pisoteio, favorecem o aparecimento de altos teores de glicosídeos cianogênicos ou a liberação de HCN. As gramíneas mais conhecidas são *Cynodon*, *Triglochin* e *Sorghum*, mais perigosas quando em brotação (HENRICI, 1926).

Relataram-se dois surtos de intoxicação cianídrica em bovinos em pastagens de *cynodon* (“tifon 68”), um em fevereiro de 1996 e outro em fevereiro de 1997. O quadro foi reproduzido experimentalmente, no qual folhas verdes da planta foram administradas por via oral a bezerros e a dose letal situou-se em 8g/kg (GAVA et al., 1998).

Um surto de intoxicação por *Sorghum halepense* (L.) Pers., foi descrito no município de Santa Luzia, semi-árido da Paraíba; dois de nove animais colocados no pasto na fase de rebrota morreram. À necropsia foram observadas congestão e cianose das mucosas, musculatura escura, pulmão com petéquias e edema, além das folhas das plantas no rúmen. O teste do papel picro-sódico resultou positivo (NÓBREGA JR. et al., 2006).

2.11.5 *Ricinus communis* L. (folhas e pericarpo)

Ricinus communis L. é um arbusto da família Euphorbiaceae, conhecida pelos nomes populares de “mamona” ou “carrapateira”. A planta ocorre em todo o Brasil e a intoxicação natural só tem sido verificada em bovinos. A ingestão das folhas e/ou do pericarpo causam predominantemente sintomas neuromusculares (TOKARNIA et al., 2000). A condição para que ocorra a ingestão da planta provavelmente é a fome, que pode inclusive provocar a invasão de animais em áreas cultivadas (TORRES; FERNANDES, 1941).

A dose letal é aproximadamente 20g/kg (DÖBEREINER et al., 1981; TOKARNIA et al., 1975). No caso das folhas os primeiros sintomas ocorrem entre três e seis horas após a ingestão da planta; a evolução é aguda e leva de 4 a 16 horas desde o início dos sintomas até a morte do animal. Já no caso do pericarpo, os primeiros sintomas aparecem entre 1 hora e 45 minutos a 4 horas e 30 minutos após a ingestão da planta e a evolução varia de 1 hora e 30 minutos a 4 horas e 40 minutos do início dos sintomas até a morte do animal (TOKARNIA et al., 2000).

Os sintomas provocados pela ingestão das folhas e do pericarpo são idênticos e caracterizados por desordem neuromuscular. Os animais mostram andar desequilibrado, deitam-se com dificuldade após curta marcha, apresentam tremores musculares, sialorréia, movimentos de mastigação, às vezes eructação excessiva e recuperação ou morte rápida (Ibid.).

Os achados de necropsia são sempre negativos, a não ser o rápido aparecimento de pseudo-timpanismo logo após a morte do animal no caso da ingestão das folhas. A microscopia revela, sobretudo no caso da ingestão das folhas, leve a acentuada vacuolização do parênquima hepático (Sudam III negativo) (Ibid.).

2.11.6 Plantas que causam “morte súbita”

A intoxicação por plantas que causam “morte súbita” em bovinos no Brasil (item 2.9 e Tabela 1) deve ser considerada o principal diagnóstico diferencial da intoxicação por MF nessa espécie.

Tabela 3. Sintomatologia causada por pesticidas considerados diagnósticos diferenciais da intoxicação por MF

Manifestações clínicas	Equino	Cão	Gato	Suíno	Rato
Paresia		OF ^{c,d,e}	OF ^{b,d} , OC ^c		
Ataxia	OF ^l	OF ^{b,c,d,e}	OF ^{b,d} , OC ^c		
Tremores musculares	OF ^l	OF ^{b,c,d} , OC ^a	OF ^{b,d} , OC ^g , E ^c	OC ^g	E ^h
Diarréia			OC ^e	OF ^g	
Espasmos tônicos		OF ^{b,c,d} , E ^f	OF ^{b,d} , OC ^e , E ^c		
Letargia		OF ^{b,c,d}	OF ^d		
Sialorréia		OF ^{b,d} , E ^f , OC ^a	OF ^{d,j,b}		
Convulsões	OF ^l	OF ^{b,c,d} , E ^f , OC ^a	OF ^{d,b,j}		
Intolerância ao exercício	OF ^l				
Opistótono		OF ^{b,c,d}	OC ^g		
Decúbito lateral		OF ^{b,d}	OF ^{d,e,b} , OC ^c	C ⁱ	
Agitação		OF ^{b,c,d} , E ^f	OF ^b , E ^c	OC ^g	
Incoordenação		OF ^{b,c,d} , OC ^a	OF ^{d,b,j} , E ^c	C ⁱ	
Taquicardia		OF ^{b,c,d}	OF ^{d,b,j}		
Dispneia		OF ^{b,c,d} , E ^f	OF ^{d,b,j}		
Vocalização		OF ^{b,c,d} , E ^f	OF ^{d,b,j}		
Vômito		OF ^{b,c} , OC ^a	OF ^{d,b,j}	OF ^g	
Prostração		OF ^{b,c,d}	OF ^{b,d}	C ⁱ	
Cianose		OF ^{b,c,d} , E ^f	OF ^{d,b,j}		E ^h
Arritmia		OF ^{b,c,d} , E ^f	OF ^{d,b,j}		
Miose		OF ^{b,d}	OF ^{c,d}		

OF = organofosforado, C = carbamato, OC = organoclorado, E = estricnina

^a SHAW, 1988; ^b XAVIER et al., 2007; ^c CARLSON, 1988; ^d NORSWORTHY, 2004; ^e CHANDLER et al., 2006; ^f MEISER, HAGEDORN, 2002; ^g HOOSER, 1996; ^h EMEA, 1999; ⁱ SMALLEY, 1970; ^j GFELLER; MESSOMIER, 2006; ^l RADOSTITIS, 2002.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Animais e instalações

Os experimentos foram realizados no biotério do Setor de Anatomia Patológica, do Projeto Sanidade Animal, convênio Embrapa-UFRRJ. Foram utilizadas seis vacas adultas, com pesos entre 376 e 468 kg, mestiças de Holandês, soropositivas para brucelose, sem alterações clínicas e que deveriam ser eutanasiadas para atender à legislação brasileira. Os animais foram mantidos em baias individuais de alvenaria, com piso de cimento, medindo 4,0 m x 5,0 m, com acesso à água e capim picado (*Panicum maximum*) à vontade.

3.2 Delineamento experimental

Os animais foram previamente pesados, vermifugados com ivermectina e colocados em baias individuais, visando à adaptação e a observação clínica prévia. Em seguida, administraram-se, por via oral, doses únicas de MF (Sigma Aldrich Co) diluído em 50 ml, de água destilada. Quatro animais foram submetidos à movimentação. O delineamento dos experimentos realizados encontra-se detalhado no Quadro 1. Os bovinos foram acompanhados clinicamente até o óbito. O exame clínico foi realizado a cada duas horas e foram avaliadas as frequências cardíaca e respiratória, temperatura, frequência e intensidade dos movimentos ruminais, presença ou não de pulso venoso e comportamento dos animais.

A cada animal foi atribuído um número de registro para sua identificação e os dados obtidos nos exames clínicos realizados antes e durante os experimentos foram anotados em fichas clínicas individuais. Os principais dados do delineamento experimental encontram-se na tabela 4.

3.3 Estudos anátomo-histopatológicos

Após a morte, os animais foram imediatamente necropsiados. Fragmentos de rim, coração, fígado, músculos, pulmão, baço, esôfago, tireóide, adrenal, traquéia, abomaso, intestino grosso, intestino delgado, língua, pâncreas e todo o encéfalo foram coletados e fixados em formalina 10% por 48 horas, desidratados em álcool etílico absoluto, diafanizados em xilol, embebidos, incluídos em parafina e cortados em micrótomo à espessura de 5 micrômetros. Os cortes foram corados pela Hematoxilina & Eosina e as lâminas examinadas em microscópio óptico.

Tabela 4. Delineamento experimental em bovinos que receberam monofluoroacetato de sódio.

Animal n° (SAP)	Peso (kg)	Dose (mg/kg)	Quantidade de MF (mg)	Movimentado
1190 (31213)	432	0,5	216	Não
1215 (31209)	468	0,5	234	Sim
1262 (31211)	439	0,5	220	Sim
1307 (31212)	387	1,0	387	Sim
1327 (31214)	410	1,0	410	Não
1358 (31210)	376	1,0	376	Sim

4 RESULTADOS

Os principais resultados sobre o quadro clínico-patológico e desfecho localizam-se na Tabela 5. Os detalhes sobre a sintomatologia encontram-se em protocolos experimentais no Anexo I.

4.1 Dose Administrada, Início dos Sintomas e Duração dos Sintomas Graves ("Fase Dramática")

As seis vacas que receberam 0,5 e 1,0 mg/kg de MF vieram a óbito. Os animais que receberam 0,5 mg/kg apresentaram os primeiros sintomas leves entre 2 horas 5 minutos e 13 horas e 20 minutos e graves 5 horas e 3 minutos e 19 horas e 55 minutos após a administração do MF. Nos bovinos que receberam 1 mg/kg, os primeiros sintomas leves foram observados entre 2 horas e 12 minutos e 3 horas e os graves entre 2 horas e 7 horas e 10 minutos após a administração do MF. A duração dos sintomas graves ("fase dramática") variou entre 2 e 14 minutos.

4.2 Quadro Clínico Geral

Em todas as vacas observaram-se taquicardia (FC 128 a 162), jugular repleta (Figura 3) com pulso venoso positivo, respiração abdominal, ligeira perda de equilíbrio, por vezes cambaleavam, apoiavam a cabeça no flanco, levantavam e deitavam em decúbito esternal (Figura 4), repetidamente. Dois animais apresentaram poliúria, três tiveram tremores musculares, dois, sialorréia, dois apresentaram veias da face ingurgitadas (Figura 4). Observou-se ainda miose acentuada no bovino 1358. Na "fase dramática", todos os animais deitavam-se e levantavam-se em menor intervalo de tempo, caíam em decúbito lateral, esticavam os membros (Figura 5), faziam movimentos de pedalagem, apresentavam respiração ofegante, opistótono, nistagmo, mugidos e morriam rápido.

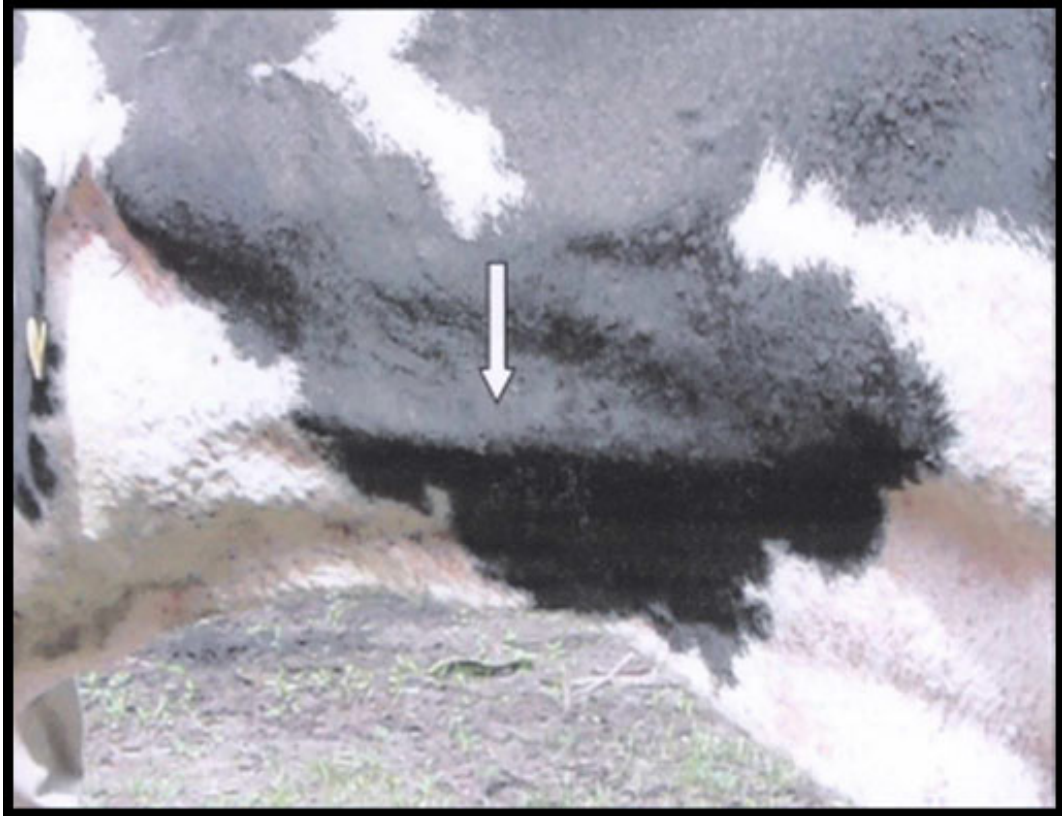


Figura 3. Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Jugular repleta (seta). Bovino 1262 (0,5 mg/kg) uma hora antes do óbito.

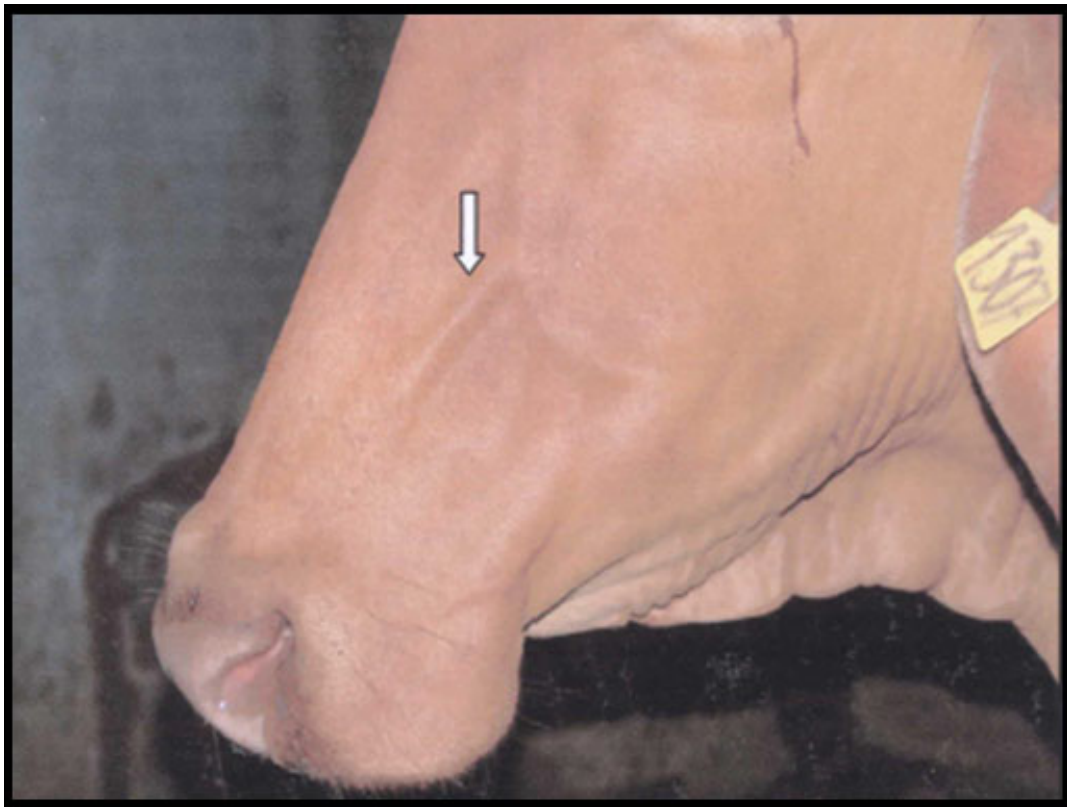


Figura 4. Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Veias da face moderadamente ingurgitadas (seta). Bovino 1307 (1,0 mg/kg) três horas antes do óbito.

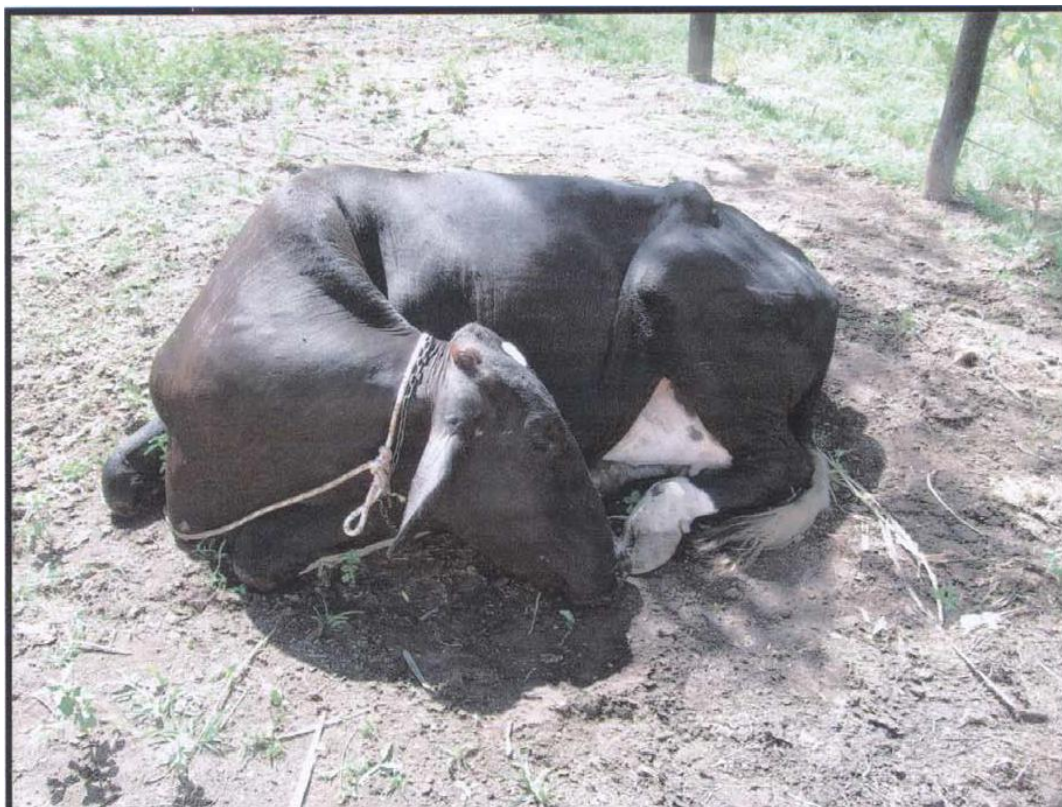


Figura 5. Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Bovino 1190 (0,5 mg/kg) em decúbito esternal (vinte e seis minutos antes do óbito).



Figura 6. Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Bovino 1262 (0,5 mg/kg) em decúbito lateral na “fase dramática”.

4.3 Achados de Necropsia

Com exceção do animal 1327, os demais apresentaram leve a moderado edema da subserosa nos locais de fixação da vesícula biliar no fígado (Figuras 6), além de leve edema em torno do intestino delgado (duodeno) em contato com pâncreas. Observaram-se ainda aurículas, veias cava cranial, jugulares, ázigos direita, costo cervical, subclávia direita e pulmonares leve a moderadamente ingurgitadas (Figuras 7 e 8). Os demais achados consistiram de raras petéquias no pulmão, leve a acentuado edema pulmonar (Figura 9), leve a marcado edema na inserção da vesícula biliar no fígado 1358 (Figura 10), leve avermelhamento da mucosa do abomaso, raras petéquias na mucosa da vesícula biliar e acentuação do padrão lobular do fígado, leve esplenomegalia, irregularidade da adventícia e íntima dos grandes vasos e leve congestão hepática e leve hidropericárdio.



Figura 7. Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Veias cava cranial (C), ázigos direita (A), costo cervical (CC) e subclávia direita (S) repletas no bovino 1358 (1,0 mg/kg).

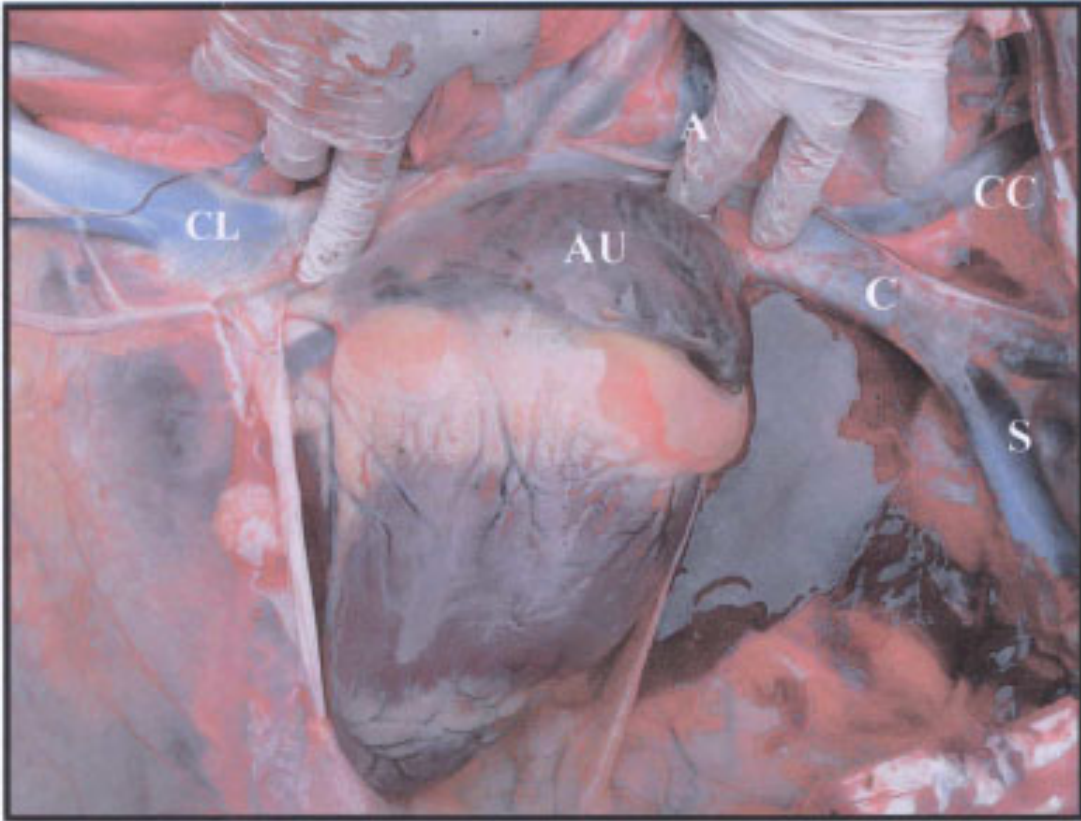


Figura 8. Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Bovino 1358 (1,0 mg/kg) com aurícula (AU) e veias cava caudal (CL) e cranial (C), ázigos direita (A), costo cervical (CC) e subclávia direita (S) repletas.

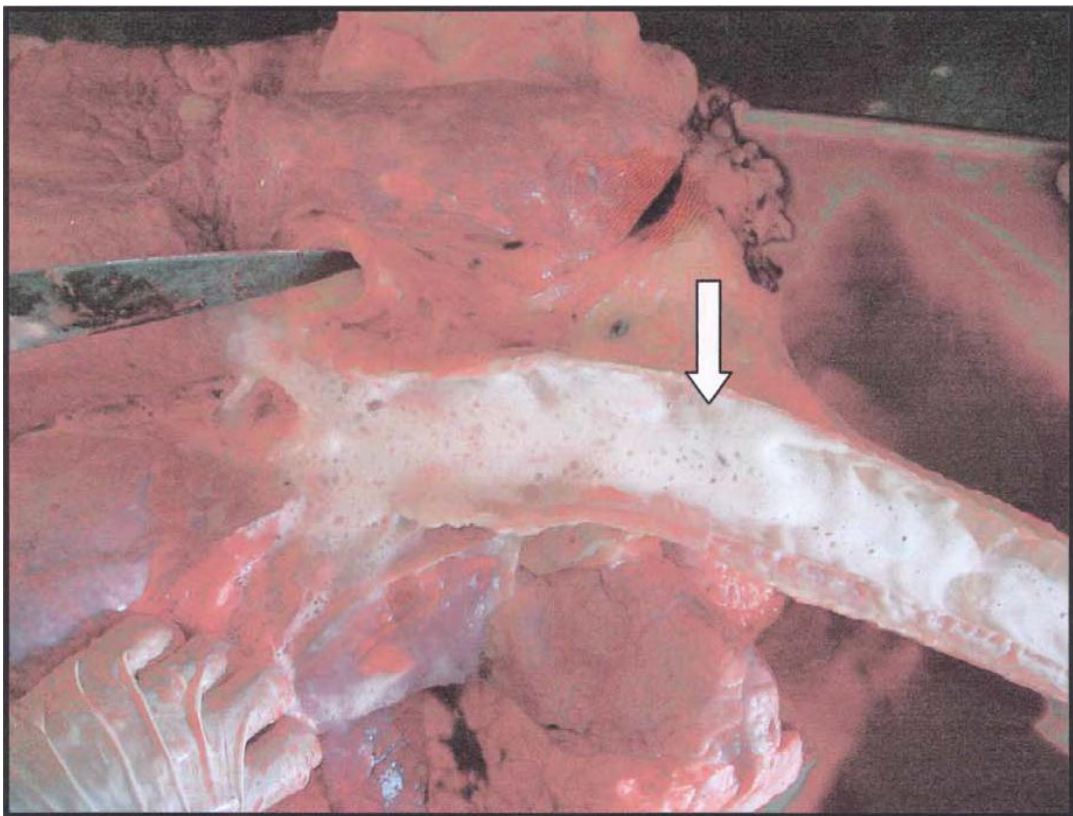


Figura 9. Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Bovino 1358 (1,0 mg/kg) com acentuado edema pulmonar caracterizado por espuma na traquéia e brônquios (seta).

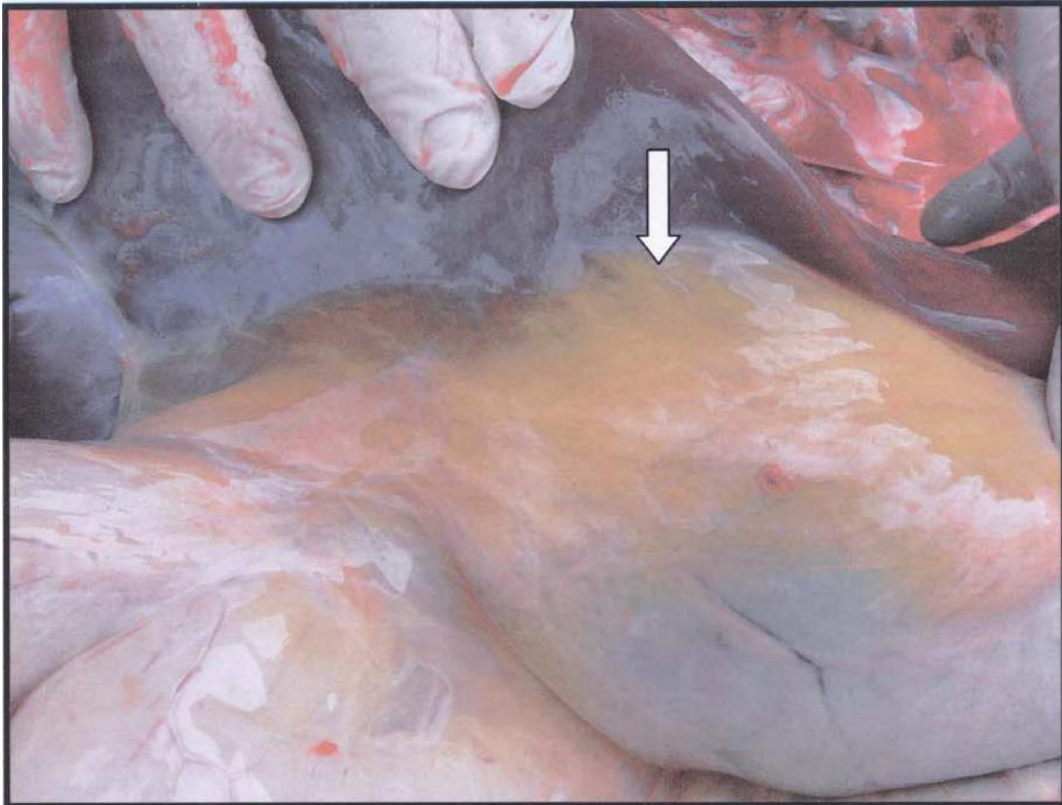


Figura 10. Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Bovino 1358 (1,0 mg/kg) com marcado edema na inserção da vesícula biliar no fígado (seta).

4.4 Achados Histopatológicos

O exame histopatológico evidenciou, no rim de todos os animais leve a acentuada degeneração hidrópico-vacuolar dos túbulos uriníferos contorcidos distais e, por vezes, túbulos retos, associada à cariopinicose nuclear (Figuras 11-18). Havia ainda, leve a moderada congestão e leve a moderado infiltrado inflamatório linfo-plasmocitário intersticial. No fígado observaram-se edema do espaço de Disse (Figura 19), leve a moderada congestão, necrose de coagulação paracentral ou necrose individual aleatória (Figuras 20-23), vacuolização de hepatócitos na região centrolobular, leve tumefação difusa dos hepatócitos, leve a moderado infiltrado inflamatório linfo-plasmocitário periportal e macrofágico periportal, proliferação das vias biliares, leucocitoestase, esférulas eosinofílicas nos sinusóides hepáticos (corpúsculos de choque) e dilatação dos sinusóides principalmente em região centrolobular. No coração observaram-se focos de leve infiltrado inflamatório linfo-plasmocitário e leve congestão. Havia ainda leve a moderado edema pulmonar. Nos demais órgãos não foram encontradas alterações significativas. Os principais resultados encontram-se nas tabelas 5, 6 e 7.

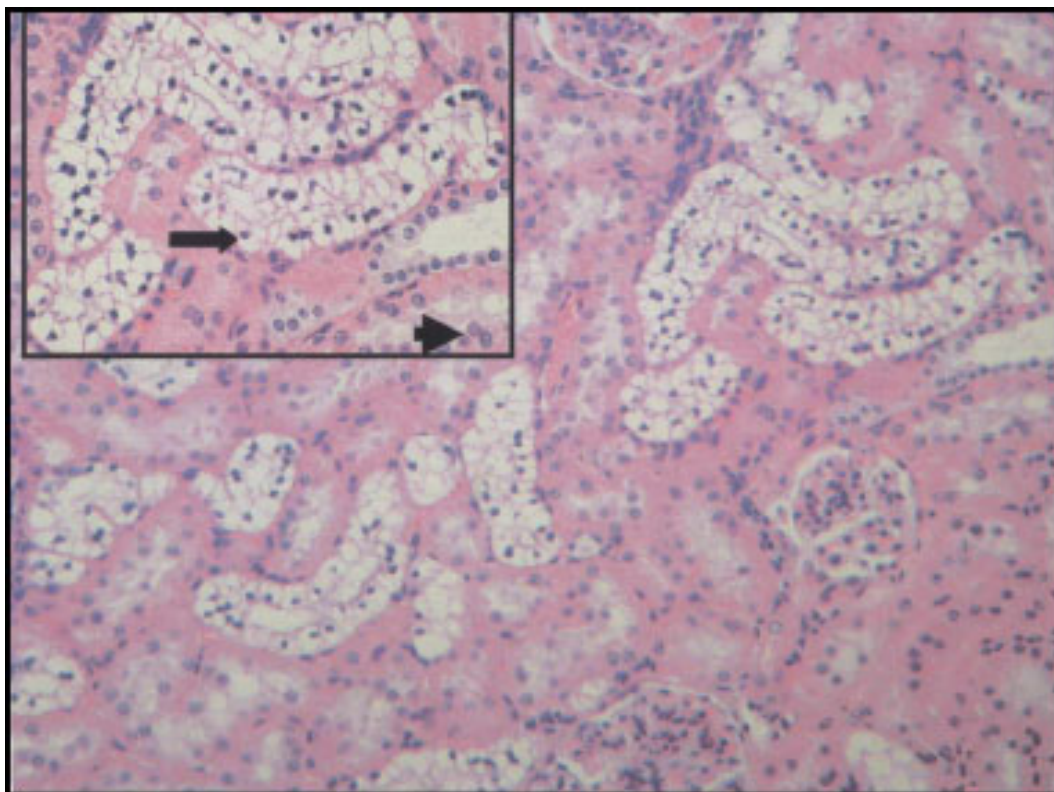


Figura 11. Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos uriníferos contorcidos distais. No detalhe, núcleos picnóticos (seta) e sem alteração (cabeça da seta). Rim do bovino 1190 (0,5 mg/kg). Obj. 25.

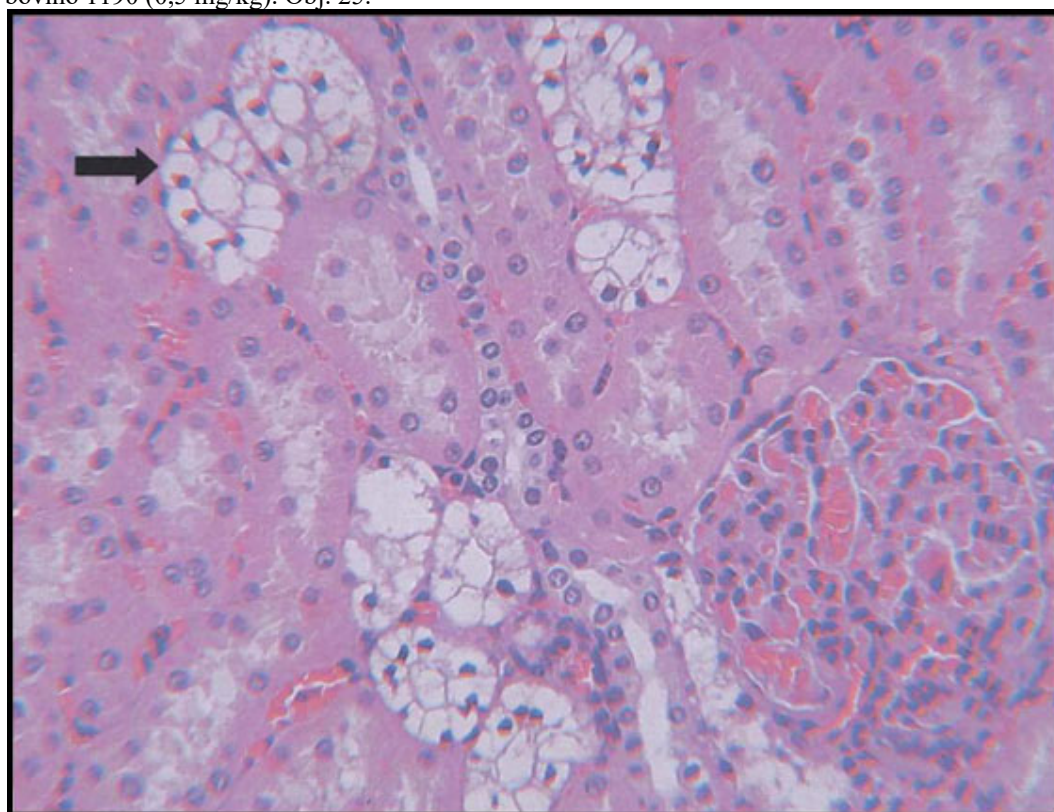


Figura 12. Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos uriníferos contorcidos distais associada à cariopícnose nuclear (seta). Rim do bovino 1215 (0,5 mg/kg). Obj. 25.

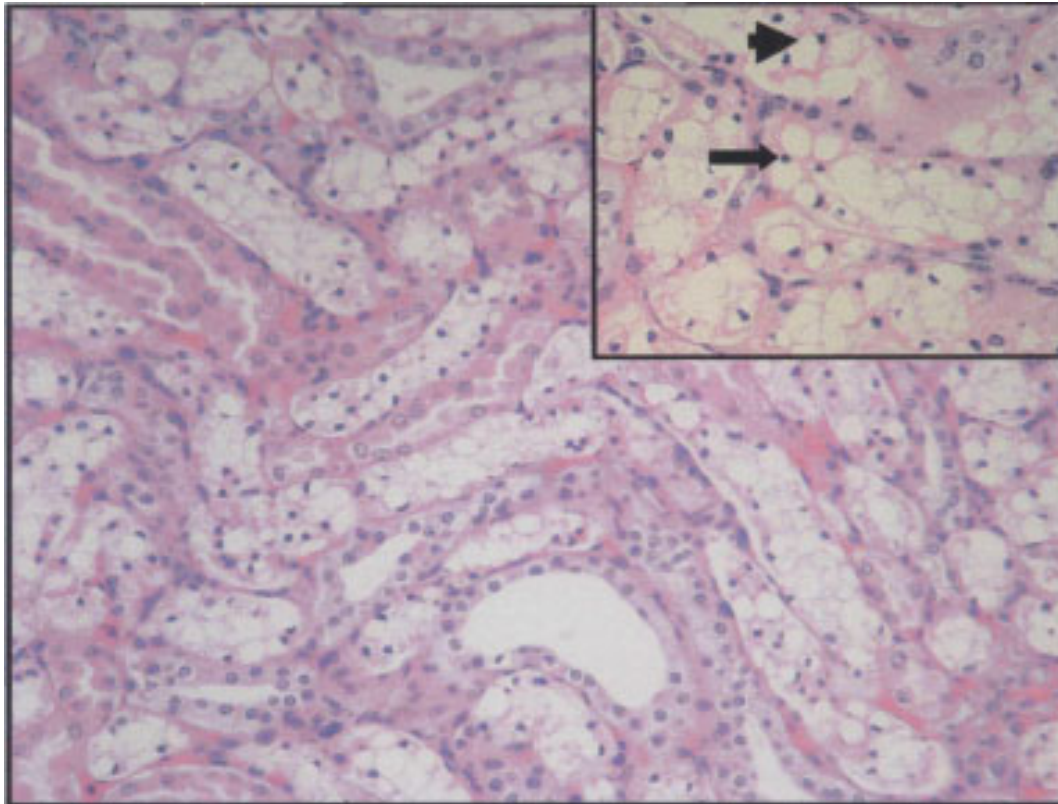


Figura 13. Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos uriníferos contorcidos distais. No detalhe, cariopínose nuclear (seta) e vacuolização citoplasmática (cabeça da seta). Rim do bovino 1327 (1,0 mg/kg). Obj. 25.

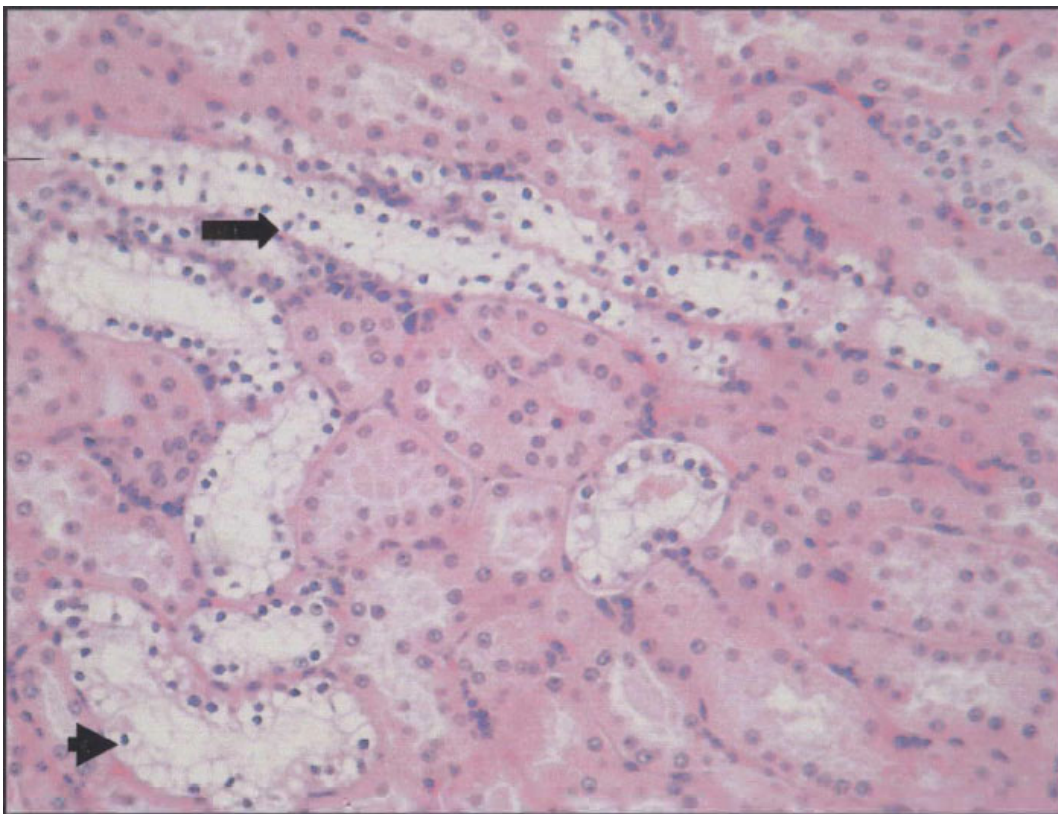


Figura 14. Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos uriníferos contorcidos distais associada à cariopínose nuclear em túbulos retos (seta) e distais (cabeça da seta). Rim do bovino 1327 (1,0 mg/kg). Obj. 25.

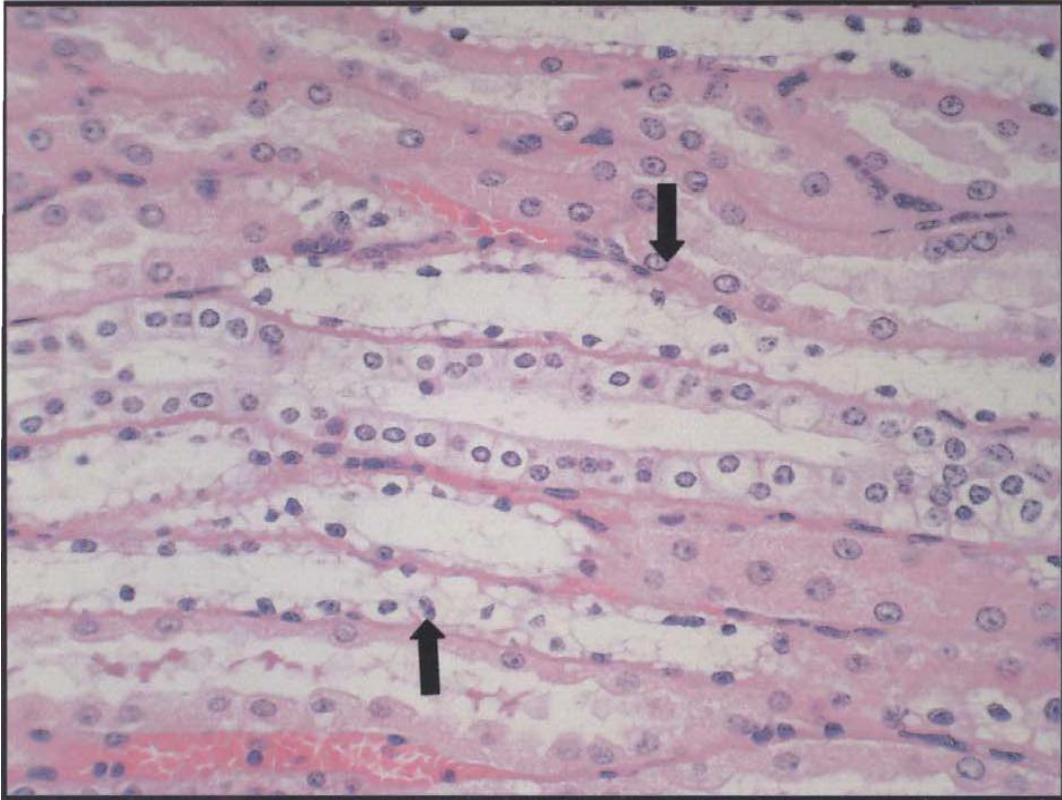


Figura 15. Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos uriníferos contorcidos distais associada à cariopínose nuclear em túbulos retos. Rim do bovino 1327 (1,0 mg/kg). Obj. 25.

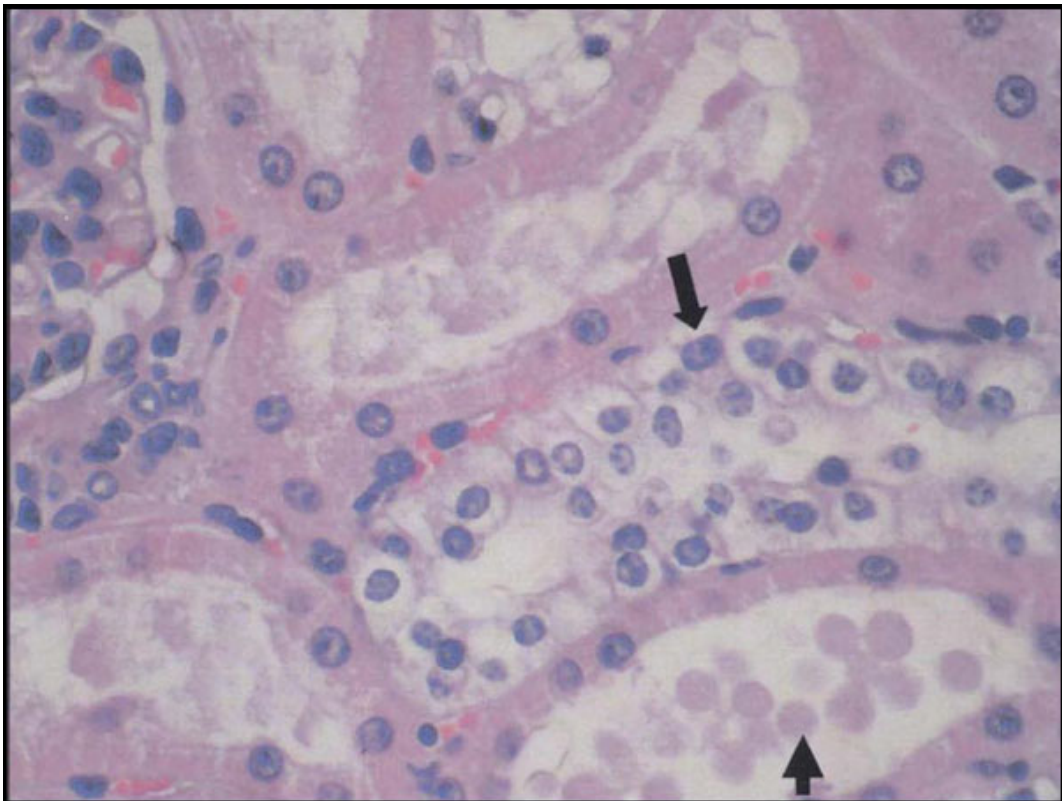


Figura 16. Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos uriníferos contorcidos distais - lesão incipiente (seta) e filtrado em forma de glóbulos (cabeça da seta). Rim do bovino 1190 (0,5 mg/kg). Obj. 40.

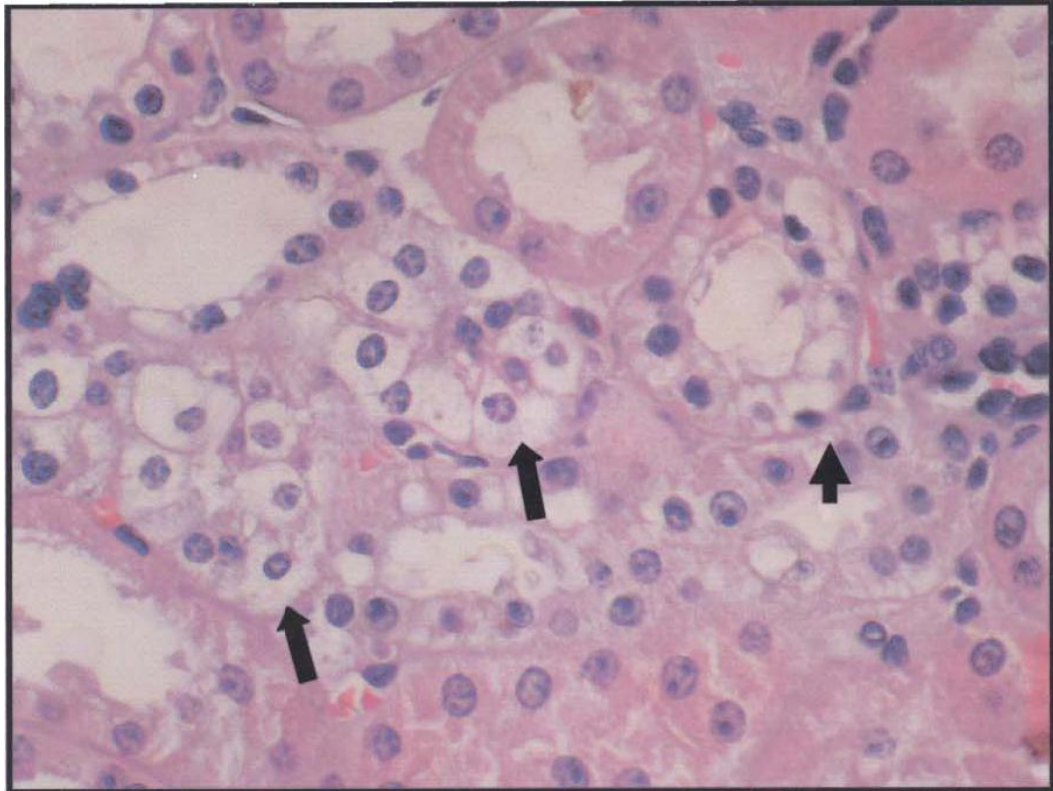


Figura 17. Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos uriníferos contorcidos distais associada à cariopínose nuclear (seta - lesão incipiente e cabeça da seta - lesão mais avançada caracterizada por marcada cariopínose nuclear). Rim do bovino 1190 (0,5 mg/kg). Obj. 40.

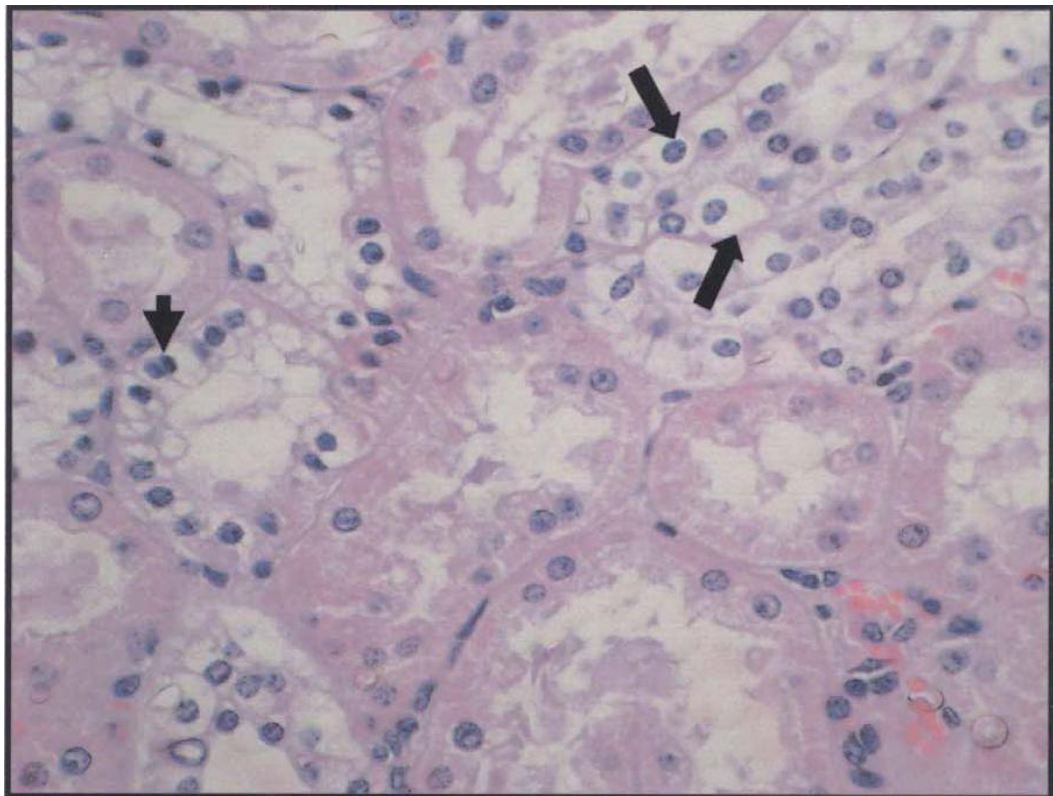


Figura 18. Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos uriníferos contorcidos distais. Lesão incipiente (seta) e lesão mais avançada caracterizada por núcleos picnóticos (cabeça da seta). Rim do bovino 1190 (0,5 mg/kg). Maior aumento. Obj. 25

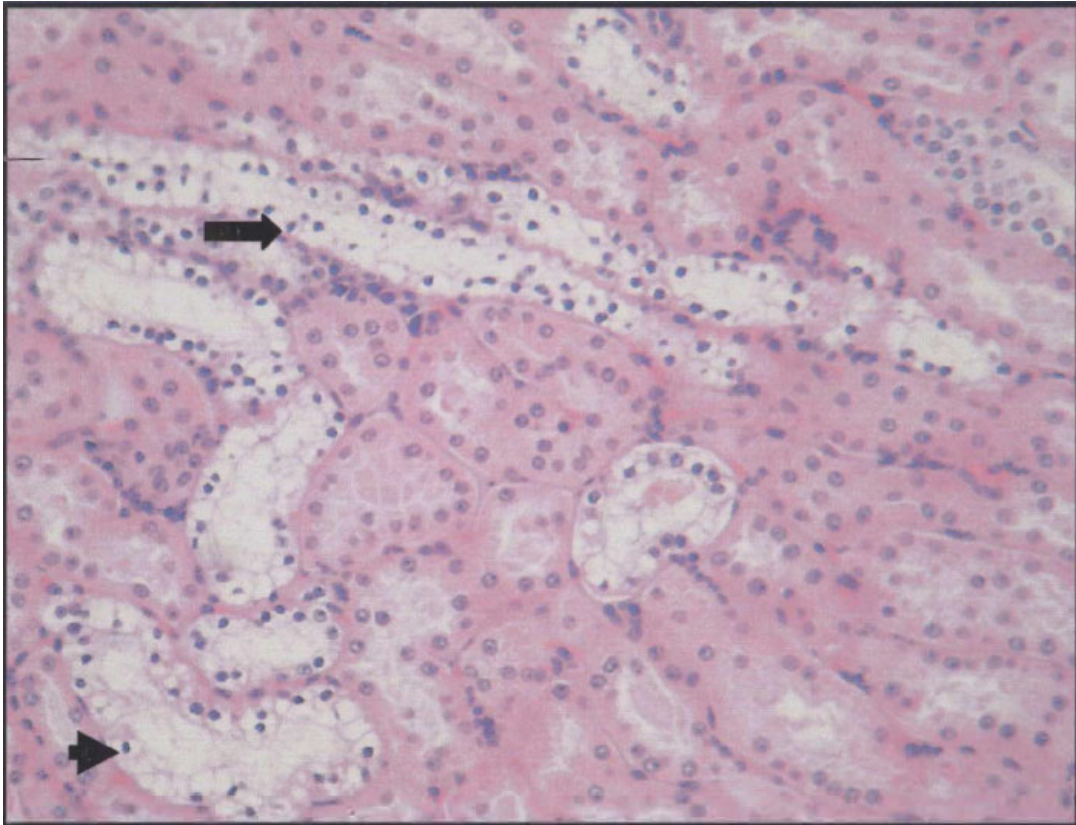


Figura 19. Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Edema do espaço de Disse (seta), tumefação de hepatócitos com glóbulos eosinofílicos no citoplasma (cabeça da seta). Fígado do bovino 1307 (1,0 mg/kg). Obj. 40.

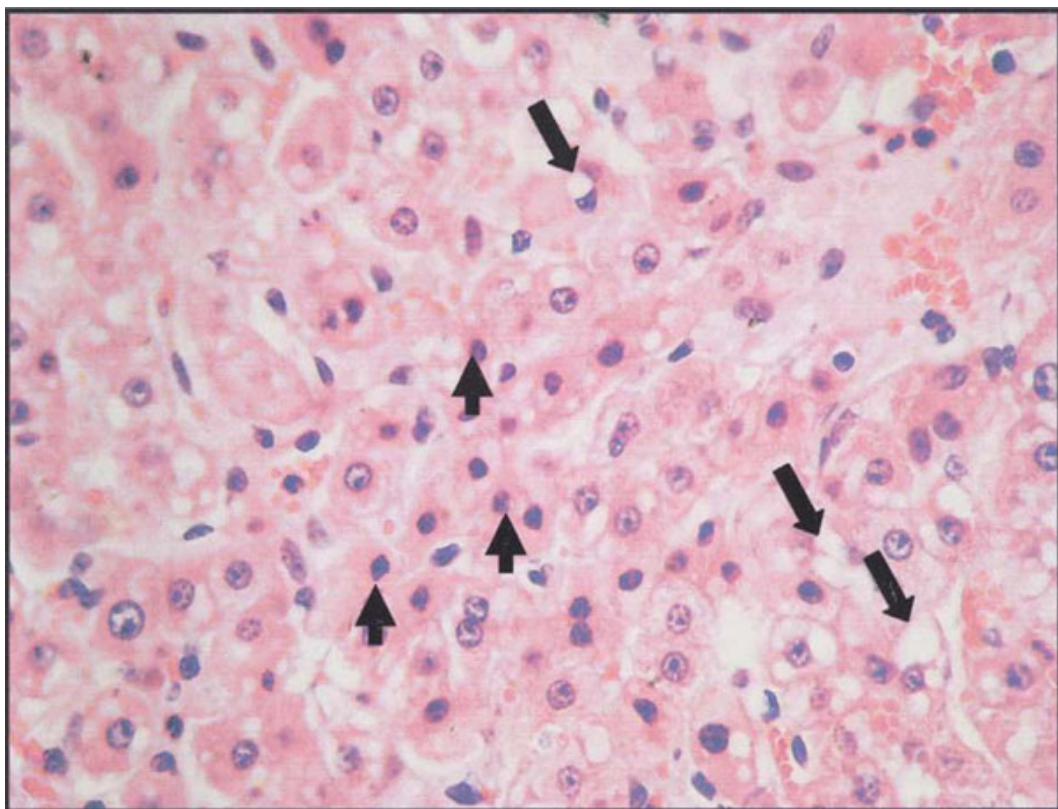


Figura 20. Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Vacuolização (seta) e necrose coagulativa focal de hepatócitos (cabeça da seta). Fígado do bovino 1307 (1,0 mg/kg). Obj. 25.

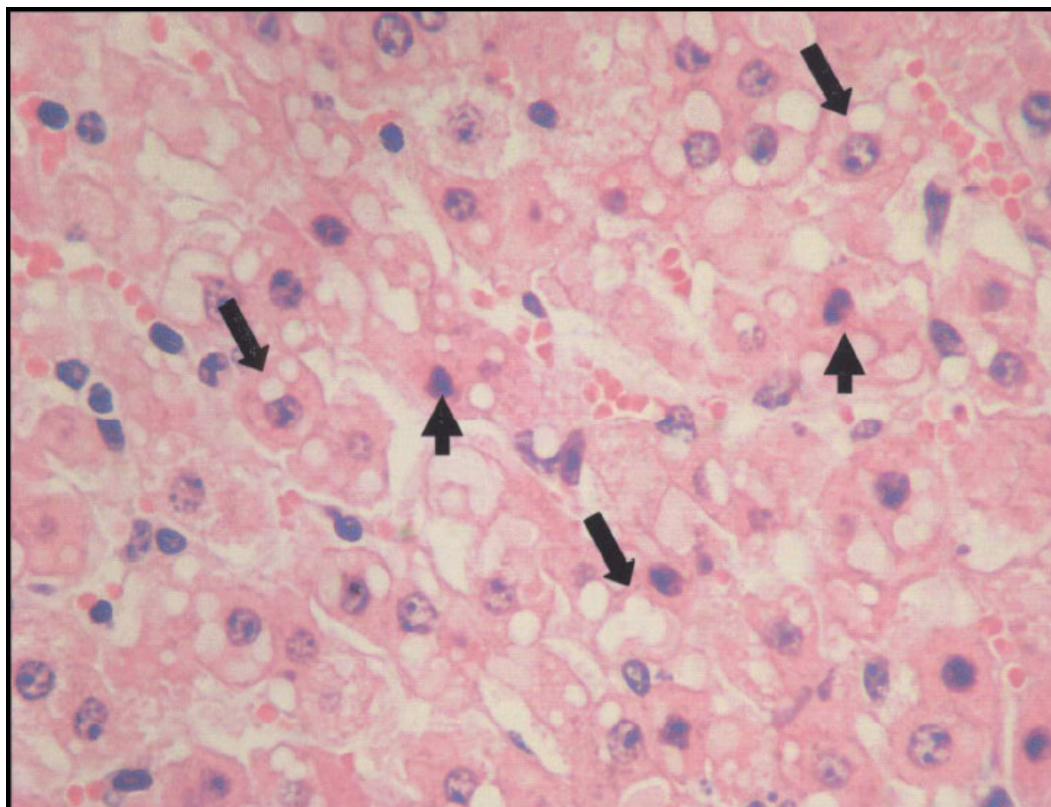


Figura 21. Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Tumefação, vacuolização (seta) e necrose de coagulação individual (cabeça da seta) de hepatócitos. Fígado do bovino 1307 (1,0 mg/kg). Obj. 40.

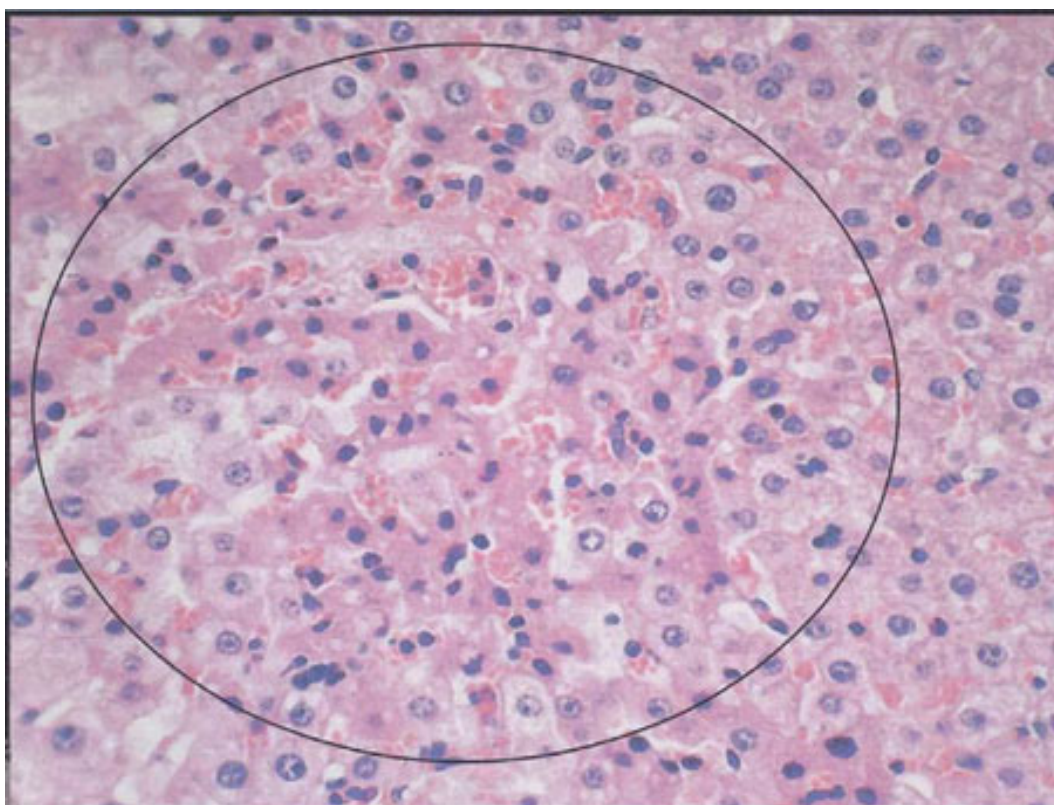


Figura 22. Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. Necrose coagulativa incipiente aleatória de hepatócitos (área delimitada). Fígado do bovino 1307 (1,0 mg/kg). Obj 25

Tabela 5. Resultados dos experimentos com monofluoroacetato de sódio em bovinos. Continua...

Bovino		MF administrado		Início dos sintomas leves após o começo da administração do MF	Início dos sintomas graves após o começo da administração do MF	Duração dos sintomas graves ("Fase dramática")	Manifestações clínicas	Desfecho	Achados de necropsia
Nº/SAP	Peso (kg)	Dose (mg/kg)	Quantidade total ingerida (mg)						
1190/ (31213)	432	0,5	216	13h 20min	19h 55min	4min	Poliúria, jugulares ingurgitadas, pulso venoso positivo, taquicardia, dispnéia, tremores musculares, opistótono, nistagmo, mugidos e morte	Óbito	Leve edema da subserosa nos locais de fixação da vesícula biliar no fígado e no duodeno em contato com o pâncreas. Aurículas, jugulares. Ázigos e pulmonares levemente ingurgitadas. Abomaso - leve avermelhamento da mucosa.
1215/ (31209)	468	0,5	234	3h 29 min	14h 40min	12min	Jugulares ingurgitadas, pulso venoso positivo, taquicardia, dispnéia, tremores musculares, opistótono. nistagmo. mugidos e morte.	Óbito	Pulmão - raras petéquias e leve edema. Leve edema da subserosa nos locais de fixação da vesícula biliar no fígado e no duodeno em contato com o pâncreas. Aurículas, jugulares, ázigos e pulmonares levemente ingurgitadas.

Tabela 5. Continuação.

		0,05*	22	-	-	-	-	-	-
1262/ (31211)	439	0,5	220	2h 5min	5h 3min	2min	Jugulares ingurgitadas, pulso venoso positivo, taquicardia, sialorréia, poliúria, relutância em mover-se e respiração abdominal, movimentos de pedalagem, opistótono, nistagmo, mugidos e morte.	Óbito	Leve edema da subserosa nos locais de fixação da vesícula biliar no fígado e no duodeno em contato com o pâncreas. Aurículas, jugulares, ázigos e pulmonares levemente ingurgitadas.
		0,1*	38,7	-	-	-	-	-	-
1307/ (31212)	387	1,0	387	3h	2h	5 min		Óbito	Leve edema da subserosa nos locais de fixação da vesícula biliar no fígado e no duodeno em contato com o pâncreas. Aurículas, jugulares, ázigos e pulmonares levemente ingurgitadas. Vesícula biliar - raras petéquias na serosa. Fígado - acentuação do padrão lobular.
1327/ (31214)	410	1,0	410	3h 28min	5h 15min	14min	Relutância em mover-se, perda de equilíbrio, pulso venoso positivo taquicardia, opistótono, nistagmo, mugidos e morte.	Óbito	Baço - levemente aumentado. Aorta - irregularidade da adventícia e íntima. Fígado - levemente congesto.
1358/ (31210)	376	1,0	376	2h 12 min	7h 10min	5min	Taquipnéia, taquicardia, miose, jugulares ingurgitadas, pulso venoso positivo, tremores musculares, opistótono, nistagmo, mugidos e morte.	Óbito	Moderado edema da subserosa nos locais de fixação da vesícula biliar no fígado e no duodeno em contato com o pâncreas, moderado edema pulmonar, veias cava caudal, cranial ázigos direita, costo cervical e subclávia direita repletas. Marcado edema pulmonar e leve hidropericárdio.

* Devido a um equívoco na pesagem, os animais 1262 e 1307 receberam 0,05 e 0,1 mg/kg de MF, respectivamente. Após 24 horas foram administradas as doses corretas (0,5 e 1,0 mg/kg) do MF.

Tabela 6. Achados histopatológicos observados no fígado de bovinos intoxicados por monofluoroacetato de sódio.

Bovino (SAP)	Tumefação e vacuolização do citoplasma de hepatócitos	Necrose de coagulação	Congestão	Leucocitoestase	Dilatação dos sinusóides	Edema do espaço de Disse	Infiltrado inflamatório linfoplasmocitário periportal	Proliferação das vias biliares	Glóbulos eosinofílicos no citoplasma de hepatócitos	Corpúsculo de choque
1190 (31213)	-	++	-	++	-	-	+	-	-	-
1215 (31209)	-	-	-	++	++	+	+	++	-	++
1262 (31211)	++	++	+	++	+	-	++	-	-	-
1307 (31212)	++	++	++	+	-	++	++	-	++	-
1327 (31214)	++	-	++	+	-	-	++	-	-	-
1358 (31210)	+++	-	-	+	-	++	++	-	-	-

* – ausente, + leve, ++ moderada, +++ acentuada.

Tabela 7. Achados histopatológicos observados no rim de bovinos intoxicados por monofluoroacetato de sódio

Bovino (SAP)	Degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos contorcidos distais	Degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos retos	Congestão	Infiltrado inflamatório linfo-plasmocitário intersticial	Filtrado em forma de glóbulos
1190 (31213)	++	–	–	–	++
1215 (31209)	+	–	++	++	–
1262 (31211)	+	–	–	–	–
1307 (31212)	++	–	–	+	–
1327 (31214)	+++	++	–	+	–
1358 (31210)	++	–	–	+	–

* – ausente, + leve, ++ moderada, +++ acentuada.

5 DISCUSSÃO

Todos os bovinos que receberam MF por via oral apresentaram quadro clínico-patológico semelhante, em vários aspectos, ao das plantas que causam “morte súbita” no Brasil.

Os animais apresentaram relutância em andar, queda, dificuldade para levantar, decúbito lateral, membros esticados, tremores musculares, respiração ofegante, movimentos de pedalagem, mugidos, opistótono, nistagmo e morte rápida. Quadro similar foi descrito em experimentos realizados com *Palicourea marcgravii* (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1986) e *Pseudocalymma elegans* em bovinos (MELLO; FERNANDES, 1940; TOKARNIA et al., 1969; TOKARNIA et al., 1993; CONSORTE et al., 1994; TOKARNIA et al., 1995; HELAYEL, 2008), assim como em outros estudos com demais plantas que causam “morte súbita” (PACHECO; CARNEIRO, 1932; DÖBEREINER; TOKARNIA, 1959; CAMARGO, 1962; DÖBEREINER; TOKARNIA, 1982; TOKARNIA; DÖBEREINER, 1982; DÖBEREINER; TOKARNIA, 1983; TOKARNIA et al., 1983; COSTA et al., 1984; DÖBEREINER et al., 1984; TOKARNIA et al., 1985; DÖBEREINER et al., 1986; PEIXOTO et al., 1987; TOKARNIA et al., 1990; TOKARNIA et al., 1991; TOKARNIA et al., 2000; BARBOSA et al., 2003; TOKARNIA et al., 2004).

Embora os bovinos que receberam 0,5 mg/kg de MF tenham começado a apresentar os sintomas antes de serem exercitados, após os exercícios, sempre tiveram os sintomas intensificados, de forma semelhante ao que foi descrito em bovinos intoxicados com plantas que causam “morte súbita” (TOKARNIA et al., 1969; COUCEIRO et al., 1976; TOKARNIA et al., 1981; TOKARNIA; DÖBEREINER, 1986; TOKARNIA et al., 1990; CONSORTE et al., 1994, TOKARNIA et al., 2000; TOKARNIA et al., 1993; GAVA et al., 1998; OLIVEIRA, et al., 2004; TOKARNIA et al., 2004; HELAYEL, 2008). Apesar do bovino 1327 (1mg/kg) não ter sido exercitado, ele veio a óbito antes do outro animal (1358), que também recebeu 1 mg/kg de MF e foi submetido ao exercício. É possível que tal fato possa ter ocorrido não só em função da susceptibilidade individual, mas também não se pode descartar uma reação ao manejo durante o exame clínico, que faz com que haja uma maior liberação de adrenalina, da qual resulta taquicardia, fibrilação e morte. Adicionalmente observaram-se jugulares e grandes vasos ingurgitados, edema pulmonar e dilatação da aurícula do coração direito, alterações já descritas em bovinos intoxicados com *P. elegans* (HELAYEL, 2008) e por outras plantas que causam “morte súbita” (BARBOSA et al., 2003; CAMARGO, 1962; COSTA et al., 1984; DÖBEREINER et al., 1986; DÖBEREINER et al., 1984; DÖBEREINER; TOKARNIA, 1959; DÖBEREINER; TOKARNIA, 1982; DÖBEREINER; TOKARNIA, 1983; PACHECO; CARNEIRO, 1932; PEIXOTO et al., 1987; TOKARNIA; DÖBEREINER, 1982; TOKARNIA et al., 2000; TOKARNIA et al., 1983; TOKARNIA et al., 1985; TOKARNIA et al., 2004). Estas alterações são observadas em animais que morrem de insuficiência cardíaca aguda (JONES et al., 2000).

A miose observada em um bovino deste estudo, a nosso ver, está associada à anoxia cerebral que ocorre pela insuficiência cardíaca prévia, mas intensificada na chamada “fase dramática” da “morte súbita”.

A intoxicação por MF nos bovinos do presente estudo determinou o aparecimento da clássica degeneração hidrópico-vacuolar nos túbulos uriníferos contorcidos distais associada à cariopcnose nuclear. Antes da reprodução das lesões renais agora demonstradas, já havia evidências circunstanciais de que o MF seria a causa, ou pelo menos um dos compostos importantes na determinação do óbito dos animais que ingerem plantas que causam “morte súbita”. Essa constatação comprova, pela primeira vez, que o MF induz a DHV dos túbulos uriníferos contorcidos distais, o que indica que estudos que envolvam metabolização de MF por bactérias ruminais teriam grande aplicabilidade econômica, uma vez que pelo menos

600.000 bovinos morrem anualmente intoxicados por plantas do grupo das que causam “morte súbita” no Brasil.

Não obstante, algumas considerações podem ser feitas a respeito da DHV. Embora tumefação celular e degeneração hidrópica sejam comuns no epitélio tubular, à exceção das descrições sobre lesões renais associadas à ingestão de plantas que causam “morte súbita” no Brasil (TOKARNIA et al., 2000), não encontramos referências a esse tipo especial de lesão.

De fato, degeneração hidrópica vacuolar tem sido observada em casos de envenenamento por diversas substâncias como dioxano (JONES; HUNT, 1983) e selenito de sódio (KHATTAB, 2007), porém, neste caso, a alteração não está restrita aos túbulos distais e não cursa com evidente cariopcnose. Nos trabalhos experimentais ou em envenenamentos acidentais ou intencionais também não encontramos menção específica a esse tipo de lesão. Outras substâncias como cisplatina (FILLASTRE; RAGUENEZ-VIOTTE, 1989), dicromato de potássio (CRISTOFORI et al., 2007), glicerol 50% (RODRIGO et al., 2004) e solução de ácido tartárico (FRIEDMAN; KAPLAN, 1943), causam DHV dos túbulos uriníferos contorcidos proximais, sem comprometer os túbulos distais. Outros compostos isolados dessas plantas como alcalóides (GUIMARÃES, 1934; BARNES; GILBERT, 1960; GAGNIN; MARAVALTHAS, 1969; MORITA et al., 1989), saponinas (GUIMARÃES, 1934; MELLO; FERNANDES, 1940; BARNES; GILBERT, 1960), ácidos málico, palicúrico e mioctônico (PECKOLT, 1868), salicilato de metila, cristais de oxalato de cálcio (COELHO et al., 2007), tanóides (GUIMARÃES, 1934), ácidos salicílico e D-metoxibenzóico (CASCON; MORS, 1962), cafeína (GÓNIK, 1988), alcalóides N-methyltyramine (CASCON; MORS, 1962; KEMMERLING, 1996) e 2-methyltetrahydro-f3-carboline (KEMMERLING, 1996) e outros não induzem aos quadros clínicos acima mencionados nem ao aparecimento de DHV.

Não encontramos na literatura trabalhos que relatam DHV em animais intoxicados natural ou acidentalmente por MF, entretanto freqüentemente degeneração e necrose tubular são mencionadas. Não sabemos o motivo pelo qual esta lesão não é adequadamente valorizada, mas uma possibilidade é que talvez haja uma discordância com relação à nomenclatura utilizada.

Também o fato de humanos e animais intoxicados por MF desenvolverem variáveis graus de azotemia (e uremia) até o ponto de ocorrer insuficiência renal, são indicações seguras de que o ácido realmente lesa o rim, provavelmente, durante o processo de excreção (CHUNG, 1984). Pode-se inferir que em humanos esse tipo de lesão não ocorra ou esteja associada a alterações ainda mais graves (necrose coagulativa) ou mais chamativas no que diz respeito à morfologia, exatamente como se observa em eqüinos intoxicados por *P. marcgravii* e *P. elegans*. De fato, eqüinos intoxicados por essas duas plantas, desenvolvem predominantemente, necrose coagulativa de túbulos uriníferos e, em menor extensão, degeneração hidrópico-vacuolar (TOKARNIA et al., 1993; 1995).

Nos casos de intoxicação por *Dichapetalum spp.* na África, *Gastrolobium spp.*, *Oxylobium spp.* e *A. georginae* na Austrália, outras plantas que contém o MF como princípio ativo, não tem sido descritas especificamente essas alterações renais. Um exame mais acurado do que descreve Steyn (1928) sobre as lesões renais observadas em animais intoxicados por *Dichapetalum cymosum* – “In these areal the staining of the tubuli were fainter than that of the adjoining tissues. These changes in the kidney can be described as a localized necrobiosis” sugere que a DI IV também ocorra nesse tipo de intoxicação, apenas não foi descrita como tal. No que se refere à intoxicação por *Gastrolobium spp.* e *Oxylobium spp.* é provável que o mesmo tenha ocorrido, uma vez que Gardner; Bennetts (1956), no livro “The Toxic Plants of Western Australia” menciona “toxic changes particularly in the epithelium of the convoluted tubules”.

Por outro lado, nem todos os animais intoxicados por plantas que causam “morte súbita” desenvolvem a típica DHV. A nosso ver, isso ocorre devido à quantidade ingerida e ao tempo de evolução. Quanto maior a dose ingerida de *P. marcgravii*, mais curta é o período para aparecimento dos sintomas. Portanto, parece razoável que animais que ingeriram maiores quantidades de MF, contido ou não em plantas, morram por parada cardíaca antes que a eliminação da substância tenha causado a lesão renal.

A vacuolização de hepatócitos observada nesse estudo pode ou não estar relacionada ao efeito do ME de vez que não se pode descartar que seja decorrente da anóxia determinada pela insuficiência cardíaca prévia à fase dramática da “morte súbita”. Essa lesão já foi relatada em intoxicação com plantas que causam “morte súbita” em bovinos como *P. marcgravii* (TOKARNIA et al., 1990), *P. aeneofisca*, *P. juruana* (OLIVEIRA. et al., 2004; TOKARNIA; DÖBEREINER, 1982), *P. grandiflora* (DÖBEREINER; TOKARNIA, 1982), *A. bilabiata* (TOKARNIA et al., 2004) e *P. elegans* (TOKARNIA et al., 1969; HELAYEL, 2008). Lesão semelhante também foi observada em hepatócitos de coelhos e cobaias intoxicados experimentalmente por *P. elegans* (TAVARES et al., 1974), *P. marcgravii* (PEIXOTO et al., 1987), *M. aff. rigida* (TOKARNIA et al., 1985) e *A. bilabiata* (DÖBEREINER et al., 1984; JABOUR et al., 2006), em caprinos que receberam *P. aeneofisca* (PASSOS, 1983) e *P. marcgravii* (TOKARNIA et al., 1993) e em ovinos (CONSORTE et al., 1994) e equinos (TOKARNIA et al., 1995) intoxicados por *P. elegans*.

Necrose hepática paracentral ou aleatória foi observada em parte dos bovinos intoxicados por MF e já foi relatada na intoxicação experimental por *A. bilabiata* em coelhos (JABOUR et al., 2006); há também referência à necrose na zona intermediária do lóbulo hepático na intoxicação experimental por *A. bilabiata* e *P. elegans* em coelhos (DÖBEREINER et al., 1984; HELAYEL, 2008). Essas lesões também podem ter sido determinadas pela estase / anoxia hepática ocasionada pela insuficiência cardíaca.

Infiltração inflamatória linfo-plasmocitária intersticial multifocal é uma lesão freqüentemente encontrada em rim de bovinos e não deve ser correlacionada à eliminação do MF, já que, sua instalação demanda mais tempo do que o período compreendido entre a ingestão do tóxico e o óbito. Trata-se, mais provavelmente, de uma alteração conhecida como nefrite segmentar (HELAYEL, 2008).

Algumas considerações devem ser feitas em relação ao diagnóstico diferencial. Em bovinos, a intoxicação por estricnina geralmente não é considerada como diagnóstico diferencial de “morte súbita”, uma vez que, por via oral, essa espécie é menos sensível devido à destruição da droga no rúmen (RADOSTITS, 2002).

Embora não seja muito comum, a morte aguda por deficiência de vitamina E/Selênio pode ser considerada no diagnóstico diferencial, apenas no que diz respeito à evolução clínica, já que os animais podem morrer sem apresentar sinais premonitórios ou após aparecimento súbito de depressão, dispnéia, taquicardia. A diferenciação deve ser feita durante a avaliação anátomo-histopatológica, uma vez que observam-se lesões de caráter degenerativo-necrótico relacionadas à musculatura esquelética e, por vezes, ao miocárdio (BARROS, 2007), alterações não evidenciadas em animais intoxicados por MF. Em adição, a presença de DIIV, ao exame microscópico dos rins, elimina quaisquer dúvidas.

A intoxicação por plantas cianogênicas cursa com evolução superaguda e poderia ser confundida com intoxicação por MF, porém, o HCN é absorvido rapidamente e os sintomas da intoxicação aparecem logo após ou já durante a ingestão da planta (CLARK; WEISS, 1952), diferentemente do que ocorre em bovinos intoxicados por MF. Além disso, não há sinais de insuficiência cardíaca e o exame microscópico não revela lesão significativa (JONES et al., 2000).

A intoxicação por *Ricinus communis* (folha e pericarpo), causa sintomas predominantemente neuromusculares e tem evolução aguda de no mínimo algumas horas. Ao

exame microscópico observa-se leve a acentuada vacuolização do parênquima hepático (TOKARNIA et al., 2000).

A distinção entre o envenenamento por MF e plantas que causam “morte súbita” deve ser feita com base nos dados epidemiológicos, uma vez que não há quaisquer diferenças clínico-patológicas. A intoxicação criminosa por MF em bovinos é pouco provável, uma vez que a comercialização da substância foi proibida no Brasil. Não se pode perder de vista, contudo, que a toxidez do monofluoroacetato se mantém por décadas, desde que armazenado adequadamente (EISLER, 1995) e também que, em 2004, dezenas de animais morreram no Zoológico de São Paulo envenenados pelo MF (ORTIS, 2005).

6 CONCLUSÃO

Degeneração hidrópico-vacuolar dos túbulos uriníferos contorcidos distais associada à cariopicnose nuclear é uma lesão característica da intoxicação por MF em bovinos, o que indica que essa substância é o composto determinante do óbito dos animais que ingerem plantas que causam “morte súbita”.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADESP. 2007. Associação de Empresas Controladoras de Pragas do Estado. Disponível em <http://www.adesa.org.br> acesso em 07/07/07.
- ALLENDER, W.J. Determination of sodium fluoroacetate (compound 1080) in biological tissues. **Journal of Analytical Toxicology.**, v.14, p.45-49, 1990.
- ANNISON, E.F.; HILL, K.J.; LINDSAY, D.B.; PETERS, R.A. Fluoroacetate poisoning in sheep. **Journal of Compared Pathology**, v.70, p.145-155. 1960.
- APLIN, T.E.H. Poison plants of Western Australia. Toxic species of genera *Gastrolobium* and *Oxylobium*. **Journal of Agriculture Western Australian**, v. 8, p.42-52, 200-206, 241-243, 408, 414, 1968.
- APTEKMAN, K. P.; ALTWEGG, D.; KITAMURA, E. A.; VICENTE, P. C.; SAKATE, M. Estudo retrospectivo de felinos intoxicados por monofluoroacetato de sódio. In: 7ª Mostra Científica da FMVZ-UNESP, Botucatu, 2003, Botucatu. **Anais da 7ª Mostra Científica da FMVZ-UNESP, Botucatu. Botucatu: FMVZ-UNESP**, v. 7. p. 58-58, 2003.
- ATZERT, S. P. A review of sodium monofluoroacetate its properties, toxicology and use in predator and rodent control. **Special Scientific Report on Wildlife** 146. U.S. Department of the Interior, 1971.
- AULERICH, R. J.; RINGER, R. K.; SAFRONOFF, J. Primary and secondary toxicity of warfarin, sodium monofluoroacetate, and methyl parathion in mink. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, v.16, p.357-366, 1987.
- BALCOMB, R., C. A. BOWEN II, H.O. WILLIAMSON. Acute and sublethal effects of 1080 on starlings. **Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology**, v.31, p.692-698, 1983.
- BALLARD, C.L.; HYDE, P.M. Effect of insulin on blood glucose and corticosterone levels in sodium fluoroacetate induced diabetes. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v.124 p.316-320, 1967.
- BARBOSA, J. D.; OLIVEIRA, C.M.C.; TOKARNIA, C.H.; RIET-CORRÊA, F. Comparação da sensibilidade de bovinos e búfalos à intoxicação por *Palicourea marcgravii* (Rubiaceae). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v.23, n.4, p. 167-172, out./dez. 2003.
- BAILEY, E. M. In: KIRK, R. W. **Current Veterinary Therapy**. 7.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1980. p.110.
- BARNES, R.A.; GILBERT, M.E.A. Investigação química preliminar de várias plantas brasileiras: Presença de alcalóides, saponinas e outras substâncias. **Boletim do Instituto de Química Agrícola**, Rio de Janeiro, v.58, p.9-26, 1960.

BARROS, C.S.L. Deficiência de selênio e vitamina E. In: RIET-CORRÊA, F.; SCHILD, A.L.; LEMOS, R.A.A.; BORGES, J.R. **Doença de Ruminantes e Equídeos**. 3 ed., 2007, p.257-263.

BENNETS, H. W.; BECK, A. B.; HARLEY, R. The pathogenesis of “falling disease”. **Australian Veterinary Journal**, Brunswick, v. 24, p. 237-324, 1948.

BENSLEY, E.H.; JORON, G.E. The treatment of acute poisoning. In: STEWART, C.P. et. al. **Toxicology: mechanisms and analytical methods**. New York: Academic Press, v.2, p.837-838, 1961.

BOSAKOWSKI, T.; LEVIN, A.A. Serum citrate as a peripheral indicator of fluoroacetate and fluorocitrate toxicity in rats and dogs. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v.85, p.428-436, 1986.

BUFFA, P.; PASQUALI-RONCHETTI, I. Biochemical lesions of respiratory enzymes and configurational changes of mitochondria in vivo. **Cell Tissue Research**, v.183, p. 1-23, 1977.

BUFFA, P.; PETERS, R.A. The in vivo formation of citrate induced by fluoroacetate poisoning in animals. **Fluoride**, v.6, p.224-47, 1950.

BURANDE, M.; GOYAL, R.K.; VERMA, S.C. Studies on the mechanism of cardiotoxic effects of sodium fluoroacetate & dobutamine. **Indian Journal of Experimental Biology**, v.21, p.150-152, 1983.

BURKE, D. G., LEW, D. K. T.; COMINOS, X. Determination of fluoroacetate in biological matrixes as the dodecyl ester. **The Journal of the Association of Official Analytical Chemists** v.72, p.503-507, 1989.

CAMARGO, W. A. Uma nova “erva-de-rato” tóxica para bovinos *Palicourea barbiflora* (?); comparação com a *Palicourea marcgravii* var. *pubescens* e com *Psychotria officinalis*, Rubiaceae. **Arquivos do Instituto Biológico**, São Paulo, v. 29, p. 1-11, 1962.

CARLSON, T.L. Envenenamentos por pesticidas organofosforados e a base de carbamatos. In: KIRK, R.W. **Atualização terapêutica veterinária IX: pequenos animais**. São Paulo, Manole, 1988. v.1, p. 192-195.

CASCON, C.S.; MORS, W.B. Substâncias isoladas da *Palicourea marcgravii* St. Hil: Uma nova síntese da N-metil-tiramina. **Anais da Associação Brasileira de Química** v.21, p.5360, 1962.

CASPER, H.H.; McMAHON, T.L.; PAULSON, G.D. Capillary gas chromatographic-mass spectrometric determination of fluoroacetate residues in animal tissues. **Journal of Association Off. Analytical Chemistry**, v.68, n. 4, p. 722-725, 1985.

CHENOWETH, M. B. Monofluoroacetic acid and related compounds. **Pharmacological Reviews**, v.1, p.383-424, 1949.

CHENOWETH, M.B.; KANDEL, A.; JOHNSON, L.B.; BENNETT, D.R. Factors influencing fluoroacetate poisoning. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic**, v. 102, p.31-49, 1951.

CHENOWETH, M.B.; GILMAN, A. Studies on the pharmacology of fluoroacetate. 1 - Species response to fluoroacetate. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic**, v.87, p. 90-103, 1946.

CHENOWETH, M. B.; ST. JOHN, E.F. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic**, v.90, p.76, 1947.

CHI, C-H.; CHEN, K-W.; CHAN, S-H.; WU, M-H.; HUANG, J-J. Clinical presentation and prognostic factors in sodium monofluoroacetate intoxication. **Clinical Toxicology**, v.34, p.707-712, 1996.

CHI, C-H.; LIN, T-K.; CHEN, K-W. Hemodynamic abnormalities in sodium monofluoroacetate intoxication. **Human and Experimental Toxicology**, v.18, p.351-353, 1999.

CHUNG, H.M. Acute renal failure caused by acute monofluoroacetate poisoning. **Veterinary and Human Toxicology**, v.26, p. 29-32, 1984.

CLARK, R.; WEISS, K. E. Factors contributing towards bloat in ruminants. **Journal of South African Veterinarian Medical Association**, v. 23, n. 2, p. 103-106, 1952.

CLARKE, D.D. Fluoroacetate and fluorocitrate: Mechanism of action. **Neurochemistry Research**, v.16, n.9, p. 1055-1058, 1991.

COELHO, E.G.; AMARAL, A.C.F.; FERREIRA, J.L.P.; SANTOS, A.G.; PINHEIRO, M.L.B.; SILVA, J.R.A. Calcium oxalate crystals and methyl salicylate as toxic principles of the fresh leaves from *Palicourea longiflora*, an endemic species in the Amazon state. **Toxicon** v.49, p.407-409, 2007.

COLLICCHIO, R.C. **Intoxicação por fluoroacetato de sódio: avaliações clínica, hemogasométrica, eletrocardiográfica e da eficácia do gluconato de cálcio e succinato de sódio como protocolo terapêutico**. Botucatu, 2002. 133p. Dissertação (Mestrado em Clínica Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista.

COLLICCHIO-ZUANAZE, R.C.; SAKA'IE, M.; SCHWARTZ, D.S.; TREZZA, E.; CROCCI, A.J. Calcium gluconate and sodium succinate for therapy of sodium fluoroacetate experimental intoxication in cats: clinical and electrocardiographic evaluation. **Human and Experimental Toxicology**, v. 25, n.4, p. 175-182, 2006.

CONSORTE, L. B.; PEIXOTO, P. V.; TOKARNIA, C. H. Intoxicação experimental por *Pseudocalymma elegans* (Bignoniaceae) em ovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira, Seropédica**, v. 14, n. 4, p. 123-133, out./dez. 1994.

CORSI, A.; GRANATA, A.L. Differential toxicity of fluoroacetate to heart, kidney and brain mitochondria in the living rat. **Biochemistry Pharmacology**, v.16, p.1083-1089, 1967.

COSTA, M. V.; NASCIMENTO, E.F.; PESSOA, J.M.; COSTA, W.R. Lesões em bovinos intoxicados por *Palicourea marcgravii* St. Hil. **Arquivos Brasileiros Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 36, n. 5, p. 571-580, 1984.

COUCEIRO, J. E. M.; SILVA, A. C. C.; SILVA, J. A. Observações e ensaios sobre a alegada intoxicação de bovinos por plantas, no Estado de Pernambuco. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA VETERINÁRIA, 15., 1976. Rio de Janeiro. **Resumos...** Rio de Janeiro: [s. n.], 1976.

CRISTOFORI, P.; ZANETTI, E.; FREGONA, D.; PIAIA, A.; TREVISAN, A. Renal proximal tubule segment-specific nephrotoxicity: An overview on biomarkers and histopathology. **Toxicologic Pathology**, v.35, n.2, p.270-275, 2007.

CUNHA, L.C.; GORNIK, S.L.; HARAGUCHI, M.; RIET-CORREA, F.; XAVIER, F.G.; FLORIO, J.C. 2006. *Palicourea marcgravii* e *Mascagnia rigida*: um estudo por cromatografia em camada delgada (CCD). II Simpósio de Pós-Graduação e XV Semana Científica Prof. Dr. Benjamin Eurico Malucelli, São Paulo, em CD-ROM. (Resumo).

DEMARCHI, A.C.C.; MENEZES, M.L.; MERCADANTE, A.; VASSILLIEF, I. Determination of the sodium monofluoroacetate in serum by gas chromatography. **Chromatographia**, v. 54, p.402-404, 2001.

DE PAULA, L.F. **Intoxicação por fluoroacetato em cães**: avaliação clínica e eletroencefalográfica do tratamento com monoacetato de glicerol e gluconato de cálcio. Botucatu, 2000. 106p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista.

DÖBEREINER, J.; GAVA, A.; CONSORTE, L.B.; TOKARNIA, C.H. Intoxicação experimental por *Mascagnia pubiflora* (Malpighiaceae) em coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 6, n. 2, p. 51-57, jan./mar. 1986.

DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P. V.; TOKARNIA, C. H. Intoxicação experimental por *Arrahidaea hilabiata* (Bignoniaceae) em coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 4, n. 3, p. 89-96, jan./mar. 1984.

DÖBEREINER, J.; TOKARNIA, C. H. Intoxicação de bovinos pela “erva-de-rato” (*Palicourea marcgravii* St. Hil.) no vale do Itapicuru, Maranhão. **Arquivos do Instituto de Biologia Animal**, Rio de Janeiro, v. 2, p. 83-91, 1959.

DÖBEREINER, J.; TOKARNIA, C. H. Intoxicação experimental por *Palicourea grandiflora* (Rubiaceae) em coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 2, n. 3, p. 121-124, ago./set. 1982.

DÖBEREINER, J.; TOKARNIA, C. H. Intoxicação experimental por *Arrahidaea japurensis* (Bignoniaceae) em coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 3, n. 3, p. 95-97, 1983.

DÖBEREINER, J.; TOKARNIA, C. II.; CANELLA, C. F. C. Experimental poisoning of cattle by the pericarp of the fruit of *Ricinus communis*. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 1, n. 3, p. 95-97, 1981.

DÖBEREINER, J.; TOKARNIA, C. H.; SILVA, M. F. Intoxicação por *Arrabidaea bilabiata* (Bignoniaceae) em bovinos na Região Amazônica do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira** Seropédica, v. 3, n. 1, p. 17-24, 1983.

EASON, C.T.; GOONERATNE, R.; FITZGERALD, H.; WRIGHT, G.; FRAMPTON, C. Persistence of sodium monofluoroacetate in livestock animals and risk to humans. *Human and Experimental Toxicology*, v. 13, p.119-122, 1994.

EASON, C.T.; WICKSTROM, M.; GREGORY, N. Product stewardship, animal welfare, and regulatory toxicology constraints on vertebrate pesticides. **Proceedings of the fiftieth New Zealand Plant Protection Conference**, p. 206-213, 1997.

EASON, C. Sodium monofluoroacetate (1080) risk assessment and risk communication. **Toxicology**, v. 27, p.181-182, 523-530, 2002.

EASTLAND, W.G.; BEASOM, S.L. Effects of ambient temperature on the 1080-LD50 of racoons. **Wildlife Society Bulletin**, v.14, p. 234-235, 1986.

EGEKEZE, J.O.; OEHME, F.W. Inorganic and organic fluoride concentrations in tissues after the oral administration of sodium monofluoroacetate (compound 1080) to rats. **Toxicology**, v.15, p.43-53, 1979.

EGYED, M.N. Mass poisoning in dogs associated with feeding meat contaminated with organofluoride (sodium fluoroacetate or fluoroacetamide). **Refu Veterinary**, v.35, p.9-11, 1978.

EGYED, M.N.; SCHULTZ, R.A. The efficacy of acetamide for the treatment of experimental *Dichapetalum cymosum* (Gifblaar) poisoning in sheep. **Onderstepoort Journal of Veterinary Research**, v.54, p.231-234, 1986.

EISLER, R. Sodium monofluoroacetate (1080) hazards to fish, wildlife, and invertebrates: a synoptic review. **Contaminant Hazard Reviews**, v.30, february 1995.

EMEA. The European Agency for the evaluation of medicinal products. Committee for Veterinary Medicinal Products. Strychnine,1999. Disponivel em: www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/050498en.pdf. Acesso em 04/09.

EVERIST, S.L. (1974). **Poisonous Plants of Australia**. Angus and Robertson Publishers, Sidney.

FILLASTRE, J.P.; RAGUENEZ-VIOTTE, G. Cisplatin nephrotoxicity. **Toxicological Letters**, v.46, n.1/3, p.163-175, 1989.

FRIEDMAN, M.; KAPLAN, A. Studies concerning the site of renin formation in the kidney. IV. The renin content of the mammalian kidney following specific necrosis of proximal convoluted tubular epithelium. **Journal of Experimental Medicine**, v. 77, p. 65-73, 1943.

- FOLB, P.I. Cytostatic and immunosuppressive drugs. In: MEYLER, L., DUKES, M.N.G. **Meyler's side effects of drugs: encyclopedia of adverse reactions and interactions**, 1984. p.836.
- FOSS, G.L. The toxicology and pharmacology of methyl fluoroacetate (MFA) in animals, with some notes on experimental therapy. **Brazilian Journal of Pharmacology**, v.3, p.118-127, 1948.
- FUYU, G.; HUIFANG, W.; YI, L. Sensitive and selective method for the determination of sodium monofluoroacetate by capillary zone electrophoresis. **Journal of Chromatography**, v.719, p. 421-426, 1996.
- GAGNIN, M.A.H.; MARAVALHAS, N. (1969). Ocorrência de alcaloides no gênero *Palicourea*. **Anais do 20º Congresso Nacional de Botânica**, Goiânia, Goiás, pp.91-105.
- GAMMIE, J. Sodium fluoroacetate poisoning in a cat. **Canadian Veterinary Journal**, v.21, p.64, 1980.
- GARDNER, C.A.; BENNETTS, I.W. **The toxic plants of Western Australia**. Perth: Western Australia Newspaper, 1956, 254pp.
- GAVA, A. et al. Intoxicação experimental por *Prunus sellowii* (Rosaceae) em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 12, n. 1/2, p. 1-4, 1992.
- GAVA, A.; PILATI, C.; CRISTANI, J.; SIMOES, J.; SIMOES, L. Intoxicação cianogênica em bovinos alimentados com Tifton (*Cynodon sp.*). VIII CAMEV, 8., 1998, Lages. **Resumo...** Lages:[s. n.], 1998.
- GENGELBACH, G.P., WARD, J.D.; SPEARS, J.W. Calves. **Journal of Animal Science**, v.72, p.2722-2727, 1994.
- GFELLER, R.W.; MESSONNIER, S.P. Intoxicação aguda por organofosforado e carbamato. In: **Manual de toxicologia e envenenamentos em pequenos animais**. 2.ed. São Paulo: Roca, 2006. p.179-182.
- CHANDLER, E.A.; GASKELL, C.J.; GASKELL, R.M. **Clínica e terapêutica em felinos**. 2006. Editora Roca, 1 Ed., 632pp.
- GODOY, H. M.; CARMEN, V. M. Myocardial adenine nucleotides, hexose phosphates and inorganic phosphate, and the regulation of phosphofructokinase activity during fluoroacetate poisoning in the rat. **Biochemistry Pharmacology**, Oxford, v. 23, p. 3179-3189, 1974.
- GORGI, A.A. White muscle disease in foals. In: Cornell University Seminar, EUA, 2004, p.34-37.
- GORNIAK, S. L.; SOUZA-SPINOSA, H; PALERMO-NETO, J; FERRO, V O; DE OLIVEIRA, F. Chromatographic isolation of caffeine from *Palicourea marcgravii*. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 28, n. 6, p. 542, 1986.

GORNIAC, S.L. (1988). **Intoxicação por *Palicourea marcgravii***: Uma abordagem experimental. 99f. Tese de doutorado, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, USP, São Paulo.

GORNIAC, S.L.; PALERMO-NETO, J.; SPINOSA, H.S. Effect of CNS depressant drugs on acute intoxication from *Palicourea marcgravii* St Hill in rats. **Veterinary and Human Toxicology**, v.35, p.19-21, 1993.

GOONERATNE, S.R.; EASON, C.T.; DICKSON, C.J.; FITZGERALD, H.; WRIGHT, G. Persistence of sodium monofluoroacetate in rabbits and risk to non-target species. **Human and Experimental Toxicology**, v.14, p. 212-216, 1995.

GREGG, K.; HAMDORF, B.; HENDERSON, K.; KOPECNY, J.; WONG, C. Genetically modified ruminal bacteria protect sheep from fluoroacetate poisoning. **Applied and Environmental Microbiology**, v.64, p.3496-3498, 1998.

GRIBBLE, G.W. Fluoroacetate toxicity. **Journal of Chemical Education**, v.50, p.460-463, 1973.

GROLLMAN, A.P.; HARRISON, H.C.; HARRISON, H.E. The renal excretion of citrate. **Journal of Clinical Investigation**, v. 40, p. 1290-1296, 1961.

GUIMARAES, C.C. Herva de rato. **Vida Médica**, Rio de Janeiro, v.2, p.324-333, 1934.

HARAGUCHI, M. Plantas Tóxicas de Interesse na Pecuária. **Biológico**, São Paulo, v.65, n.1/2, p.37-39, jan./dez., 2003.

HASTINGS, A.B.; PETERS, R.A.; WAKELIN, R.W. A study of the influence of the inorganic ion environment on the convulsions induced in pigeons by fluorocitrate. **Journal of Physiology**, v.120, p.50-51, 1953.

HELAYEL, M.A. **Morte súbita em bovinos causada pela ingestão de *Pseudocalymma elegans* (Bignoniaceae) no município de Rio Bonito, RJ. Rio de Janeiro, 2008. 91p.** Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

HENDERSHOT, L.; CHENOWETH, M.B. Fluoroacetate and fluorobutyrate convulsions in the isolated cerebral cortex of the dog. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic**, v.113, p.160-168, 1955.

HENRICI, M. Preliminary report upon the occurrence of hydrocyanic acid in the grasses of Bechuanaland: part I. **11th and 12th Rep. Director Veterinary Education Research**, Pretoria, p. 495-498, 1926.

HEYWARD, R.P.; NORBURY, G.L. Secondary poisoning of ferrets and cats after 1080 rabbit poisoning. **Wildlife Research**, v. 25, p. 75-80, 1998.

HOEHNE, F. C. Plantas tóxicas e suspeitas da Flora Brasileira: *Palicourea marcgravii* St. Hil. (*Psychotria marcgravii* Spreng.) herba de rato verdadeira. **Revista Indústria Animal**, São Paulo, v. 2, n. 8, p. 873-881, 1932.

HOMSE, A.C. Hipocupremia experimental em bovinos: su efecto sobre parametros reproductivos y bioquimicos. **Revista Medicina Veterinaria**, Buenos Aires, v.62, n.5, p.369-384, 1981.

HOOGENBOOM, J.J.L.; RAMMELL, C.G. Determination of sodium monofluoroacetate (compound 1080) in tissues and baits as its benzyl ester by reaction-capillary gas chromatography. **Journal of Analytical Toxicology**, v.11, p.140-143, 1987.

HORNFELDT, C.S.; LARSON, A.A. Seizures induced by fluoroacetic acid and fluorocitric acid may involve chelation of divalent cations in the spinal cord. **European Journal of Pharmacology**, v.179, p.307-313, 1990.

HORNSHAW, T. C.; RINGER, R. K.; AULERICH, R. J.; CASPER, H. H. Toxicity of sodium monofluoroacetate (compound 1080) to mink and European ferrets. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v.5, p.213-223, 1986.

HOOSER, S.B. Swine toxicosis. **Swine Health and Production**, v. 4, n. 5, p. 247-250. 1996.

HUANG, T.Y.; PANG, X.Q.; CH'ANG, H.L. Prophylactic effect of reserpine in cardiac failure caused by monofluoroacetic acid derivatives. **Acta of Pharmacology and Toxicology**, v.47, p.78-80, 1980.

HUGGHINS, E. J.; CASPER, H. II.; WARD, C.D. Tissue fluoroacetate residues in prairie dogs dosed with low-level sodium monofluoroacetate. **Journal of the Association of Official Analytical Chemists**, v.71, p.579-581, 1988.

HUMPHREYS, D.J. **Veterinary toxicology**. 3.ed. London: Bailliere Tindall, 1988. p.179-181.

HUTCHENS, J.O.; WAGNER, H.; PODOLSKY, B. The effect of ethanol and various metabolites on fluoroacetate poisoning. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic**, v.95, p.62-70, 1949.

JABOUR, F. F.; SEIXAS, J. N.; TOKARNIA, C. H.; BRITO, M. F. Variação da toxidez de *Arrabidaea bilabiata* (Bignoniaceae) Em resposta a coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 26, n. 3, p. 171-176, jul./set. 2006.

JONES, T.C.; HUNT, R.D.; KING, N.W. **Patologia Veterinária**. Barueri: Manole, 6a. ed, 2000, 1415p.

JONES, T. C.; IIUNT, R. D. **Veterinary Pathology**. 5. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1983, cap. 24: The urinary system: p. 1443-1502.

KHATTAB, F.K.I. Effects of sodium selenite on the ultrastructure of the kidney cortex in normal rats. **Journal of Applied Sciences Research**, v.3, n.9, p.803-810, 2007.

KEMMERLING, W. Toxicity of *Palicourea marcgravii*: combined effects of fluoroacetate, Nmethyltyramine and 2-methyltetrahydro-beta-carboline. **Journal of Bioscience**, v.51, p.59-64, 1996.

KIMBALL, B.A.; MISHALANIE, E.A. Gas chromatographic determination of sodium monofluoroacetate as the free acid in an aqueous solvent. **Journal of Chromatography**, v.634, p.289-296, 1993.

KRAMER, H.L. Liquid chromatographic determination of sodium fluoroacetate (compound 1080) in meat baits and formulations. **Journal of Association Off Analytical Chemistry**, v. 67, n.6, p. 1058-61, 1984.

KREBS, H.C.; KEMMERLING, W.; HABERMEHL, G. Qualitative and quantitative determination of fluoroacetic acid in *Arrabidaea bilabiata* and *Palicourea marcgravii* by F-NMR spectroscopy. **Toxicon**, v.32, p.909-913, 1994.

LLOYD, W.F. Sodium fluoroacetate (compound 1080) poisoning. In: KIRK, R. W. et.al. **Current Veterinary Therapy**. 8.ed. Philadelphia: W.B. Saunders,1983. p. 112-3.

MARAIS, S.T. Monofluoroacetic acid, the toxic principle of "Gifblaar" *Dichapetalum cymosum* (Hook). **Onderstepoort Journal of Veterinary Science Animal and Industry**, v. 20, p. 67-73, 1944.

MARKS, C.A., HACKMAN, C., BUSANA, F.; GIGLIOTTI, F. Assuring that 1080 toxicosis in the red fox (*Vulpes vulpes*) is humane: fluoroacetic acid (1080) and drug combinations. **Wildlife Research**, v.27, p. 483-494, 2000.

MARQUES, A.P.; RIET-CORREA, F.; SOARES, M.P.; ORTOLANI, E.L.; GIULIODORI, M.J. Mortes súbitas em bovinos associadas à carência de cobre. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 23, n.1, p. 21-32, 2003.

MARRAZZI, M.A.; HOLLIDAY, J.F. Comparison of insulin hypoglycemia-induced and fluoroacetate-induced convulsions in gold thioglucose lesioned mice. **Biochemistry and Pharmacology**, v.30, p.3231-3237, 1981.

McGARY, E.D.; MELOAN, C.E. A rapid qualitative method for the detection of monofluoroacetic acid (1080) in the presence of sodium fluoride in liquide baits. **Analytical Letter**, v.15, p. 1051-1056, 1982.

McEWAN, T. Isolation and identification of the principle of *Gastrolobium grandiflorum*. **Queensland Journal of Agricultural Sciences**, v.21, n. 2, p.1-14, 1964.

- McILROY, J.C. The sensitivity of Australian animals to 1080 poison. I. Intraespecific variation and factors affecting acute toxicity. II. Marsupial and eutherian carnivores. **Australian Wildlife Research**, v. 8, p. 369-383, 385-399, 1981.
- McILROY, J. C. The sensitivity of Australian animals to 1080 poison. IV. Native and introduced rodents. **Australian Wildlife Research**, v.9, p.505-517, 1982.
- McILROY, J. C. The sensitivity of Australian animals to 1080 poison. VII. Native and introduced birds. **Australian Wildlife Research**, v.11, p.373-385, 1984.
- McTAGGART, D.R. Poisoning due to sodium fluoroacetate ("1080"). **The Medical Journal of Australia**, v.2, p.641-642, 1970.
- MEHLMAN, M. A. Inhibition of pyruvate carboxylation by fluorocitrate in rat kidney mitochondria. **The Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 243, n. 8, p. 1919-1925, 1967.
- MEISER, H.; HAGEDORN, H.W. Atypical time course of clinical signs in a dog poisoned by strychnine. **Veterinary Record**, v.151, n.1, p.21-24, 2002.
- MELLO, E.M.M.; FERNANDES, J.S. (1940). Contribuição ao estudo de plantas tóxicas brasileiras. Serviço de Informação Agrícola, **Ministério da Agricultura**, Rio de Janeiro. 50pp.
- MINNAAR, P.P.; SWAN, G.E.; McCRINDLE, R.I.; DE BEER, W.H.; NAUDE, T.W. A high-performance liquid chromatographic method for the determination of monofluoroacetate. **Journal of Chromatography and Science**, v. 38, p.16-20, 2000.
- MISUSTOVA, J.; NOVAK, L.; HOSEK, B. Influence of lowered environmental temperature on metabolic and lethal effects of sodium fluoracetate in mice. **Physiology Bohemoslov**, v.18, p.319-323, 1969.
- MORITA, H.; ICHIHARA, Y.; TAKEYA, K.; WATANABE, K.; ITOKAWA, H.; MOTIDOME, M. A new alkaloid glycoside from the leaves of *Palicourea marcovii*. **Plantas Medicinai** v. 55, n.3, p:288-289, 1989.
- MOUNT, M.E. Toxicologia. In: ETTINGER, S.J., ACKERMAN, N., ALTMAN, S. et al. **Tratado de medicina interna veterinária**. 3.ed. São Paulo: Manole, 1992. p. 482-8.
- NICHOLLS, T.; SUTHERLAND, W. Poisoning 1080-dogs-the use of glycerol monoacetate as a method of treatment. **Control & Therapy**, n. 1321, 1982.
- NIEDERMAN C.N., BLODGETT D., EVERSOLE D., SCHURIG G.G.; THATCHER C.D. Effect of copper and iron on neutrophil function and humoral immunity of gestating beef cattle. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.204, n. 11, p.1796-1800, 1994.
- NOBREGA, JR.; ESCARIO, J. E.; RIET-CORREA, F.; MEDEIROS, R. M. T; DANTAS, A. F. M. Intoxicação por *Sorghum halepense* (Poaceae) em bovinos no semi-árido. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 26, n. 4, p. 201-204, out./dez. 2006.

NORSWORTHY, U.D. Toxicose por organofosforados e carbamatos. In: NORSWORTHY, G.D. et al. **O paciente felino. Tópicos essenciais de diagnóstico e tratamento**. 2.ed. Barueri: Manole, 2004. Cap.102, p.440-443.

NOVÁK, L., MISUSTOVÁ, J., HIOSEK, B. Course of respiratory exchange and body temperature in mice after repeated administration of fluoracetate: an indicator of aconitase activity in vivo. **Physiology Bohemoslov**, v.21, p.53-61, 1972.

OELRICI IS, P.B.; McCEWAN, T. The toxic principle of *Acacia georginae*. **Queensland Journal of Agricultural Sciences**, v.19, p.1-16, 1962.

O'HAGAN, B.J. Fluoroacetate poisoning in seven domestic dogs. **Australian Veterinary Journal**, v. 82, p.756-758, 2004.

OLIVEIRA, M.M. Chromatographic isolation of monofluoroacetic acid from *Palicourea marcgravii*, St. Hill. **Experientia**, v. 19, p. 586, 1963.

OLIVEIRA, C. M. C.; BARBOSA, J.D.; MACEDO, R.S.C.; BRITO, M.F.; PEIXOTO, P.V.; TOKARNIA, C.H. Estudo comparativo da toxidez de *Palicourea juruana* (Rubiaceae) para búfalos e bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 24, n. 1, p. 27-30, jan./mar. 2004.

OLIVER, A.J.; KING, D.R.; MEAD, R.J. Fluoroacetate tolerance, a genetic marker in some Australian mammals. **Australian Journal of Zoology**, v.27, p.362-72, 1979.

OMARA, F., SISODIA, C.S. Evaluation of potential antidotes for sodium fluoroacetate in mice. **Veterinary and Human Toxicology**, v.32, p.427-429, 1990.

ORTIS, M. Comissão externa destinada a acompanhar as investigações sobre o envenenamento de animais ocorrido na Fundação Zoológico de São Paulo (envenenamento no Zoológico de São Paulo) 2005. Disponível em www.camara.gov.br/sileg/Integras/292702.pdf Acesso em 29.03.08.

OSWEILER.G.D. Rodenticides. In: **Toxicology**. Media: Willians & Wilkins, 1996. chap. 22, p. 289-93.

OZAWA, H.; TSUKIOKA, T. Determination of sodium monofluoroacetate in soil and biological samples as the dichloroanilide derivative. **Journal of Chromatography**, v. 473, p. 251-259, 1989.

PACHECO, a; CARNEIRO V. Estudos experimentais sobre plantas tóxicas. I. Intoxicação dos animais pela “erva-de-rato da mata”. **Revista Sociedade Paulista Medicina Veterinária**, São Paulo, v. 2, n. 2/3, p. 23-46, 1932.

PALERMO-NETO, J., MORAES-MOREAU, R.L. Monofluoroacetato de sódio (Composto 1080). **Folha Médica**, v. 110, p. 59-65, 1995.

PALMATEER, S. D. 1989. Status of strychnine, compound 1080, and registered alternatives. Pages 14-16 in Ninth Great Plains Wildlife Damage Control Workshop proceedings. U.S. Department of Agriculture Forest Service General Technical Report RM-171 (also published as Great Plains Agricultural Council Publication 127).

PALMATEER, S. D. 1990. Registration status of vertebrate pesticides with emphasis on 1080 and strychnine. Pages 113-115 in L. R. Davis and R. E. Marsh, editors. Proceedings 14th Vertebrate Pest Conference. University of California, Davis.

PASSOS, D. A. **Intoxicação experimental em caprinos (*Capra hircus*) por *Palicourea aeneofusca* (M. Arg.) Standl (Rubiaceae).** 1983. 40p. Dissertação, (Mestrado em Ciência Veterinária) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 1983

PEACOCK, E. A. 1964. Sodium monofluoroacetate (compound 1080). U.S. Bureau of Sport Fisheries and Wildlife, Division of Predator and Rodent Control, Circular Letter dated 1 July 1964. Mimeographed. 26 pp.

PECKOLT, T, Apud GUIMARAES, C.C. (1934). Herva de rato. *Vida Modica*, Rio de Janeiro, v.2, p.324-333, 1868.

PEIXOTO, P. V.; DOBEREIBER, J.; TOKARNIA, C.H.; PEIXOTO, C.S. Intoxicação experimental por *Palicourea marcgravii* (Rubiaceae) em coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 7, n. 4, p. 117-129, jul./set. 1987.

PEREIRA, Z.V.; MEIRA, R.M.S.A.; AZEVEDO, A.A. Morfoanatomia foliar de *Palicourea longepedunculata* Gardiner (Rubiaceae). **Revista Árvore**, v. 17, n. 6, p. 759-767, 2003.

PETERS, R.A. Lethal synthesis. **Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.**, v.139, n.895, p.143-70, 1952.

PETERS, R.A.; SPENCER, H.; BIDSTRUP, M.D. Subacute fluoroacetate poisoning. **Journal of Occupational Medicine**, v. 23, n. 2, p.112-113, 1981.

PHILLIPPO, M.; HUMPHRIES, W.R.; GARTHWAITE, P.H. The effect of dietary molibdenum and iron on copper status, puberty, fertility and oestrous cycle in the cattle. **Journal of Agriculture Science**, v.109, p.321-336, 1987.

QUIN, J.I.; CLARK, R. Studies on the action of potassium monofluoroacetate (CH₂FCOOK) [*Dichapetalum cymosum* (Hook) Engl.] toxin on animals. **Onderstepoort Journal of Veterinary Science Animal**, v.22, p.77-82, 1947.

RAABE, W.A. Ammonia and disinhibition in cat motor cortex by ammonium acetate, monofluoroacetate and insulin-induced hypoglycemia. **Brain Research**, v. 210, p.311-322, 1981.

- RADOSTITS, O. M.; GAY, C.; BLOOD, C.; HINCHCLIFF, W. **Clínica Veterinária: um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e eqüinos**. 9. ed. Rio de Janeiro: G. Koogan, 2002.
- RAMMELL, C.G.; HOOGENBOOM, J.J.L.; JULIAN, R. Treatment of 1080 poisoning in dogs with glycerol monoacetate, **New Zealand Veterinary Journal**, v.33, p.149-150, 1985.
- REIGART, J.R.; BRUEGGEMAN, J.L.; KEIL, J.E. Sodium fluoroacetate poisoning. **American Journal of Disease Children**, v.129, p.1224-1226, 1975.
- ROBISON, W. H. Acute toxicity of sodium monofluoroacetate to cattle. **Journal of Wildlife Management**, v.34, p.647-648, 1970.
- ROBINSON, R.F., GRIFFITH, J.R., WOLOWICH, W.F., NAHATA, M.C. Intoxication with sodium monofluoroacetate (compound 1080). **Veterinary and Human Toxicology**, v. 44, p. 93-95, 2002.
- RODRIGO, R.; BOSCO, C.; HERRERA, P.; RIVERA, G. Amelioration of myoglobinuric renal damage in rats by chronic exposure to flavonol-rich red wine. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.19, p.2237-2244, 2004.
- ROKITA, S. E.; WALSH, C. Turnover and inactivation of bacterial citrate lyase with 2-fluorocitrate and 2-hydroxycitrate stereoisomers. **Biochemistry**, Washington, v. 22, n. 12, p. 2821-2828, 1983.
- ROY SHAPIRA, A., TAITELMAN, U., BURSZSTEIN, S. Evaluation os the role ionized calcium in sodium fluoroacetate ("1080") poisoning. **Toxicology Applied Pharmacology**, v.56, p.216-20, 1980.
- SAAD, A. D.; CAMARGO, W. V. A. Intoxicação cianídrica em animais domésticos. **Instituto Biológico**, São Paulo, v. 33, n.10 p. 211-220, 1967.
- SAKAI T.F.; MIYAHARA, T. Fluorometric determination of monofluoroacetic acid. **Eisei Kagaku**, v.27, p. 45-49, 1981.
- SANDERS, D.E. Bovine neonatal ataxia associated with hypocupremia in pregnant cows. **Journal of American Veterinary Association**, v.176, p.728-729, 1980.
- SAYAMA, K.; O. BRUNETTI. The effects of sodium fluoroacetate (1080) on California quail. **California Fish and Game**, v.38, p. 295-300, 1952.
- SCHVARTSMAN, S. **Intoxicações agudas**. São Paulo: Sarvier, 1971. p.194-95.
- SCHULTZ, R.A.; COETZER, J.A.W.; KELLERMAN, T.S.; NAUDÉ, T.W. Observations on the clinical, cardiac and histopathological effects of fluoracetate in sheep. **Onderstepoort Journal of Veterinary Research**, v.49, p.237-245, 1982.

SHAW, J.M. Successful outcome of combined organochlorine and organomercury poisoning in a dog. **Veterinary Record**, v.122, n.21, p. 516, 1988.

SHERLEY, M. The traditional categories of fluoroacetate poisoning signs and symptoms belie substantial underlying similarities. **Toxicology Letters, Shannon**, v.151, p.399-406, 2004.

SIMONNET, H.; GAUTHIER, C.; PELLET, M. Effect of acidosis, alkalosis and monofluoroacetate administration on citrate and ATP content of rat renal medulla and papilla. **Archives of International Physical Biochemistry**, v. 88, p. 69-74, 1980.

SMALLEY, H.E. Toxicity of the carbamate insecticide, carbaryl, in swine, sheep, and dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**., v.156, p.142, 1970.

SOBESTIANSKY, J.; BARCELLOS, D. **Doenças dos suínos**. Goiânia: Cãnone Editorial, 2007. p.435-437.

SPENCER, A.F., LOWENSTEIN, J.M. Citrate content of liver and kidney of rat in various metabolic states and in fluoroacetate poisoning. **Biochemistry Journal**, v.103, p. 342-348, 1967.

SPORKERT, F., PRAGST, R., HÜBNER, S., MILLS, G. Headspace solid-phase microextraction with 1-prenyldiazomethaneon-fibre derivatisation for analysis of fluoroacetic acid in biological samples. **Journal of Chromatography**, v. 772, p.45-51, 2002.

STEYN, D.G. Gifblaar poisoning. A summary of our present knowledge im respect of poisoning by '*Dichapetalum cymosum*'. **Report Veterinary Research South Africa**. v. 13/14, p. 187-194, 1928

TAKAHASHI, K.; NEWBURGER, P.E.; COHEN, H.J. Glutathione peroxidase protein. Absence in selenium deficiency states and correlation with enzymatic activity. **Journal of Clinical Investigation**, v.77, p.1402-1404, 1986.

TAVARES, M. I.; REZENDE, A. M. L.; DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental por *Pseudocalymma elegans* em coelhos e cobaias. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 9, p. 91-94, jan./mar. 1974.

TOKANIA, C.H., PEIXOTO, P.V., DÖBEREINER, J. Poisonous plants affecting heart funcion of cattle in Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v.10, p.1-10, 1990.

TOKARNIA, C H.; BARBOSA, J.D.; OLIVEIRA, C.M.C.; BRITO, M.F.; OLIVEIRA, R.B.; BARBAS, L.A. Aspectos epidemiológicos e clínico-patológicos comparados da intoxicação por *Arrabidaea bilabiata* (Bignoniaceae) em búfalos e bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 24, n. 2, p. 74-79, abr./jun. 2004.

TOKARNIA, C. H.; CANELLA, C. F. C.; DÖBEREINER, J. Intoxicação por um “tingui” (*Mascagnia rigida* Griseb.) em bovinos no Nordeste do Brasil. **Arquivos do Instituto de Biologia Animal**, Rio de Janeiro, v. 4, p. 203-215, 1960.

- TOKARNIA, C. H.; COSTA, E.R.; BARBOSA, J.D.; ARMIÉN, A.G.; PEIXOTO, P.V. Intoxicação experimental por *Palicourea marcgravii* (Rubiaceae) em eqüinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 13, n. 3/4, p. 67-72, jul./dez. 1993.
- TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental por *Palicourea juruana* (Rubiaceae) em bovinos e coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 2, n. 1, p. 17-20, jan./mar. 1982.
- TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J. Intoxicação por *Palicourea marcgravii* (Rubiaceae) em bovinos no Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 6, n. 3, p. 73-78, 1986.
- TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; CANELLA, C. F. C. Intoxicação experimental em bovinos pelas folhas de *Ricinus communis*. **Pesquisa Agropecuária Brasileira Série Veterinária**, Rio de Janeiro, v. 10, p. 1-7, 1975.
- TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; CANELLA, C.F.C.; GUIMARÃES, D.J. Intoxicação experimental por *Pseudocalymma elegans* (vell.) Kuhl in bovinos. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 4, p. 195-204, 1969.
- TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; COUCEIRO, J.E.M.; CORDEIRO, A.C. Intoxicação por *Palicourea aeneofusca* (Rubiaceae), a causa de “mortes súbitas” em bovinos na Zona-da-Mata de Pernambuco. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 3, n. 3, p. 75-79, 1983.
- TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P. V. Aspectos clínicos-patológicos complementares das intoxicações por algumas plantas tóxicas brasileiras. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 14, n. 4, p. 111-122, out./dez. 1994.
- TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; SILVA, M. F. Intoxicação por *Palicourea grandiflora* (Rubiaceae) em bovinos no Território de Rondônia. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 1, n. 3, p. 89-94, 1981.
- TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; MORAES, S. S.; PEIXOTO, P.V. Deficiências e desequilíbrios minerais em bovinos e ovinos - revisão dos estudos realizados no Brasil de 1987 a 1998. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 19, n. 2, p. 47-62, abr./jun. 1999a.
- TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P. V.; DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental por *Mascagnia aff. rígida* (Malpighiaceae) em coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 5, n. 3, p. 77-91, 1985.
- TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P. V.; DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental por *Palicourea marcgravii* (Rubiaceae) em caprinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 11, n. 3/4, p. 65-70, jul/dez. 1991.
- TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P. V.; DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental por *Palicourea marcgravii* (Rubiaceae) em ovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 6, n. 4, p. 121-131, 1986.

- TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P. V.; DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental por *Pseudocalymma elegans* (Bignoniaceae) em caprinos. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 1/2, p. 35-39, jan./jun. 1993.
- TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P. V.; DÖBEREINER, J. Poisonous plants affecting heart function of cattle in Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira, Seropédica**, v. 10, n. 1/2, p. 1-10, 1990.
- TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P.V.; ARMIÉN, A.G.; BARBOSA, J.D.; DRIEMEIER, D. Intoxicação experimental por *Pseudocalymma elegans* (Bignoniaceae) em eqüinos. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, p. 35-39, jan./mar. 1995.
- TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P.V.; BRITO, M. F.; DUARTE, M.D.; 13RUST, L.A. Estudos experimentais com plantas cianogênicas em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira, Seropédica**, v. 19, n. 2, p. 84-90, abr./jun. 1999b.
- TOKARNIA, C. II.; DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P. V. Intoxicação experimental por *Mascagnia aff rigida* (Malpighiaceae) em bovinos no Norte do Espírito Santo. **Pesquisa Veterinária Brasileira, Seropédica**, v. 5, n. 3, p. 77-91, 1985.
- TOKARNIA, C. II.; DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P. V. **Plantas Tóxicas do Brasil**. Rio de Janeiro: Helianthus, 2000. 310 p.
- TOKARNIA, C.H., COSTA, E.R., BARBOSA, J.D., ARMIEN, A.G., PEIXOTO, P.V. Intoxicação experimental por *Palicourea marcgravii* (Rubiaceae) em eqüinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira, Seropédica**. v.13, p. 67-72, 1993.
- TOKARNIA, C.H.; GUIMARÃES, J.A.; CANELLA, C.F.C.; DÖBEREINER, J. Deficiência de cobre e cobalto em bovinos e ovinos em algumas regiões do Brasil. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 6, p. 61-77, 1971.
- TOKARNIA. C.H., DÖBEREINER, J., PEIXOTO, P.V. Poisonous plant affecting livestock in Brazil. **Toxicon**, v.40, n.12, p. 1635-60, 2002.
- TORRES, S.; FERNADES, C. S. A nora de Pernambuco e a patologia animal. **Arquivo Instituto de Pesquisa Agronômicas**, Recife, v. 3, p. 35-63, 1941.
- TRABES, J., RASON, N., AVRAHAMI, E. Computed tomography demonstration of brain damage due to acute sodium monofluoracetate poisoning. **Clinical Toxicology**, v.20, p. 8592,1983.
- TWIGG, L. E., D. R. KING. The impact of fluoroacetate-bearing vegetation on native Australian fauna: a review. **Oikos**, v.61, p.412-430, 1991.
- UNDERWOOD E.J.; SUTTLE N.F. 1999. **The Mineral Nutrition of Livestock**. 3rd ed. CABI Publ. Wallingford. 614 p.
- U.S. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (EPA). 1976. Episode summary for reports involving sodium fluoroacetate. **Pesticide Episode Review System Report No. 69**. Mimeographed. 11 pp.

VALLI, V.E.O. 1985. The hematopoietic system, p.125-130. In: JUBB K.F., KENNEDY P.C. & PALMER N. (ed.) **Pathology of Domestic Animals**. Vol. 3. 3rd ed. Academic Press, New York.

VICKERY, B.; VICKERY, ML. Toxicity for livestock of organofluorine compounds present in Dichapetalum plant species. **Veterinary Bulletin**, v. 43, n.10, p. 537-542, 1973.

WILLIAMSON, J.R. Glycolitic control mechanisms -III. Effects of iodoacetamide and fluoroacetate on flucoese metabolism in the perfused rat heart. **Journal of Biological Chemistry**, v.242, p.4476-4485, 1967.

XAVIER, F.G., KOGIKA, M.M., SPINOSA, H.S. Common causes of poisoning in dogs and cats in a brazilian veterinary teaching hospital from 1998 to 2000. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 44, n. 1, p. 115-116, 2002.

XAVIER, F.G.; RIGHI, D.A.; SPINOSA, H.S. Toxicologia do praguicida aldicarb ("chumbinho"): aspectos gerais, clínicos e terapêuticos em cães e gatos. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.37, n.4, p.1206-1211, 2007.

YAMASHITA, K., YADA, H., ARIYOSHI, T. Neurotoxic effects of alpha-fluoro-betaalanine (FBAL) and fluoroacetic acid (FA) on dogs. **Journal of Toxicology Science**, v. 29, p. 155-166, 2004.

ZEFERINO, M.A., COLLICCHIO-ZUANAZE, R.C., MENEZES, M.L., SAKATE, M. Validação de um método em cromatografia líquida para análise quantitativa do monofluoroacetato de sódio no soro de gatos intoxicados experimentalmente. **Revista Brasileira de Toxicologia**, v. 18, p. 172, 2005.

ANEXO I

Bovino 1190

Vaca, adulta, mestiça de Holandês, preta e branca, com 432 kg, foi integrada aos experimentos em 11/03/08. Antes da administração, o animal mostrou-se ativo, com mucosas normocoradas, T 39°C, FC 56, FR 24 e MR 2. Às 18:25 horas, foram administrados, através de seringa, 216 mg (0,5mg/kg) de MF diluídos em 50 ml de água destilada. Comeu normalmente às 19:00 e urinou às 19:26 horas. Deitou às 21:58 horas e, vinte minutos depois apresentou FC 80 e FR 28. Defecou às 00:00 hora. No dia 12/03/08, com FC e FR dentro da normalidade, comeu às 00:16 e deitou-se às 00:18 horas. Levantou às 3:00 horas, momento em que foi realizado novo exame clínico, com FC 108 e FR 28. O animal deitava e levantava a cada 10 minutos e, às 5:03 horas, apresentou FR 32 e FC 104. Deitou novamente às 5:45 e, uma hora depois, foi levada ao piquete. Às 7:45 horas, a jugular encontrava-se repleta, com pulso venoso positivo, FR 28 e FC 160. Às 10:13 horas, com FR 60 e FC 148, apresentou leve dispnéia e respiração abdominal. Quarenta e cinco minutos depois os vasos da face e jugular estavam moderadamente ingurgitados. Urinou e defecou às 11:22 horas. Apresentou marcada respiração abdominal às 11:33 e, às 12:50 horas, iniciaram-se os tremores musculares. O quadro permaneceu inalterado até às 13:58 horas, porém neste intervalo o animal deitou e levantou diversas vezes. Às 14:00 horas, com FR 100 e FC 216, o animal apoiou a cabeça no flanco, levantou dez minutos depois, com respiração abdominal intensa e tremores musculares. Às 14:20 horas, com FC 232, caiu em decúbito lateral, com respiração ofegante, fez movimentos de pedalagem e morreu às 14:24 horas.

Bovino 1215

Vaca, adulta, mestiça de Holandês, com 468 kg, foi introduzida no experimento em 01/03/08 às 7:38 horas, quando recebeu, por via oral, através de seringa, 0,5 mg/kg (234mg) de MF diluídos em 50 ml de água destilada. Duas horas após o animal apresentou T 38,5°C, FC 52, FR 24, mucosas normocoradas e MR 2. Às 10:02 horas, foi exercitado por 2 minutos e, uma hora após o exercício, encontrava-se com pulso venoso levemente positivo, FC 88 e FR 32. Foi exercitada novamente às 11:51 horas e, após um minuto de exercício, com FC 160 e FR 40, estava mais resistente e permanecia parada mesmo quando tocada. Às 12:12 horas não levantava ao ser estimulada. O quadro permaneceu sem alteração até às 13:50 horas, quando mostrou jugular levemente ingurgitada, cabeça apoiada no flanco e miose. O animal deitou e, às 14:25 horas, apresentou respiração ofegante. Às 14:40 horas, ao ser estimulada, se levanta. Dez minutos depois, se movimentou lentamente e com dificuldade ao ser tocada para a baía. A miose era marcada às 15:30 horas. Deitou e permaneceu deitada até às 17:30 horas. Meia hora depois, tentou levantar, não conseguiu, ameaçou entrar em decúbito lateral, mas voltou ao esternal e a jugular estava mais saliente. Foi exercitada por 1 minuto e, ao final do exercício, com FC 120 e FR 32, deitou-se. O animal levantou e deitou diversas vezes com intervalos de 5 minutos até às 21:23 horas, momento em que apresentou tremores musculares e andou com bastante dificuldade. Às 21:27 horas, com FC 127, FR 30, respiração abdominal, foi exercitada por 30 segundos e deitou, com a cabeça apoiada no flanco. Novamente deitou-se e levantou-se em intervalos de cerca de 5 minutos. Às 22:10 horas, a respiração abdominal era intensa e, oito minutos depois, levanta, cai logo em seguida, entra em decúbito lateral, faz movimentos de pedalagem, opistótono, estica os membros e morre às 22:22 horas.

Bovino 1262

Vaca, preta e branca, mestiça de Holandês, pesando 439 kg. Foi realizado exame clínico completo em 04/03/08, não revelando qualquer alteração. Neste mesmo dia às 18:00 horas, os animais receberam, por via oral, 0,05 mg/kg (22 mg) de MF. Até o dia seguinte os animais não apresentaram quaisquer alterações clínicas e foi constatado um erro na pesagem do MF. Após 24 horas (dia 05/03/08, 18:00 horas), não revelando qualquer alteração, ou seja, FC 56, FR 24, T° 39,1°C, MR 2 e mucosas normocoradas, foram administrados por via oral, 220 mg (0,5mg/kg) de MF diluídos em 50 ml de água destilada. O animal se deitou às 19:15 horas, com a cabeça apoiada no flanco. Uma hora depois, ao ser exercitado por 3 minutos, apresentou resistência ao exercício, pulso venoso positivo, FC 162, FR 32 e arritmia. O animal deitou-se e levantou-se em intervalos de 5 minutos até às 22:00 horas, quando se levantou com dificuldade. Um novo exame clínico revelou FC 76 e FR 24. Ao ser novamente exercitado por 2 minutos, apresentou relutância em mover-se, leve respiração abdominal, FC 96 e FR 32. Deitou-se e levantou-se novamente em intervalos de 5 a 10 minutos até às 23:03 horas, quando entrou em decúbito lateral, fez movimentos de pedalagem, mugiu e morreu às 23:05 horas.

Bovino 1307

Vaca, adulta, mestiça de Holandês, pelagem vermelha, pesando 387 kg. No dia 05/03/08 foi realizado um exame clínico completo, não revelado quaisquer alterações e os animais receberam às 1:30 horas, por via oral, 0,1 mg/kg (38,7 mg) de MF. Até o dia seguinte os animais não apresentaram quaisquer alterações clínicas e foi constatado um erro na pesagem do MF. Após 24 horas (dia 06/03/08, 1:30 horas), não revelando qualquer alteração, ou seja, FC 54, FR 24, T 39° C, MR 2 e mucosas normocoradas, foram administrados, por via oral, através de seringa, 1 mg/kg (387mg) de MF diluídos em 50 ml de água destilada. Após quinze minutos, urinou e defecou. Às 3:30 horas, com FC 100 e FR 30, apresentou pulso venoso levemente positivo, veias da face moderadamente ingurgitadas e foi movimentado por 2 minutos. Deitou às 6:00 horas e, trinta e sete minutos depois, caiu em decúbito lateral, esticou os membros, fez movimentos de pedalagem, opistótono e morreu às 6:39 horas.

Bovino 1327

Vaca, mestiça de holandês, preta e branca, pesando 410 kg. No dia 12/03/08 foi introduzido no experimento. Às 1:32 horas, administrou-se, por via oral, através de seringa, 1 mg/kg (410mg) de MF diluídos em 50 ml de água destilada. No momento da administração os parâmetros fisiológicos estavam dentro da normalidade. Às 3:00 horas o animal apresentou FC 72 e FR 32. Levantou-se e defecou às 3:12 horas e, vinte minutos depois, deitou novamente. Às 5:00 horas, com FC 144 e FR 28, teve dificuldade para se levantar e observou-se pulso venoso positivo. Às 5:10 horas, quando levantou, mostrou ligeira perda de equilíbrio. Deitou-se e levantou-se em intervalos de 10 minutos e, por vezes, ao deitar-se, apoiava a cabeça no flanco. Às 6:36 horas, em decúbito lateral, fez movimentos de pedalagem, opistótono, esticou os membros, às 6:37, mugia e apresentava nistagmo, respiração ruidosa, arritmia com FC 186. O quadro permaneceu inalterado até às 6:49, momento em que o coração parou, mas ainda continuava fazendo movimentos de pedalagem. Às 6:50 horas parou de fazer qualquer movimento.

Bovino 1358

Vaca, mestiça de Holandês, branca, pesando 376 kg. O experimento iniciou-se em 01/03/08 e o animal não apresentava qualquer alteração clínica, com FR 16, FC 56, T° 37,7° C, MR 2 e mucosas normocoradas. Neste mesmo dia, às 7:35 horas, foram administrados por via oral, através de seringa, 376mg (1mg/kg) de MF diluídos em 50 ml de água destilada. Duas horas depois o animal permaneceu sem alteração clínica e, às 9:45 horas foi exercitado por 2 minutos, apresentando ao final do exercício, FC 136 e FR 40. Às 10:55 horas, foram observados pulso venoso positivo, respiração abdominal marcada e por vezes o animal cruzava os membros posteriores. O quadro clínico permaneceu inalterado até às 11:45 horas, quando o animal foi novamente exercitado por 1 minuto e deitou logo em seguida. Cinco minutos depois, foi realizada a prova da estase venosa e observou-se leve preenchimento da jugular. Às 11:57 horas, continuou deitada, com intensa respiração abdominal, mas levantou quando foi estimulada. Deitou sete minutos depois e, desta vez não levantou quando foi estimulada. A respiração continuava ofegante, foi exercitada por 2 minutos às 12:25 horas, urinou e deitou. Ao final do exercício apresentou FC 128, FR 44, por vezes apoiava a cabeça no flanco, ora distendia o pescoço com as narinas levemente dilatadas. O animal permaneceu deitado até às 13:25 horas e só levantou após vinte minutos, quando mostrou jugular bastante repleta, miose acentuada, FC 136, FR 48, MR 1 e marcada respiração abdominal. Deitou às 14:00 horas, quarenta minutos depois foi estimulada mas não levantou e, às 14:45 horas deitou em decúbito lateral, fez movimentos de pedalagem, opistótono, esticou os membros e morreu às 14:50 horas.