

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL  
CURSO DE DOUTORADO**

**INTOXICAÇÃO ESPONTÂNEA E EXPERIMENTAL POR  
*Simarouba versicolor* A.St.-Hill (SIMAROUBACEAE) EM  
BOVINOS**

**Nilton Marques Carvalho**

Campo Grande,MS  
2012

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL  
CURSO DE DOUTORADO**

**INTOXICAÇÃO ESPONTÂNEA E EXPERIMENTAL POR  
*Simarouba versicolor* A. St.-Hill (*Simaroubaceae*), EM  
BOVINOS  
SPONTANEOUS AND EXPERIMENTAL POISONING BY  
*Simarouba versicolor* (*Simaroubaceae*) IN CATTLE**

**Nilton Marques Carvalho**

**Orientador: Prof. Dr. Ricardo Antônio Amaral de Lemos**

Tese apresentada à Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como requisito à obtenção do título de Doutor em Ciência Animal.  
Área de concentração: Saúde Animal.

CAMPO GRANDE, MS 2012

**NILTON MARQUES CARVALHO**

"Intoxicação Espontânea e Experimental por *Simarouba versicolor* A.St.- Hill (Simaroubaceae) em bovinos"

"Spontaneous and Experimental Poisoning by *Simarouba versicolor* A.St.- Hill (simaroubaceae) In Cattle"

Tese apresentada à Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal para obtenção do título de Doutor.

APROVADO: 24/11/2012

Área concentração: Saúde Animal



Dr. Ricardo Antonio Amaral de Lemos  
Orientador

  
Dr. Fabio Jose Carvalho Faria

  
Dr. Euripedes Batista Guimarães

  
Dra. Caroline Argenta Pescador

  
Dr. Edson Moleta Celodel

Aos meus pais (in memoriam), por todo amor incondicional.  
À minha família, fonte de incentivo, compreensão  
e parceria nesta caminhada.

## AGRADECIMENTOS

Ao Supremo Arquiteto do Universo pela oportunidade, força, inspiração e proteção nesta árdua caminhada.

À FAMEZ por compor minha vida profissional.

À coordenação da Pós-graduação pelo compromisso e atenção dispensada.

Aos professores da Pós-graduação, pelos ensinamentos.

Ao Prof. Dr. Ricardo Antônio Amaral de Lemos, meu orientador e amigo, pela credibilidade na nossa proposta de pesquisa, condução, confiança, dedicação e paciência.

Ao Prof. Arnildo Pott pela indispensável colaboração na identificação e classificação botânica da planta estudada neste trabalho científico.

Aos professores Dr. Carlos Eurico dos Santos Fernandes e Dra. Karine Bonucielli Brum por aceitarem participar da banca examinadora para minha qualificação.

Às colegas da Pós-graduação Amanda Queiroz de Carvalho, Ariany Carvalho dos Santos, Flávia Barbieri Bacha, Tatiane C. Faccin, pela solidariedade durante viagens à fazenda e desenvolvimento dos experimentos; à Nickolly Lilge Kawskide Sá Ribas pelo processamento de todo o material para exame histológico; e especialmente à Ariany pela assistência nas leituras das alterações histopatológicas, fotografias destas e compilações dos dados.

À médica veterinária Elane de Jesus, pela amizade e presteza na correção do resumo em inglês.

Aos técnicos Rubiane Ferreira e Sebastião Benedito de Freitas pela cooperação no processamento histológico.

Ao auxiliar técnico Gerson Sabino, pela ajuda na sala de necropsia.

A todos da Fazenda Água Boa, pelas acolhidas solícitas.

Ao motorista Jamil Farah, por sempre nos transportar com boa vontade e segurança.

Aos que não foram nominados e que de alguma forma contribuíram para o nosso êxito deste.

Meu muito e sincero obrigado!

“Ninguém é suficientemente perfeito, que não possa aprender com o outro e ninguém é totalmente destituído de valores que não possa ensinar algo ao seu irmão”.

São Francisco de Assis

**RESUMO-** *Simarouba versicolor*, é uma planta da família Simaroubaceae, conhecida popularmente como “pau-paraíba” ou “Simarouba do Brasil”. Não há relatos de intoxicação espontânea ou experimental em bovinos e em outros animais de produção, pela mesma. Surto de mortalidades em bovinos ocorreram na região de Água Clara/MS, entre junho e dezembro de 2011, caracterizados por apatia e tremores; ao serem movimentados caíam em decúbito lateral, se debatiam e morriam. Numa propriedade foram encontrados inúmeros exemplares de *S. versicolor* com sinais de pastejamento. Dois bovinos foram necropsiados e os principais achados foram observados no abomaso e nos segmentos dos intestinos delgado e grosso, caracterizados por hiperemia difusa da serosa e mucosa. Na histopatologia evidenciou-se necrose do tecido linfóide e enterite necrosante. Para comprovar a participação da *S. versicolor* realizaram-se intoxicações experimentais em bovinos. No experimento foram utilizados quatro bovinos de 8 a 12 meses, sendo submetidos a exames clínicos e laboratoriais complementares, antes do início do experimento e durante as manifestações dos sinais clínicos. Iniciou-se os experimentos com dose única de 15 g/Kg/pv de folhas verdes da *S. versicolor*, administradas através de cânula ruminal ao bovino 1, para avaliação da toxicidade da planta. Em seguida, dois bovinos (2 e 3) receberam via oral manual dose única da planta, de 5 g e 2,5 g/Kg/pv, respectivamente, para avaliação do efeito tóxico; o bovino 3 retornou ao experimento, 27 dias após. Os bovinos 1 (15 g/kg/pv) e 2 (5 g/kg/pv) apresentaram sinais de apatia, decúbito lateral, diarreia esverdeada fétida, oito e dezesseis horas, respectivamente, após ingestão das folhas. À necropsia, os principais achados consistiam em hiperemia intensa e difusa da mucosa do abomaso, linfonodos mesentéricos aumentados de volume, áreas deprimidas na superfície e, hemorragias ao corte; a serosa e mucosa dos intestinos delgado e grosso, difusamente hiperêmicas, com conteúdo sanguinolento. Na histopatologia, observou-se necrose do tecido linfóide e enterite necrosante. O bovino 3 (2,5 g/kg/pv) apresentou apátia e inapetência. As mucosas estavam hiperêmicas e com diarreia esverdeada fétida e polidipsia, 24 horas após a administração das folhas. Após o terceiro dia, apresentou fezes pastosas fétidas, apetite, alerta e melhora do quadro clínico nos dias seguintes. Foi realizado outro experimento com dose diária oral de 1,5 g/kg/pv e 2,5 g/kg/pv de folhas verdes da *S. versicolor* por dez dias, em dois bovinos (3 e 4), com o intuito de verificar o efeito cumulativo da planta. Estes bovinos apresentaram sinais clínicos 24 horas após administração da planta, semelhantes aos que receberam dose única. Entretanto, após oito a nove dias da administração, os bovinos apresentaram recuperação espontânea gradativa do quadro clínico. O bovino 4 que sobreviveu a dose diária de 2,5 g/Kg/pv por 10 dias, retornou ao experimento 68 dias após recuperação, recebendo dose única de 3 g/Kg/pv, para avaliação de possível resistência e comprovação da menor dose única letal. Este apresentou sinais clínicos 15 horas após administração da planta com quadro clínico, lesões macro e microscópicas semelhantes aos bovinos 1 e 2. Os dados obtidos a partir do surto acompanhado e da reprodução experimental permitem concluir que *S. versicolor* é tóxica para bovinos em diferentes doses utilizadas, causando morte com evolução aguda, necrose do tecido linfóide e enterite necrosante.

**TERMOS DE INDEXAÇÃO** - doenças de bovinos. enterite necrosante. necrose linfóide. plantas tóxicas. Simaroubaceae.

**ABSTRACT** *Simarouba versicolor*, is a plant from Simaroubaceae family, popularly known as “pau-paraíba” or “Simarouba do Brasil”. There are no records of spontaneous or experimental intoxication of cattle or other livestock by this plant. Outbreaks of cattle death occurred in the region of Água Clara – MS, between June and December 2011, with symptoms of apathy and tremors; when compelled to move, the animals laid in lateral recumbence, struggled, and died. Several *S. versicolor* trees were found grazed in one farm. Two cattle were necropsied and the main findings were observed in the abomasum and segments of small and large intestines, characterized by diffuse hyperemia of the mucous and serous membranes. Histological examination revealed necrosis of lymphoid tissue and necrotizing enteritis. In order to prove the action of *S. versicolor*, an experimental poisoning in cattle was carried out. Four 8 to 12 months old calves were used in the experiment, being submitted to clinical and laboratory exams, before the initiation of the experiment and during the clinical manifestations. In the first stage cattle 1 received a single dose of 15 g/kg, of green leaves of the plant administered through ruminal cannula to evaluate the toxicity of the plant. In the next step, two cattle (2 and 3) received manually by oral route a single dose of 5 g/kg and 2,5 g/kg, respectively, to evaluate the toxic effect; cattle 3 returned to the experiment, 27 days later. Cattle 1 (15 g/kg) and 2 (5 g/kg) showed apathy, lateral recumbence, fetid green diarrhea, eight and 16 hours, respectively, after the ingestion of the plant. The main post-mortem findings were intense and diffuse hyperemia of the abomasum mucous membrane; mesenteric lymph nodes enlarged with depressed areas on the surface and at cut presented hemorrhagic areas; diffuse hyperemia of serous and mucous membranes of the small and large intestines, which had bloody content. Histological examination revealed necrosis of lymphoid tissue and necrotizing enteritis. Cattle 3 (2,5 g/kg) was apathetic and showed inappetence. The mucous membranes were hyperemic and presented fetid green diarrhea and polydipsia, 24 hours post-administration of the plant. After the third day, this animal presented fetid viscous feces, was alert and had clinical improvement in the following days. Another experiment was performed with a daily oral dose of 1,5 g/Kg and 2,5 g/Kg of green leaves of *S. versicolor* for ten days, in two cattle (3 and 4) to test the cumulative effect of the plant. 24 hours after the administration of the plant, they presented clinical signs similar to those displayed by the cattle which received single doses. However, 8 to 9 days after the administration they showed gradual and spontaneous recovery of the clinical signs. To evaluate possible resistance and to prove a lower single lethal dose, 68 days after the recovery, cattle 4 (which survived to a daily dose of 2,5 g/kg for 10 days) returned to the experiment, receiving a single dose of 3 g/kg. This animal presented clinical signs 15 hours post-administration, with symptoms, microscopic and macroscopic lesions similar to cattle 1 and 2. The data obtained from the outbreak area and from experimental intoxication allow us to conclude that different doses of *S. versicolor* are toxic to cattle, causing death by acute poisoning with necrosis of lymphoid tissue and necrotizing enteritis.

**INDEX TERMS-** diseases of cattle. lymphoid necrosis. necrotizing enteritis. Simaroubaceae. toxic plants.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Fig.1</b> – <i>Simarouba versicolor</i> : (a) fotografia da árvore da <i>S. versicolor</i> , (b) das folhas e inflorescências da <i>S. vesicolor</i> , (c) das folhas e frutos da <i>S. versicolor</i> .....	19
<b>Fig.2</b> - Exemplar de <i>S. versicolor</i> . No detalhe, brotos pastejados no piquet da ocorrência do surto, em Água Clara/Leste/MS, em 2011 .....	32
<b>Fig.3</b> - Acentuada hiperemia difusa da mucosa do abomaso, do surto acompanhado em Água Clara/Leste/MS, em 2011. ...	33
<b>Fig.4</b> - Linfonodo mesentérico do bovino 1: aumentado de volume, superfície brilhante, com áreas deprimidas e hiperêmicas.....	35
<b>Fig.5</b> - Linfonodo do mesentérico do bovino 2: necrose multifocal e de linfócitos isolados, ausência dos centros germinativos e acentuada hiperemia HE, obj 10.....	36
<b>Fig.6</b> - Mucosa do intestino delgado do bovino 1: necrose acentuada difusa da superfície das vilosidades com focos de hemorragia, hiperemia da mucosa e submucosa, HE, obj 10 .....	37

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

<b>Tabela 1-</b> Quassinóides, alcalóides, triterpenóides, esteróis, cumarinas e flavonóides isolados da <i>Simarouba versicolor</i> com suas atividades biológicas. Fonte: Adaptado de Carvalho (2008).....	20
<b>Tabela 2-</b> Delineamento experimental da intoxicação por folhas verdes de <i>Simarouba versicolor</i> , em 4 bovinos machos, de 8 a 12 meses.....	31
<b>Tabela 3-</b> Principais alterações histológicas e intensidade, de acordo com a localização, na intoxicação experimental por <i>Simarouba versicolor</i> , em bovinos.....	39
<b>Tabela 4-</b> Comparação do N° de doses, quantidade e tempo de ingestão de folhas verdes de <i>S. versicolor</i> , com o tempo do início dos sintomas, da recuperação e da eutanásia.....	39

## LISTA DE ABREVIATURAS

AST – Aspartato Amino Transferase  
Av. - Avenida  
CNS – Central Nervous System  
Dr. – Doutor  
Dra. – Doutora  
Ed. – Edição  
Fig. – Figura  
GGT – Gama-Glutamil Transferase  
h – hora(s)  
HE – Hematoxilina-eosina  
Mr. – Mister – Senhor  
Nº – Número  
Obj. – Objetiva (microscópio)  
Ref – Referente – Referência  
SNC – Sistema Nervoso Central  
ssp – espécies (animais e vegetais)  
Tab. – Tabela  
Vol – Volume (livros)

## **LISTA DE SIGLAS**

CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CEUA – Comissão de ética no Uso de Animais

CFMV – Conselho Federal de Medicina Veterinária

CGMS – Campo Grande Mato Grosso do Sul

CNPQ – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

FUNDECT – Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e  
Tecnologia

MS – Mato Grosso do Sul

UFMS – Universidade Federal do Mato Grosso do Sul

## LISTA DE SÍMBOLOS

$^{\circ}\text{C}$  – Graus Centígrados ou Celsius

cm – Centímetros

& - e (E)

$\text{g}/\text{cm}^3$  – Gramas por Centímetros Cúbico

g/Kg – Gramas por Quilogramas

g/Kg/p/v – Gramas por quilogramas por peso vivo

ISSN - International Standard Serial Number – Número padrão Internacional

W – West – Oeste

Kg - Quilogramas

m – Metros

mg – Miligramas

mg/dl – Miligramas por decilitros

p – Página(s)

% - Por cento - percentagem

S – Sul

UI/L – Unidades por litro

V – Volume (livro)

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	15
2 REVISÃO DE LITERATURA .....	17
2.1 Considerações gerais sobre a família Simaroubaceae .....	17
2.2 Considerações gerais sobre o gênero <i>Simarouba</i> e a espécie <i>Simarouba versicolor</i> A. St.-Hill .....	17
2.3 Outros estudos realizados com <i>Simarouba versicolor</i> .....	22
2.3.1 Efeito dos extratos da <i>S. versicolor</i> sobre ectoparasitas (carrapatos).....	22
2.3.2 Determinação das atividades inseticidas da <i>S. versicolor</i> .....	22
2.3.3 Avaliação do potencial de inibição da enzima acetilcolinesterase da <i>S. versicolor</i> .....	23
2.3.4 Determinação de atividades antitumoral de substâncias isoladas da <i>S. versicolor</i> .....	24
2.3.5 Determinação da toxicidade de extrato aquoso da <i>S. versicolor</i> em camundongos.....	25
3 PLANTAS QUE CAUSAM LESÕES SEMELHANTES À <i>Simarouba versicolor</i> EM BOVINOS.....	25
3.1 <i>Riedeliella graciliflora</i> .....	25
3.2 <i>Polygala klotzschii</i> .....	26
3.3 <i>Baccharis coridifolia</i> .....	26
3.3.1 <i>Baccharis megapotamica</i> Sprengel var. <i>megapotamica</i> e var. <i>weirii</i> .....	27
4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL PARA INTOXICAÇÃO POR <i>Simarouba versicolor</i> .....	27
4.1 Doenças que causam morte aguda associada à diarreia hemorrágica.....	27
4.1.1 Enterotoxemia .....	27
4.1.2 Eimeriose bovina.....	28
4.1.3 Botulismo.....	28
5. MATERIAL E MÉTODOS .....	29
5.1 Casos espontâneos.....	29
5.2 Reprodução experimental .....	29
6 RESULTADOS .....	32
6.1 Casos espontâneos.....	32
6.2 Reprodução experimental .....	34
7 DISCUSSÃO .....	40

8 REFERÊNCIAS .....	44
---------------------	----

## 1 INTRODUÇÃO

*Simarouba versicolor*, planta pertencente à família Simaroubaceae, ocorre preferencialmente em áreas abertas de solos bem drenados, como cerrados e caatingas. É conhecida popularmente como “pau-paraíba”, “mata cachorro” ou “Simarouba do Brasil” (Lorenzi, 1998). Em Mato Grosso do Sul, é conhecida no pantanal sul-mato-grossense por “perna de perdiz” e, no cerrado, por “estraquinina”, conforme mencionado por pecuaristas da região (LEMOS, 2012).

Estudos mostram a utilização de extratos da *Simarouba versicolor* como inseticida no combate a triatomíneos (Coelho et al. 2006) e também a utilização dos extratos aquoso e etanólico desta espécie no controle de carrapatos *Rhipicephalus (boophilus) microplus* e *Rhipicephalus sanguineus* (Pires et al. 2006). Fernandes (2008) demonstrou a eficiência da ação anti-helmíntica dos extratos etanólico e aquoso da *S. versicolor* sobre nematóides de aves na eliminação de *Heterakis gallinarum* e *Ascaridia galli*, respectivamente.

A dose letal mediana (DL50) do extrato aquoso da casca da *S. versicolor*, determinada para camundongos, é da ordem de 68,8 mg/Kg pó, via oral e, de 185,88 mg/Kg via infusão, intraperitoneal (FERNANDES et al. 2004).

As atividades citotóxica e antileucêmica (*in vitro*) do extrato da *S. versicolor* ocorrem devido a ação da substância Glaucarubinone (GHOSH et al.1977).

Não há, até a presente data, relato de intoxicação espontânea ou experimental em bovinos, ovinos e outros animais de produção pela *S. versicolor*.

Surtos de mortalidades em bovinos, caracterizados por apatia, animais que se mostravam trêmulos e ao serem movimentados caíam em decúbito lateral se debatendo e morrendo, liberando diarreia com sangue, ocorreram na região de Água Clara/MS. A maioria dos bovinos foi encontrada morta de um dia para o outro; poucos animais tiveram o curso da doença prolongado em decúbito lateral, para posteriormente evoluírem para morte e outros, que se mostravam apáticos e com incoordenação, recuperaram-se espontaneamente. Várias etiologias como enterotoxemia, botulismo e intoxicações por plantas foram associadas aos casos, entretanto, na maioria das fazendas não foram feitos estudos sistematizados com realização de necropsias e coleta de materiais para exames laboratoriais. Estes



estudos foram conduzidos numa propriedade na qual suspeitava-se da ocorrência de doenças como enterotoxemia ou botulismo. Nesta propriedade havia grande quantidade de *S. versicolor* e evidências de que a mesma teria sido pastejada.

O objetivo do presente trabalho é descrever a epidemiologia, o quadro clínico, os achados de necropsia e histopatológico da intoxicação espontânea por *S. versicolor*, bem como a sua reprodução experimental, em bovinos.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Considerações gerais sobre a família Simaroubaceae

A família Simaroubaceae é formada por árvores e arbustos, com distribuição em todas as regiões tropicais e subtropicais do mundo e, constituída por aproximadamente 32 gêneros em 200 espécies. No Brasil, os gêneros que representam a família Simaroubaceae são *Quassia* e *Picrolemma* encontrados na região Amazônica, *Castela* e *Picrasma* no sul do país, *Simaba* e *Simarouba* que estão presentes em quase todas as regiões brasileiras (HALL et al. 1983; ALMEIDA et al. 2007).

Uma característica marcante das espécies dessa família é um sabor bastante amargo em seu córtex, por isso, muitas espécies como a *Quassia amara*, *Picrasma excelsa* e *Jamaica quassia* são conhecidas há mais de um século por conterem substâncias amargas denominadas de “quassina”, que pertencem a classe de compostos quassinóides (Almeida et al. 2007). Os quassinóides são encontrados quase que exclusivamente em plantas da família Simaroubaceae e, quimicamente são considerados triterpenos, apresentando uma ampla faixa de atividade biológica (Polonsky, 1985). Nos últimos anos, a presença ou ausência de quassinóides provocou a exclusão de alguns gêneros, da família, como o *Picramnia*, se tornando um importante marcador taxonômico das Simaroubaceae (ALMEIDA et al. 2007).

As espécies da família Simaroubaceae possuem várias atividades biológicas como antitumoral (Fukamiya et al. 2005), antileucêmica (Kupcham et al. 1975; Jiang e Shing, 2001), anti-HIV (Okano et al. 1996), inseticida (Polonsky, 1985; Lorenzi, 1998), antimicrobiana (Koike, 2003) e antimalárica (Muhammad et al. 2004). Estes fatos tem aumentado o interesse nas pesquisas com espécies dessa família (CARVALHO, 2008).

Além das atividades biológicas mencionadas, as Simaroubaceae têm sido utilizadas na construção de casas, devido à qualidade de sua madeira, e na medicina popular no tratamento da malária, inflamações e viroses (VIEIRA, 1995; ARRIGA et al. 2002).

### 2.2 Considerações gerais sobre o gênero *Simarouba* e a espécie *Simarouba versicolor* A. St.-Hill

O gênero *Simarouba* pertence à família Simaroubaceae e está presente em quase todas as regiões no Brasil. É composto por dez espécies de plantas: *Simarouba amara*, *Simarouba berteriana*, *Simarouba glauca*, *Simarouba laevis*, *Simarouba monophylla*, *Simarouba obovata*, *Simarouba officinalis*, *Simarouba opaca*, *Simarouba tulae* e *Simarouba versicolor* (CARVALHO, 2008).

Em um levantamento realizado por Carvalho (2008) verificou-se que das 10 espécies desse gênero apenas três apresentam estudos correlacionados com isolamento ou caracterização de substâncias naturais, apresentando maior número de publicação a espécie *S. amara*, seguida pelas espécies *S. glauca* e *S. versicolor*.

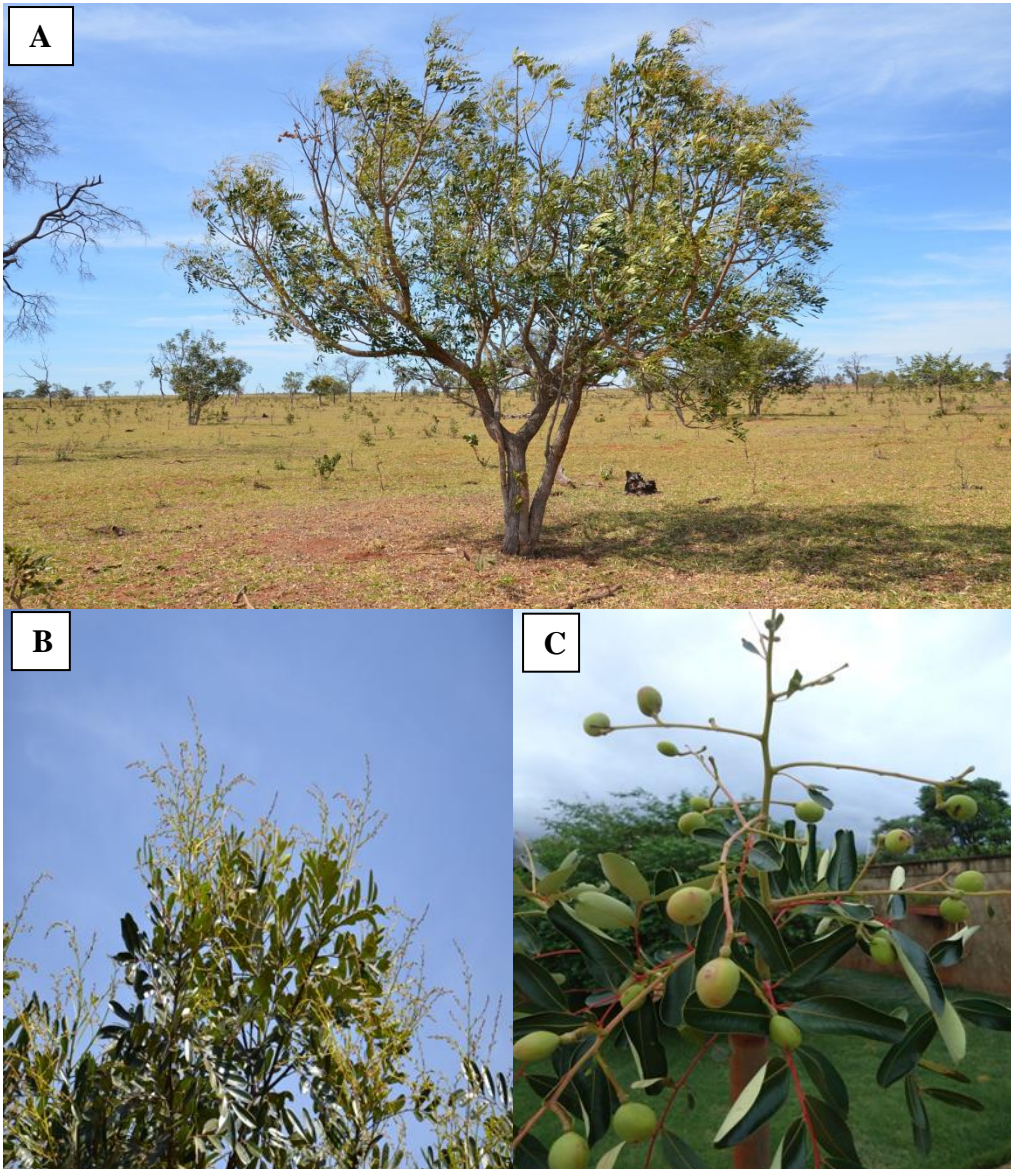
*Simarouba versicolor* A. St.-Hill é uma planta semidecídua, heliófita (espécie vegetal intolerante ao sombreamento que necessita de muita luz para o seu estabelecimento e desenvolvimento), xerófita (organismo adaptado à vida num meio seco), característica dos cerrados, cerradões e da caatinga, ocorrendo preferencialmente em áreas abertas e capões de solos bem drenados. Esta espécie brasileira possui propriedades semelhantes à Cascara amarga (*Simarouba amara*) (Mesquita, 1997), e é encontrada no Brasil desde o Nordeste até o estado de São Paulo e em alguns pontos dos estados do Pará e Mato Grosso do Sul (MESQUITA, 1997; LORENZI, 1998).

No Pantanal, a planta é considerada tóxica por ser raramente pastejada (POTT ; POTT, 1994).

A *S. versicolor* é conhecida popularmente como caraíba, mata-cachorro, mata-menino, paparauba, paraíba, pau-caixeta, pau-paraíba, pé-de-perdiz, perdiz, pitombeira-de-marajó, simaruba-do-brasil (Mesquita, 1997). Esta espécie pode atingir 11 metros, com copa arredondada, tronco curto e cilíndrico, casca grossa, fibrosa e fissurada longitudinalmente, de 30-60 cm de diâmetro. Suas folhas são alternas, compostas pinadas, com raque de 8-16 cm de comprimento, sobre pecíolo de 4-6 cm. Os folíolos são alternos, discolors, em número de 5-7, curto-peciolulados, com a nervura central bem visível em ambas as faces, de 3-9 cm de comprimento por 1,5-3,0 cm de largura, com a face superior glabra. A inflorescência é em panículas terminais compostas, de 25-35 cm de comprimento e o fruto é drupa ovalada, de polpa carnosa, com uma semente (LORENZI, 1998) (Figura 1).

Os frutos e a casca da *S. versicolor* são utilizados na medicina popular como anti-helmíntico e a infusão da casca é usada como efeito antipeçonhento (FERNANDES et al., 2004).

A madeira é considerada leve com densidade de  $0,48 \text{ g/cm}^3$ , porosa, de baixa resistência mecânica, porém, resistente ao ataque de cupins de madeira seca (LORENZI, 1998).



**Fig.1** – *Simarouba versicolor* (A), folhas e inflorescências da *S. versicolor* (B), folhas e frutos verdes da *S. versicolor* (C).

Em estudos realizados por Arriaga et al. (2002) utilizando a casca da planta, foram isolados os quassinóides, os triterpenóides, uma mistura de esteróis, flavonóide kaempferol e derivados esqualênicos. Outros estudos divididos por classe de substâncias e suas atividades biológicas encontram-se na Tabela 1.

**Tabela 1 - Quassinóides, alcalóides, triterpenóides, esteróis, cumarinas e flavonóides isolados da *Simarouba versicolor* com suas atividades biológicas. Fonte: Adaptado de Carvalho (2008).**

PARTE ESTUDADA	CONSTITUINTES QUÍMICOS	REFERÊNCIAS	ATIVIDADES BIOLÓGICAS	REFERÊNCIAS DA ATIVIDADE BIOLÓGICA
<b>QUASSINÓIDES</b>				
Raízes, talos e frutos	11-Acetilamarolida	Arriaga et al. 2002	-----	-----
Folhas e talos	2,11-diacetilamarolida	Ghosh et al. 1977	-----	-----
Raízes, talos e frutos	2'-Acetilglaucarubina	Arriaga et al. 2002	-----	-----
Folhas e talos	Ailantinona	Ghosh et al. 1977	antileucêmica amebicida antimalárica	Polonsky, 1985 Almeida et al. 2007 O'Neill et al. 1988
Raízes, talos e frutos	Glaucarubinona	Arriaga et al. 2002	inseticida fagoïnibidora	Cuckler et al. 1958
Raízes, talos e frutos	Glaucarubina	Arriaga et al. 2002	amebicida	Cuckler et al. 1958
Caule	Glaucarubolona	Simote, 2006	-----	-----
<b>ALCALÓIDES</b>				
Galhos	4,5-Dimetoxicatin-6-ona	Simote, 2006	-----	-----
Galhos	5-metoxicantin-6-ona	Simote, 2006	antifúngica	Thouvenel et al. 2003
Caule	7-hidróxi-1-etil $\beta$ -carbolina	Simote, 2006	-----	-----
Caule	7-hidróxi-1,1'- propionato de metila $\beta$ -carbolina	Simote, 2006	-----	-----
<b>TRITERPENÓIDES</b>				
Raízes, talos e frutos	Tirucal-7,24-dien-3-ona	Arriaga et al. 2002	-----	-----
Raízes, talos e frutos	Ocotilona	Arriaga et al. 2002	-----	-----
Raízes, talos e frutos	Nilocitina	Arriaga et al. 2002	-----	-----
Raízes, talos e frutos	Bourjutiolona A	Arriaga et al. 2002	-----	-----
Raízes, talos e frutos	3-Episapelina A	Arriaga et al. 2002	-----	-----
Raízes, talos e frutos	21,23-Epóxi-21 $\beta$ ,24,25-trihidroxitirucal- 7-en-3-ona	Arriaga et al. 2002	-----	-----
Raízes, talos e frutos	21,23-Epóxi-21 $\alpha$ ,24,25-trihidroxitirucal- 7-en-3-ona	Arriaga et al. 2002	-----	-----
Raízes, talos e frutos	Eurilieno	Arriaga et al. 2002	-----	-----
Galhos	22S,3 $\alpha$ -diidroxitirucal-7, 24-dien-23-ona	Simote, 2006	-----	-----
Folhas	Lupeol	Simote, 2006	anti-inflamatória	Rajic et al. 2000
<b>ESTERÓIS</b>				
Galhos	$\beta$ -sitosterol	Simote, 2006	Melhora a atividade sistema imunológico	Morais e Braz-Filho, 2007
Galhos	Estigmasterol	Simote, 2006	-----	-----
Galhos	Sitostenona	Simote, 2006	-----	-----
Galhos	Estigmastenona	Simote, 2006	-----	-----
Galhos	Campestenona	Simote, 2006	-----	-----
Galhos	3 $\beta$ -O-3 $\beta$ -D-glucopiranosil	Simote, 2006	Melhora a atividade sistema imunológico	Morais e Braz-Filho, 2007

Tabela 1 - Continuação

PARTE ESTUDADA	CONSTITUINTES QUÍMICOS	REFERÊNCIAS	ATIVIDADES BIOLÓGICAS	REFERÊNCIAS DA ATIVIDADE BIOLÓGICA
<b>CUMARINAS</b>				
Caule	7-hidroxycumarina	Simote, 2006	atividade citostática (inibidora da bomba de prótons)	Kasinadhuni et al. 1999
Caule	6,7-dimetoxicumarina	Simote, 2006	imunossupressora	Hoult e Payá, 1996
Caule	6-hidroxi-7,8-dimetoxicumarina	Simote, 2006	-----	-----
<b>FLAVONÓIDES</b>				
Raízes, talos e frutos	Kaempferol	Arriaga et al. 2002	anti-inflamatória antiúlcera	Goel e Maiti, 1996
Folhas	Flavanona	Simote, 2006	-----	-----
Folhas	Isosakuranetina	Simote, 2006	-----	-----
Folhas	5,7,3',4',5'-pentametóxi flavona	Simote, 2006	-----	-----

## **2.3 Outros estudos realizados com *Simarouba versicolor***

### **2.3.1 Efeito dos extratos da *S. versicolor* sobre ectoparasitas (carrapatos)**

Em estudo realizado por Pires et al. (2006) com extratos aquoso e etanólico da *S. versicolor* e seus efeitos sobre as larvas de carrapatos *Rhipicephalus Boophilus microplus* e *Rhipicephalus sanguineus* demonstraram que estes extratos apresentaram efeito larvicida, embora o extrato etanólico tenha sido mais eficiente para as duas espécies de carrapato. Esses resultados descreveram a utilização do extrato etanólico como uma alternativa no controle deste ectoparasito principalmente onde a resistência aos produtos manufaturados tenha se estabelecido. Entretanto, os autores ressaltaram a importância de testes “in vivo” em bovinos e caninos para verificar o comportamento dos extratos no campo, a possibilidade de irritação da pele e o desenvolvimento de métodos de aplicação que possibilitem o efetivo controle dos parasitos.

### **2.3.2 Determinação das atividades inseticidas da *S. versicolor***

Coelho et al. (2006) avaliaram a atividade inseticida de extratos da *S. versicolor*, *Guarea kunthiana*, *Guarea guidonia* e *Talauma ovata* em *Rhodnius milesi* (Hemiptera: Reduviidae). O extrato etanólico da casca da raiz de *S. versicolor* e o extrato hexânico da raiz da *G. guidonia* foram responsáveis pela mortalidade de 95% e 75%, respectivamente. Os resultados sugeriram que estes extratos devem ser quimicamente investigados e monitorados por ensaios biológicos para determinar seus componentes inseticidas e futuramente serem utilizados nos programas de controle de insetos.

Simote (2006) apresentou um estudo fitoquímico de duas plantas, *S. versicolor* (Simaroubaceae) e *Helietta puberula* (Rutaceae), biomonitorado através de ensaios em três modelos biológicos: formigas cortadeiras (*Atta sexdens rubropilosa*), seu fungo simbiote (*Leucoagaricus gongylophorus*) e enzimas pectinases. Os ensaios demonstraram que estas plantas são promissoras no controle de formigas cortadeiras, com exceção dos extratos hexânico das folhas e do extrato hexânico do caule, os demais extratos de *S. versicolor* apresentaram atividade significativa frente às formigas operárias de *Atta sexdens rubropilosa*. Além disso, este estudo proporcionou a identificação de 31 metabólitos secundários

como os alcalóides do tipo furoquinolícos, acridônico, cantinônicos e  $\beta$ -carbolínicos, cumarinas, triterpenos, esteróides, flavonóides, derivados do ácido cinâmico e de quassinóides, os quais estão detalhados na Tabela 1.

Em outro estudo realizado por Peñaflores et al. (2009) sobre a toxicidade de extratos brutos, partições e substâncias isoladas da *S. versicolor* (Simaroubaceae) para operárias de *Att sexdens* L. (Hymenoptera: Formicidae) e seu fungo simbionte, *Leucoagaricus gongylophorus* (Singer) Möller, foi demonstrado que as frações diclorometânicas dos extratos metanólicos da *S. versicolor* tiveram atividade biológica para as formigas e para seu fungo simbionte. Destas frações foram isolados dois alcalóides, 4,5-dimetóxicantin-6-ona e 5-metóxicantin-6-ona, sendo que o primeiro mostrou ser tóxico apenas para o fungo simbionte e o segundo foi tóxico para o fungo e a formiga. Já os triterpenóides isolados de outros extratos da *S. versicolor* não tiveram efeito deletério para as formigas cortadeiras e seu fungo simbionte.

A atividade inseticida de 83 extratos vegetais, pertencentes a 35 espécies diferentes, em ninfas do primeiro estágio de *Dipetalogaster maxima* (Uhler) (Hemiptera: Reduviidae), triatomíneo encontrado no México, foi avaliada por Coelho et al. (2009). Dentre as substâncias utilizadas, o extrato hexânico do fruto e o etanólico da casca do caule da *S. versicolor* (Simaroubaceae) inibiram a taxa de ecdise em *D. maxima* (40% e 25%, respectivamente). Outros extratos não apresentaram atividade inseticida significativa.

### **2.3.3 Avaliação do potencial de inibição da enzima acetilcolinesterase da *S. versicolor***

Carvalho (2008) descreveu que os extratos etanólico e hexânico da casca do caule da *S. versicolor* apresentaram elevada inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE). Destes extratos, as frações clorofórmica e acetato de etila foram identificadas como sendo responsáveis pela inibição da enzima. Em análise qualitativa de inibição da AChE os extratos e os constituintes isolados 11-acetilamarolida e 4,5-dimetóxicantin-6-ona apresentam bons resultados e também apresentam atividade citotóxica em três linhagens tumorais testadas, MDA-MB435 (mama – humano), HCT-8 (cólon – humano) e SF-295 (glioblastoma – humano), o



que reforça a importância de estudos com a família Simaroubaceae e o desenvolvimento de novos fármacos.

#### **2.3.4 Determinação de atividades antitumoral de substâncias isoladas da *S. versicolor***

Ghosh et al. (1977) pesquisando plantas com atividade antitumoral isolaram da *S. versicolor* os princípios ativos  $\beta$ -sitosterol, epilúpeo, amorolide-11-acetato, amarolide-2,11-diacetato, ailanthionone e glaucarubinona. Para os autores, glaucarubionas são os principais responsáveis pelas atividades citotóxica e antileucêmica dos extratos da *S. versicolor*.

Mesquita (2009) avaliou o potencial antitumoral de substâncias isoladas de plantas do Cerrado brasileiro, dentre as quais a *S. versicolor*. Foi realizada uma triagem com quatrocentos e doze extratos de plantas do bioma Cerrado sobre três linhagens celulares de câncer humano: MDA-MB- 435 (melanoma), HCT-8 (côlon), e SF-295 (glioblastoma). Observou-se que 28 extratos inibiram significativamente as células, a uma concentração de 50  $\mu$ g/mL, e tiveram seus valores de CI50 (concentração inibitória para 50% das células) sobre as células MDA-MB- 435, HCT-8, SF-295 e HL-60 (leucemia promielocítica) determinados. Os extratos que apresentaram CI50 < 20  $\mu$ g/mL, em no mínimo três linhagens, foram considerados muito ativos, dentre eles os extratos hexânicos da casca da raiz de *Kielmeyeracoriacea* e *S. versicolor*, e o extrato diclorometânico das folhas de *Schinusterebinthifolius* var. *radiannus*. Todos estes extratos foram submetidos a estudo químico biomonitorado, e substâncias com atividade anticancerígena foram isoladas. Da casca da raiz de *S. versicolor* obteve-se um extrato hexânico, do qual foi isolado a glaucarubinona, que possui atividade anticancerígena importante. Este extrato associado a outras substâncias isoladas das plantas acima citadas demonstrou possuir efeito citotóxico e antiproliferativo sobre essas células, causando alterações no ciclo celular como inibição na síntese de DNA e indução de morte por apoptose e necrose, sendo dessa forma uma amostra promissora para a investigação da relação estrutura/atividade.

### **2.3.5 Determinação da toxicidade de extrato aquoso da *S. versicolor* em camundongos**

Fernandes et al. (2004) realizaram estudos com extrato aquoso da *S. versicolor* sobre a toxicidade aguda em camundongos. Para o estudo foram utilizados 120 camundongos adultos de ambos os sexos, divididos em dez grupos, para os quais foram administrados por sonda intragástrica 0,1mL para 10g de peso corporal do extrato aquoso e o mesmo volume por via intraperitoneal. A dose Letal Média (DL<sub>50</sub>) calculada sugere um potencial de atividade tóxica do extrato. Ressalta-se que a DL<sub>50</sub> é da ordem de 68,8 mg/Kg pó, via oral e, de 185,88 mg/Kg via infusão, intraperitoneal.

## **3 PLANTAS QUE CAUSAM LESÕES SEMELHANTES À *Simarouba versicolor* EM BOVINOS**

### **3.1 *Riedeliella graciliflora***

*Riedeliella graciliflora* é um arbusto da família Leg. Papilionoideae e ocorre em Mato Grosso do Sul, Goiás, Minas Gerais, São Paulo, Espírito Santo e Bahia (Lima et al. 1984; Nobre et al. 1989). Até o momento não se conhecem estudos sobre a detecção de seu princípio tóxico (Tokarnia et al. 2012) e tem sido descrita em intoxicações experimentais em bovinos (Riet-Correa et al. 2001), ovinos e cobaias (Nobre et al. 1989; Dagli et al. 1995), camundongos, ratos e coelhos (Riet-Correa et al. 2001). Em bovinos causa diarreia abundante, intensa sialorréia, incoordenação motora e inapetência. Os achados de necropsia observados são hemorragias no intestino, petéquias nos pulmões, na bexiga, no coração, rúmen, retículo, omaso e abomaso (NOBRE et al. 1989).

Os achados histológicos encontrados em um estudo por Riet-Correa et al. (2001), em bovinos intoxicados experimentalmente por *R. graciliflora*, foram necrose centro folicular em linfonodos, baço, placas de Peyer e tecido peribronquial, sendo estas menos severas em camundongos, ratos e coelhos intoxicados experimentalmente. Em todas essas espécies foram observadas intensa enterite e infiltrado inflamatório agranulócitos na lâmina própria do intestino, com degeneração e necrose da superfície das vilosidades e descamação. Observou-se também diferentes graus de congestão no fígado, pulmão, rins, intestinos e linfonodos.

### 3.2 *Polygala klotzschii*

*Polygala klotzschii* é um pequeno arbusto da família Polygalaceae, conhecida popularmente como “laranjinha” e “limãozinho” (Tokarnia et al. 2012). Tem sido relatada em intoxicações em bovinos na região do Pontal, estado São Paulo, e no município de Amambaí, estado de Mato Grosso do Sul (Camargo et al. 1968; Tokarnia et al. 1976). Além de bovinos (Tokarnia et al. 1976), têm sido relatados casos de intoxicação em cobaias (Camargo et al. 1968) e coelhos (Rezende et al. 1981). Esta planta possui 5-metoxi-podofilotoxina que é considerada como o princípio tóxico (BUSAM, 1985).

A intoxicação é aguda, com morte de 10 a 31 horas desde o início da ingestão da planta. Os sinais clínicos predominantes são perturbações nervosas, porém também podem ocorrer perturbações digestivas. À necropsia, há congestão da mucosa do abomaso, intestinos, e dos linfonodos mesentéricos (Tokarnia et al. 1976). A lesão histológica mais importante consiste em necrose de todo o tecido linfóide, principalmente nos folículos linfóides do baço e dos linfonodos externos e viscerais, placas de Peyer e tecido linfóide peribronquial, além de acentuada necrose das células epiteliais da mucosa do intestino delgado, principalmente jejuno e íleo (TOKARNIA et al., 2012).

### 3.3 *Baccharis coridifolia*

*Baccharis coridifolia* é um subarbusto da família Asteraceae, conhecido como “mio-mio” (BARROS, 1998). Os princípios tóxicos são tricotecenos macrocíclicos (Busam, 1985). Ocorre principalmente no Rio Grande do Sul e não é encontrada em Mato Grosso do Sul. Evolução sempre aguda, entre 5 e 30 horas do início da ingestão, com morte entre 3 e 23 horas após o início dos primeiros sinais clínicos (Tokarnia e Döbereiner, 1975; Barros, 1998; Varaschin et al. 1998). Os sinais clínicos incluem discreto timpanismo, instabilidade dos membros posteriores, tremores musculares, focinho seco, fezes ressecadas ou diarreicas, polidipsia e inquietação. À necropsia observam-se avermelhamento e erosões da mucosa dos pré-estômagos (RISSI et al., 2005).

Experimentalmente, a intoxicação por *B. coridifolia* em bovinos causa avermelhamento da mucosa e edema da parede do abomaso e intestinos, com conteúdo líquido e sanguinolento e, os linfonodos apresentam-se vermelho escuro (Varaschin et al. 1998). Histologicamente há necrose do epitélio, congestão e edema da mucosa do rúmen e do retículo e, necrose do tecido linfóide, com exceção do timo (VARASCHIN et al. 1998; RISSI et al. 2005).

### **3.3.1 *Baccharis megapotamica* Sprengel var. *megapotamica* e var. *weirii***

*Baccharis megapotamica* Sprengel var. *megapotamica* e var. *weirii* (Baker) são subarbustos da família Asteraceae (Compositae), conhecidos popularmente por “mio-mio do banhado”, ocorrem no Rio Grande do Sul e em Santa Catarina (Tokarnia et al. 2012). Apesar de ter pouca importância como planta tóxica para animais de produção, tem sido intoxicados experimentalmente bovinos (Tokarnia et al. 1992a), ovinos (Armién et al. 1993) e coelhos (TOKARNIA et al. 1992b).

Experimentalmente, o quadro clínico é caracterizado por anorexia, paralisação dos movimentos do rúmen, timpanismo, sialorréia, andar cambaleante, hipertermia, taquicardia e gemidos em bovinos. No exame histológico observam-se necrose do epitélio com picnose e cariorrexia, predominante no estrato espinhoso do rúmen, no fígado há necrose de coagulação e lise de hepatócitos e, necrose do tecido linfóide (baço, linfonodo e placas de Peyer) (Tokarnia et al. 1992a). Em ovinos, o quadro clínico-patológico é semelhante (ARMIÉN et al. 1993).

## **4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL PARA INTOXICAÇÃO POR *Simarouba versicolor***

### **4.1 Doenças que causam morte aguda associada à diarreia hemorrágica.**

#### **4.1.1 Enterotoxemia**

A enterotoxemia em bovinos causada por *Clostridium perfringens*, popularmente mencionada como causa de diarreia hemorrágica, é muito rara em bovinos criados extensivamente (Lemos e Riet-Correa, 2008), não existindo casos no Brasil confirmados pela detecção da toxina do intestino de bovinos adultos criados extensivamente (Riet-Correa, 2007; Lemos e Riet-Correa, 2008). No entanto, em um estudo experimental de enterotoxemia por *Clostridium perfringens* tipo D em bovinos (Filho et al. 2009), observou-se evolução aguda e os achados de

necropsia consistiam em conteúdo aquoso no intestino delgado, petéquias multifocais no jejuno, linfonodos mesentéricos moderadamente edematosos e congestos, edema pulmonar e líquido com fibrina no saco pericárdico. Porém, as alterações histológicas mais marcantes foram edema perivascular no cérebro, edema pulmonar intersticial e alveolar e, em um dos bovinos havia necrose focal dos pedúnculos cerebelares e tálamo.

#### **4.1.2 Eimeriose bovina**

A eimeriose bovina que cursa com intensa enterite catarral, que pode ser hemorrágica, com morte em sete a dez dias após a infecção ou com recuperação espontânea, também é uma importante doença no diagnóstico diferencial. Na intoxicação experimental por *S. versicolor*, o bovino 1 apresentou discretos exemplares de *Eimeria* spp na mucosa do intestino delgado, no entanto, não foi observada intensa eosinofilia na mucosa como descrito nos casos de eimeriose em bovinos (BERNE & VIEIRA 2007).

#### **4.1.3 Botulismo**

O botulismo, em sua forma aguda (24-48 horas), que cursa com sinais clínicos como dificuldade na locomoção evoluindo para paralisia flácida parcial ou completa da musculatura dos membros, na intoxicação botulínica a toxina age na sinapse neuromuscular (BARROS et al. 2006).

## 5. MATERIAL E MÉTODOS

### 5.1 Casos espontâneos

O presente estudo visa a descrição de um surto que ocorreu numa propriedade de criação extensiva de 1.500 ha dividida em 15 piquetes, com 2.000 bovinos, no município de Água Clara, região leste de Mato Grosso do Sul (latitude 20°37'05,1", longitude 52°36'1,24", altitude 303m). Os dados epidemiológicos e sinais clínicos foram obtidos em entrevistas com o proprietário e os responsáveis pelos animais, durante as visitas à propriedade.

Foram realizadas duas necropsias em vacas aneloradas que se encontravam em diferentes piquetes, onde já haviam sido encontrados outros animais mortos durante o surto. Fragmentos de órgãos e tecidos foram coletados, fixados em formol a 10%, processados rotineiramente e corados em hematoxilina-eosina (HE) para exame histopatológico.

Durante a visita aos piquetes onde os bovinos foram encontrados mortos, observou-se a presença de plantas invasoras, sendo que uma destas mostrava-se notoriamente pastejada. Foram coletadas amostras das plantas invasoras para identificação botânica no Laboratório de Botânica da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS). Da planta que se mostrava pastejada foi coletada grande quantidade de folhas verdes para uso em experimentação.

As pastagens foram identificadas e avaliadas quanto à oferta de forrageiras, sendo considerada como pouca condição de pasto para produção de forragem aquelas apresentando altura menor que 10 cm e de boa condição de pasto aquelas variando entre 20 e 40 cm de altura (SBRISSIA 2004).

### 5.2 Reprodução experimental

Para a reprodução experimental da intoxicação por folhas da *S. versicolor*, em diferentes doses. Foram utilizadas folhas verdes da planta, colhidas durante as visitas à propriedade, onde ocorrera o surto em bovinos, na época de ocorrência do mesmo. As folhas foram coletadas, ainda nos talos, acondicionadas em sacos plásticos e conservadas refrigeradas em isopores com quantidades suficientes de gelo. Posteriormente, os talos foram desfolhados e as folhas acondicionadas em sacos plásticos menores e guardadas em congelador próprio, a -5°C.

Para a administração, retirou-se quantidade de folhas necessárias do freezer, 24 horas antes, para descongelar. O experimento foi protocolado sob nº 400/2012 e aprovado pela comissão de ética no uso de animais (CEUA) da UFMS.

Foram utilizados quatro bovinos, machos, cruzados, com idade entre 8-12 meses. Os bovinos foram previamente identificados (bovinos 1, 2, 3 e 4), pesados (121, 110, 130 e 185 Kg, respectivamente) e mantidos em baias individuais, com água e feno de alfafa à vontade e 2% de ração própria para espécie. Os bovinos foram submetidos a exames clínicos antes da administração das folhas verdes da *S. versicolor*, avaliando-se frequência cardiorrespiratória, temperatura, coloração das mucosas, apetite, modificações de comportamento e postura, aspecto das fezes e da urina. Empregou-se como valores padrão para a frequência cardíaca: 80 a 120 bpm, para a respiratória: 24 a 36 por minuto e para a temperatura: 38,5 a 39,5°C (RADOSTITS et al. 2002).

Amostras de fezes foram colhidas para contagem de ovos, por grama de fezes (OPG), para avaliação de carga parasitária utilizando 200-700 como valores referenciais para infecção mista (UENO & GONÇALVES, 1998).

Realizaram-se coletas de amostras de sangue antes do início do experimento e durante as manifestações dos sinais clínicos, sem anticoagulante, obtendo soros para as dosagens de ureia, creatinina, aspartato aminotransferase (AST) e gama glutamil transferase (GGT). Para estes fins, os valores médios aplicados na bioquímica sérica foram: ureia = 31,4 mg/dl; creatinina = 35,5 mg/dl; AST= 37,5 UI/L; e GGT= 43,1 UI/L (BORGES et al. 2011).

Os bovinos foram submetidos a jejum alimentar de 20h, antes da ingestão das folhas verdes de *S. versicolor* e liberados do jejum após a mesma.

A reprodução experimental foi realizada em quatro etapas (Tab. 2), sendo a primeira com dose única, via cânula ruminal, de 15 g/Kg/pv (peso vivo) de folhas verdes da *S. versicolor*, ao bovino 1, para avaliação da toxicidade da planta.

Na segunda etapa, dois bovinos (2 e 3) receberam por via oral manual (Tokarnia et al. 2012), doses únicas das folhas, de 5 g/Kg/pv e 2,5 g/Kg/pv, respectivamente, para avaliar o efeito tóxico. O bovino 3 retornou ao experimento na fase seguinte, 27 dias após.

A terceira etapa foi realizada com doses diárias de 1,5 g/Kg/pv e 2,5 g/Kg/pv de folhas verdes da *S. versicolor*, aos bovinos 3 e 4, respectivamente, por 10 dias,

administradas por via oral manual, com intuito de verificar o efeito cumulativo das folhas.

Na quarta etapa, o bovino 4 que sobreviveu a dose diária de 2,5 g/Kg/pv por 10 dias, retornou ao experimento 68 dias após recuperação, recebendo por via oral manual, dose única de 3 g/Kg/pv para avaliação de uma possível resistência e comprovação da menor dose única letal.

Os bovinos 1, 2 e 4 foram eutanasiados em fase terminal e necropsiados.

Os fragmentos de órgãos foram coletados e fixados em formol 10%, posteriormente processados rotineiramente e corados em HE, para exame histopatológico.

O procedimento de eutanásia foi realizado após sedação profunda com barbitúricos, conforme Resolução nº 714, de vinte de junho de 2002, do Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV).

**Tabela 2.** Delineamento experimental da intoxicação por folhas verdes de *Simarouba versicolor*, em 4 bovinos machos, de 8 a 12 meses.

ETAPAS	Nº bovino	Nº Dose	Dose g/Kg/pv	Via de Administração	Avaliação
Primeira	1	única	15,0	Cânula	Toxicidade
Segunda	2	única	5,0	Oral forçada*	Efeito Tóxico
	3	única	2,5	Oral forçada	
Terceira	3**	10	1,5	Oral forçada	Efeito Cumulativo
	4	10	2,5	Oral forçada	
Quarta	4***	única	3,0	Oral forçada	Menor dose letal Resistência

\* Oral manual, conforme metodologia descrita por Tokarnia et al. 2012

\*\* Doses diárias administradas após 27 dias da dose única.

\*\*\*Dose única administrada após 68 da administração das doses diárias da *S. versicolor*.



## 6 RESULTADOS

### 6.1 Casos espontâneos

As mortes ocorreram entre junho e dezembro de 2011, na propriedade do surto em estudo, numa criação extensiva de 2.000 bovinos, afetando 57 animais entre vacas adultas e novilhas, dos quais 54 morreram, em diferentes piquetes. Os coeficientes de morbidade e letalidade foram de 2,85% e 94,74%, respectivamente.

Os bovinos foram encontrados mortos em quatro piquetes da propriedade.

As pastagens, eram constituídas predominantemente por *Brachiaria brizantha* e *B. decumbens*, que apresentavam-se intensamente degradadas em consequência de severa estiagem, ocorrida no ano anterior, e da superlotação de bovinos nos piquetes, e em apenas um havia boa oferta de forrageira. Em todos os piquetes foram encontradas plantas invasoras, identificadas como *Senna occidentalis*, *Senna obtusifolia*, *Crotalaria mucronata* e *Simarouba versicolor* (Herbário CGMS – 34897), que se encontrava pastejada (Fig. 2), e de acordo com o vizinho do proprietário que acompanhava a visita, a mesma é considerada tóxica e conhecida popularmente na região por “estraquinina”, segundo Lemos (2012) comunicação pessoal.



**Fig.2-** Exemplar de *Simarouba versicolor*. No detalhe, brotos pastejados no piquete da ocorrência do surto, em Água Clara, Leste/MS, em 2011.

Segundo o responsável pelos animais, a maioria dos bovinos foi encontrada morta de um dia para o outro, não sendo possível a observação dos sinais clínicos.

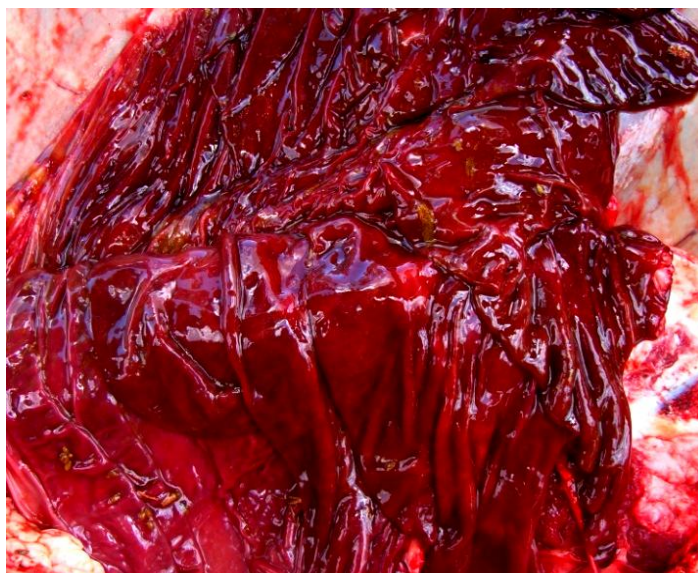
Entretanto, em alguns bovinos foi possível observar sinais clínicos de fraqueza, inapetência, tremores, incoordenação dos membros posteriores, relutância em andar, e ao serem movimentados, caíam em decúbito esternal, em seguida decúbito lateral, debatendo-se morriam.

Um dos bovinos apresentou diarreia sanguinolenta durante o período em que permaneceu em decúbito esternal. Outros três, com sinais de inapetência, fraqueza e relutância em andar, se recuperaram espontaneamente.

Uma das vacas necropsiada estava morta há cerca de 12h e teve quadro clínico compatível com a mortalidade em estudo, conforme relatos dos responsáveis pelos animais.

O outro bovino apresentava-se em decúbito lateral, com paralisia da cauda e tentava se levantar quando estimulado, porém sem êxito. Este movimentava os membros dianteiros e traseiros, se debatendo. A língua apresentava-se com tônus normal. O mesmo foi eutanasiado em fase terminal.

Nos dois bovinos os principais achados de necropsia foram observados no coração, com hemorragia no endocárdio; abomaso (Fig.3), segmentos dos intestinos delgado e grosso, caracterizados por intensa hiperemia difusa da serosa e mucosa; hepatomegalia; e hiperemia das meninges no cérebro e cerebelo.



**Fig.3-** Acentuada hiperemia difusa da mucosa do abomaso, do surto acompanhado, em Água Clara/leste/MS, em 2011.

No exame histopatológico observaram-se lesões semelhantes nos dois bovinos, entretanto, com intensidades diferentes.

Nos linfonodos axiais, mesentéricos e placas de Peyer, havia perda da arquitetura do órgão, com diminuição das formações do centro germinativo e discreta necrose dos remanescentes, depleção do tecido linfóide, hiperemia discreta a moderada, pequenos focos de hemorragia na região medular, moderada hemossiderose, pequenos grupos de células multinucleadas com citoplasma abundante, vesiculoso e núcleos periféricos e ainda, pequenos grupos de macrófagos espumosos.

No abomaso observou-se intensa hiperemia na submucosa.

Nos intestinos delgado e grosso havia necrose da superfície das vilosidades associada à hiperemia acentuada da mucosa e submucosa e, presença de intenso infiltrado inflamatório composto por agranulócitos entre as criptas.

O baço apresentava hemorragia moderada difusa, depleção de polpa branca, intensa hemossiderose e múltiplos focos de infiltrado inflamatório eosinofílico.

No fígado observou-se tumefação moderada difusa de hepatócitos, hiperemia acentuada de vasos e sinusóides, com perda da arquitetura do órgão, discretos focos de hemorragias e de necrose, necrose individual de hepatócitos e presença de macrófagos espumosos e células multinucleadas com citoplasma vesiculoso.

Nos rins observou-se intensa hiperemia de capilares glomerulares e na região medular, pequenos focos de hemorragia e degeneração vacuolar discreta do epitélio de túbulos contorcidos proximais.

O coração apresentava acentuada hemorragia no endocárdio atingindo o miocárdio. No Sistema Nervoso Central (SNC) observou-se hiperemia dos vasos das meninges e do parênquima. Este apresentava múltiplos pequenos focos de hemorragia.

## **6.2 Reprodução experimental**

Na primeira etapa, o bovino 1, que recebeu dose única (15 g/Kg/pv) da *S. versicolor* apresentou sinais clínicos após oito horas da ingestão da planta mostrando-se apático, com mucosas hiperêmicas, inapetência e com polidipsia. Vinte e três horas após a ingestão foi encontrado em decúbito lateral, com diarreia líquida esverdeada e fétida, reflexos sensitivos e motores diminuídos, secreção

serosa óculo-nasal bilateral, respiração abdominal, evoluindo para bradicardia e bradipnéia.

Na segunda etapa, o bovino 2 (dose única 5 g/Kg/pv) apresentou apatia, inapetência e hipertermia (40,3°C), 18 horas após a administração da planta, evoluindo para diarreia líquida esverdeada e fétida, decúbito esterno-lateral direito, respiração abdominal, taquipnéia e mucosas rosa-pálidas, evoluindo para bradicardia, bradipnéia, e extremidades dos membros frias.

Os bovinos 1 e 2 foram eutanasiados em fase terminal, 24h e 29h, respectivamente, após ingestão das folhas da *S. versicolor*. À necropsia, os principais achados consistiam em hiperemia intensa e difusa da mucosa do abomaso, linfonodos mesentéricos aumentados de volume com áreas deprimidas na superfície e ao corte apresentavam áreas de hemorragia (Fig.4), a serosa e mucosa dos intestinos delgado e grosso estavam difusamente hiperêmicas com conteúdo tingido de sangue e os vasos do mesentério e abomaso mostravam-se intensamente ingurgitados.

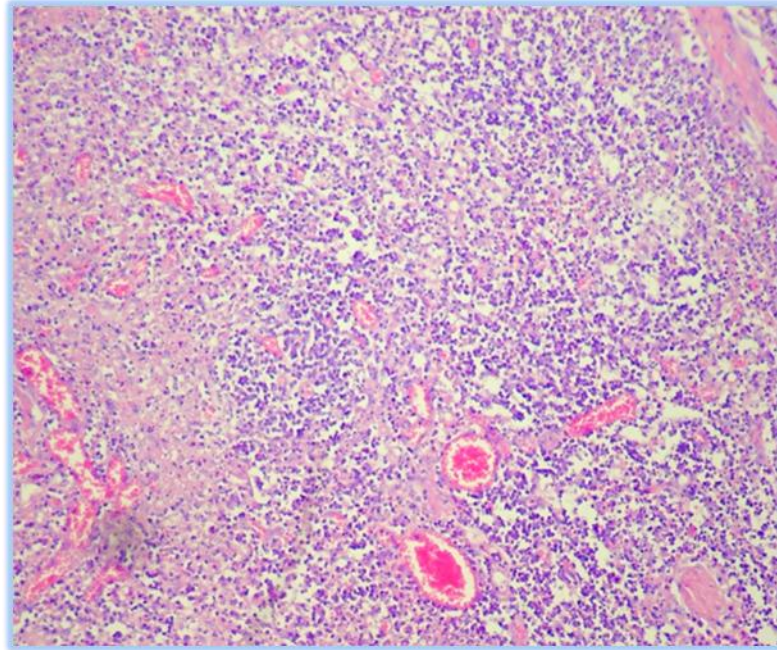


**Fig.4**-Linfonodo mesentérico do bovino 1: aumentado de volume, superfície brilhante, com áreas deprimidas e hiperêmicas.

No exame histopatológico dos bovinos 1 e 2 (Tab.3) observou-se nos linfonodos (Fig.5) moderada depleção do tecido linfóide, acentuada necrose de coagulação na região cortical com figuras de picnose e cariorrexis, ausência dos



centros germinativos, edema multifocal, hiperemia, hemorragia intensa multifocal e discreta presença de células multinucleadas com citoplasma abundante e vesiculoso, e núcleos periféricos.



**Fig.5**– Linfonodo mesentérico do bovino 2: necrose multifocal e de linfócitos isolados, ausência dos centro germinativos e acentuada hiperemia HE, obj. 10.

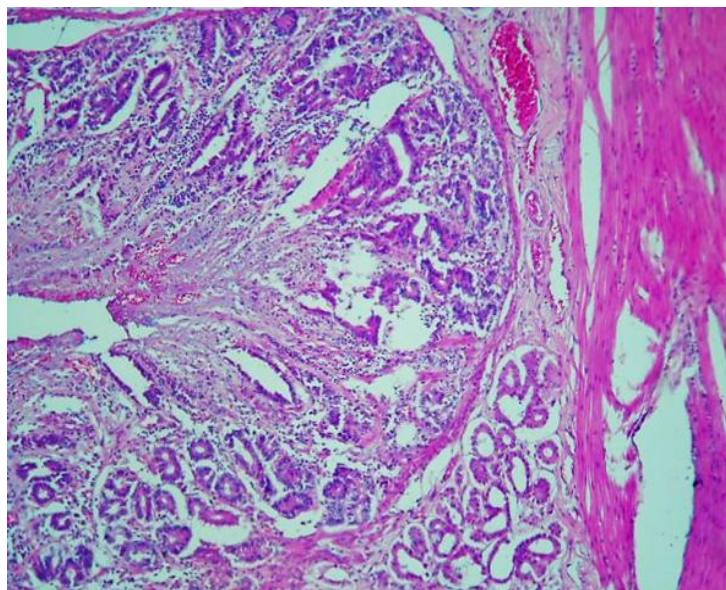
No retículo observaram-se discretos focos de necrose de coagulação na mucosa (bovino 1).

No abomaso observou-se intensa hiperemia na mucosa e submucosa.

Nos intestinos delgado e grosso havia necrose acentuada difusa da superfície das vilosidades, hiperemia intensa da mucosa e submucosa, focos de hemorragia na mucosa (Fig.6) e, no jejuno e íleo havia necrose acentuada difusa das placas de Peyer e presença discreta de exemplares de *Eimeria* spp no intestino delgado.

O baço apresentava hemorragia acentuada difusa, depleção de polpa branca e intensa hemossiderose.

No fígado observou-se tumefação discreta a moderada difusa do citoplasma de hepatócitos, vacuolização discreta, hiperemia acentuada de vasos e sinusóides, discretos focos de hemorragia e de necrose, necrose individual de hepatócitos e presença discreta de macrófagos espumosos e células multinucleadas com citoplasma vesiculoso.



**Fig.6-** Mucosa do intestino delgado do Bovino 1: Necrose acentuada difusa da superfície das vilosidades com focos de hemorragia, hiperemia da mucosa e submucosa, HE, obj. 10.

Nos rins observaram-se intensa congestão de capilares glomerulares e na região medular, pequenos focos de hemorragia e degeneração vacuolar discreta do epitélio de túbulos contorcidos proximais.

O coração apresentava acentuada hemorragia no endocárdio atingindo o miocárdio. No SNC observou-se hiperemia dos vasos das meninges e do parênquima e, múltiplos pequenos focos de hemorragia.

Ainda na segunda etapa, o bovino 3 (dose única 2,5 g/Kg/pv) mostrou-se apático, com mucosas hiperêmicas, inapetência, diarreia líquida esverdeada fétida e polidipsia 24h após a administração da planta. No segundo dia, o animal amanheceu em decúbito esternal, com mucosas rosadas, discreta apatia e com apetite diminuído. No terceiro dia após a administração das folhas de *S. versicolor* o bovino apresentou fezes pastosas fétidas, com apetite presente, alerta, e com melhora do quadro clínico nos dias seguintes. Na terceira etapa do experimento, o bovino 3 recebeu doses diárias de 1,5 g/kg/pv de folhas verdes da *S. versicolor* por dez dias, após 27 dias da administração da dose única de 2,5 g/kg/pv das folhas. O bovino 3 apresentou diarreia líquida esverdeada fétida 24 horas após a administração da planta. Nos dias seguintes as fezes apresentaram-se de consistência e cor normais e, somente no oitavo dia da administração o animal apresentou fezes pastosas fétidas. Após oito dias de ingestão das folhas, o bovino apresentou recuperação espontânea do quadro clínico.

O bovino 4 que recebeu doses diárias de 2,5 g/kg/pv de folhas verdes da *S. versicolor*, por dez dias, desenvolveu diarreia líquida esverdeada fétida, apatia, inapetência, secreção nasal serosa bilateral e apetite diminuído, 24 horas após a administração da planta. A partir do nono dia o animal apresentou fezes pastosas fétidas e recuperação espontânea do quadro clínico.

Na quarta etapa, após 68 dias da última administração diária (2,5 g/Kg/pv por 10 dias) de folhas verdes de *S. versicolor*, o bovino 4 retornou ao experimento recebendo dose única de 3 g/kg/pv das folhas. Cerca de 15h após a ingestão da planta o animal estava apático, com inapetência, mucosas hiperêmicas, diarreia líquida fétida, sialorréia, secreção bilateral nasal e ocular, evoluindo para respiração lenta e abdominal, posteriormente para bradipnéia, bradicardia, extremidades frias e mucosas externas pálidas. O animal foi eutanasiado em fase terminal, 26h após a ingestão da planta.

Os achados de necropsia do bovino 4 consistiam em hiperemia acentuada difusa da mucosa do abomaso e, serosa e mucosa dos intestinos delgado e grosso difusamente hiperêmicas com conteúdo tingido de sangue.

Na histopatologia do bovino 4 (Tab.3) as alterações observadas foram semelhantes as dos bovinos 1 e 2. Entretanto, o fígado apresentava numerosos grupos de macrófagos espumosos e células gigantes multinucleadas com citoplasma vesiculoso e, no retículo e omaso, discretos focos de necrose de coagulação na mucosa.

Os exames de fezes obtiveram resultados dentro dos parâmetros normais e os da bioquímica sérica não mostraram alterações significativas.

**TABELA 3- Principais alterações histológicas e intensidade, de acordo com a localização, na intoxicação experimental por *Simarouba versicolor*, em bovinos.**

Órgão afetado	Alterações histológicas	Bovino nº		
		1	2	4
Linfonodos	Rarefação do tecido linfoide	++	++	+++
	Rarefação do centro germinativo	+++	+++	+++
	Necrose do tecido linfoide	+++	+++	+++
	Hemorragia e edema	+++	+++	+++
	Células gigantes	+	+	-
Baço	Rarefação do tecido linfoide	++	++	++
	Hemorragia	+++	+++	+++
	Hemossiderose	++	++	++
Abomaso	Necrose da camada da mucosa	-	-	-
	Congestão da camada mucosa	+++	+++	+++
Intestinos	Necrose da camada mucosa	+++	+++	+++
	Necrose das placas de Peyer	+++	+++	+++
	Congestão da camada mucosa e submucosa	+++	+++	+++
	Hemorragia	+	+	+
	Exemplares de <i>Eimeria spp</i>	+	-	-
Fígado	Tumefação e vacuolização de hepatócitos	+	+	+
	Áreas de necrose de hepatócitos	+	+	+
	Congestão	+++	+++	+++
	Hemorragia	+	+	+
	Macrófagos espumosos e células gigantes multinucleadas	+	+	+
Retículo	Necrose da camada mucosa	+	-	+
Omaso	Necrose da camada mucosa	-	-	+
Coração	Hemorragia no endocárdio	+++	+++	+++
	Hemorragia no miocárdio	+++	+++	+++

+ (discreta) ++ (moderada) +++ (acentuada) - (ausente)

**TABELA 4-. Comparação do N° de doses, quantidade e tempo de ingestão de folhas verdes de *S. versicolor*, com o tempo do início dos sintomas, da recuperação e da eutanásia.**

ETAPAS	N° Bovino	N° Doses	Doses g/Kg/pv	Tempo (h) Ingestão/início Sintomas clínicos	Tempo (dias) entre/adm Recuperação	Tempo (h) entre/adm Eutanásia
Primeira	1	01	15,0	8	-----	24
Segunda	2	01	5,0	18	-----	29
	3	01	2,5	24	3°	Recuperado
Terceira	3*	10	1,5	24	8°	Recuperado
	4	10	2,5	24	9°	Recuperado
Quarta	4**	01	3,0	15	-----	26

\*Doses diárias administradas (adm) 27 dias após dose única de 2,5 g/Kg/pv.

\*\*Dose única adm 68 dias após, último dia, da dose diária de 2,5 g/Kg/pv por 10 dias.



## 7 DISCUSSÃO

Os sinais clínicos, achados de necropsia e histopatológicos observados nos casos espontâneos foram semelhantes aos encontrados nas intoxicações experimentais por *S. versicolor*, comprovando que a mesma foi responsável pelo surto estudado.

A *S. versicolor* demonstrou ser tóxica para bovinos nas diferentes doses utilizadas e, letais na dose única de 3g/Kg/pv ou acima desta. Também ficou demonstrado que as folhas verdes da *S. versicolor* parece não possuir efeito cumulativo; que bovinos intoxicados com doses não letais não induzem resistência à planta e que a menor dose letal está entre acima de 2,5 e 3 g/Kg/pv em dose única, para bovinos (Tab. 4).

Na literatura consultada não foram encontrados relatos da intoxicação espontânea e/ou experimental, por *S. versicolor*, em bovinos ou em outros animais de produção. No entanto, por ser raramente pastejada a planta é considerada tóxica no Pantanal (Pott e Pott, 1994) e a mesma foi mencionada pelo proprietário vizinho ao surto estudado como tóxica para bovinos.

Há relatos de que o extrato aquoso da casca da *S. versicolor* causa morte em camundongos quando administrada por via oral ou intraperitoneal (FERNANDES et al. 2004).

Outros estudos demonstraram que extratos aquosos e etanólicos extraídos da casca da planta são capazes de inibir 100% da ovipostura de teleógenas de *Rhipicephalus (boophilus) microplus* e de *Rhipicephalus sanguineus* (PIRES, 2006).

No surto havia evidências de que a planta foi pastejada pelos bovinos. Embora nativa do cerrado, provavelmente por se tratar de uma árvore com altura de 3 a 4 metros, podendo atingir 11m (Lorenzi, 1998), a mesma não é facilmente ingerida pelos bovinos. Destaca-se que, nas condições de ocorrência deste surto, havia numerosos exemplares da planta em fase de brotação, nas pastagens em que ocorreram as mortes.

Sugere-se que a degradação das pastagens devido à estiagem prolongada no ano anterior e a superlotação dos piquetes tenham contribuído para a infestação da *S. versicolor* em fase de brotação nas pastagens e a ingestão das folhas da mesma pelos bovinos. Experimentalmente foram reproduzidos sinais clínicos semelhantes aos casos espontâneos. Não foram observadas variações dos sinais clínicos nos

bovinos que receberam doses únicas de 3, 5 e 15 g/kg/pv das folhas verdes da *S. versicolor*, os quais foram eutanasiados em fase terminal entre 24 e 29 h após a administração das mesmas. Os bovinos 3 e 4, que receberam doses diárias de 1,5 e 2,5g/kg/pv de folhas verdes da planta, por dez dias, apresentaram sinais clínicos semelhantes aos observados naqueles que receberam doses únicas de 3, 5 e 15g/Kg/pv, porém, em menor intensidade e com recuperação espontânea gradativa do quadro clínico. Nesses bovinos, não foi observado efeito cumulativo da planta. Sugere-se que caso semelhante possa ter ocorrido no surto estudado onde três bovinos apresentaram recuperação espontânea. Esses resultados indicam que as mortes podem ocorrer quando quantidades letais das folhas verdes da *S. versicolor* são ingeridas em única dose.

As células gigantes são achados incidentais em bovinos alimentados com *Brachiaria* spp. (SOUZA et al . 2010)

As alterações histológicas dos bovinos intoxicados experimentalmente (Tab. 3) com *S. versicolor* evidenciaram que esta planta causa necrose dos tecidos linfoides e outras lesões como hiperemia generalizada, hemorragias e enterite necrosante.

As lesões, histopatológicas acima, são muito semelhantes às encontradas em intoxicações por *Riedeliella graciliflora*, um arbusto da família Leg. Papilionoideae, (Nobre, Cappellaro e Souza, 1989; Riet-Correa et al. 2001), entretanto, a mesma não foi encontrada no local onde ocorreu o presente surto.

Os achados histopatológicos encontrados num estudo, por Riet-Correa et al. (2001), em bovinos intoxicados experimentalmente por *R. graciliflora* foram; necrose centrofolicular em linfonodos, baço, placas de Peyer e tecido peribronquial, sendo estas menos severas em camundongos, ratos e coelhos intoxicados experimentalmente. Em todas estas espécies foram observadas intensa enterite e infiltrado inflamatório de agranulócitos na lâmina própria do intestino, com degeneração e necrose da superfície das vilosidades e descamação. Observaram-se também, diferentes graus de congestão no fígado, pulmão, rins, intestinos e linfonodos.

Outras plantas como *Polygala klotzschii*, um pequeno arbusto da família Polygalaceae, conhecida popularmente por “laranjinha” e “limãozinho” e, *Baccharis*

*coridifolia*, um subarbusto da família Asteraceae, conhecido como “mio-mio” (Tokarnia et al. 2012), também provocam lesões histológicas semelhantes nos linfonodos (Rissi et al. 2005; Tokarnia et al. 2012). Entretanto, para *B. coridifolia* a principal lesão é encontrada nos pré-estômagos, caracterizada por necrose do epitélio, congestão e edema da mucosa do rúmen e do retículo (Varaschin, Barros e Jarvis, 1998; Rissi et al. 2005) e esta não é encontrada em Mato Grosso do Sul, ocorrendo principalmente no Rio Grande do Sul. A *P. klotzschii* apesar de ter sido relatada em Amambai, Mato Grosso do Sul (Tokarnia e Döbereiner, 1975), não foi observada no surto estudado. Para *P. klotzschii* a morte é aguda, em 10 a 31 horas após a ingestão da planta (Tokarnia e Döbereiner, 1975) e para *B. coridifolia*, a evolução é sempre aguda, com morte de 4 a 34 horas em bovinos intoxicados experimentalmente com a planta recém-colhida (TOKARNIA et al. 2012).

O diagnóstico diferencial para intoxicação por *S. versicolor* também deve incluir outras doenças que causam morte aguda associada à diarreia hemorrágica.

A enterotoxemia em bovinos causada por *Clostridium perfringens*, popularmente mencionada como causa de diarreia hemorrágica, é muito rara em bovinos criados extensivamente (Lemos e Riet-Correa, 2008), não existindo casos no Brasil confirmados pela detecção da toxina do intestino de bovinos adultos criados extensivamente (Riet-Correa, 2007; Lemos e Riet-Correa, 2008). No entanto, em um estudo experimental de enterotoxemia por *Clostridium perfringens* tipo D em bovinos (Filho et al. 2009), observou-se evolução aguda e os achados de necropsia consistiam em conteúdo aquoso em intestino delgado, petéquias multifocais em jejuno, linfonodos mesentéricos moderadamente edematosos e congestos, edema pulmonar e líquido com fibrina no saco pericárdico. Porém, as alterações histológicas mais marcantes foram edema perivascular no cérebro, edema pulmonar intersticial e alveolar e, em um dos bovinos havia necrose focal dos pedúnculos cerebelares e tálamo. Estes achados não foram observados no surto e na intoxicação experimental por folhas verdes da *S. versicolor*, em bovinos.

A eimeriose bovina que cursa com intensa enterite catarral, que pode ser hemorrágica, com morte em sete a dez dias após a infecção ou com recuperação espontânea, também é uma importante doença no diagnóstico diferencial. Na intoxicação experimental por folhas verdes *S. versicolor*, o bovino 1 apresentou discretos exemplares de *Eimeria* spp na mucosa do intestino delgado, no entanto

não foi observada intensa eosinofilia na mucosa como descrito nos casos de eimeriose em bovinos (BERNE & VIEIRA, 2007).

Doenças como botulismo, em sua forma aguda (24-48 horas), que cursam com sinais clínicos como dificuldade na locomoção evoluindo para paralisia flácida parcial ou completa da musculatura dos membros (Barros et al. 2006), deve ser considerada no diagnóstico diferencial de intoxicação por *S. versicolor*. Porém, na intoxicação botulínica não ocorrem lesões macro ou microscópicas primárias, uma vez que a toxina age na sinapse neuromuscular (BARROS et al. 2006).

O princípio tóxico de *S. versicolor* responsável pelas lesões em bovinos ainda não foi determinado. Este fato também é observado na intoxicação por *R. glauciflora*, para a qual não são conhecidos os princípios tóxicos. Outras plantas que causam lesões semelhantes como a *P. klotzschii* possui 5-metoxi-podofilotoxina, já para a *B. coridifolia* são descritos tricotecenos macrocíclicos como princípios tóxicos (BUSAM 1985).

Os dados obtidos a partir do surto acompanhado e da reprodução experimental permitem concluir que folhas verdes de *S. versicolor* são tóxicas para bovinos, em diferentes doses utilizadas, causando morte com evolução aguda, necrose do tecido linfóide e enterite necrosante.

Em razão de sua vasta distribuição no Mato Grosso do Sul, *Simarouba versicolor* deve ser considerada como potencial causa de perdas econômicas.

## 8 REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, M. M. B.; ARRIAGA, A. M. C.; SANTOS, A. K. L.; LEMOS, T. L. G.; BRAZ-FILHO, R.; VIEIRA, I. J. C. Ocorrência e atividade biológica de quassinóides da última década. **Química Nova**, v.30, p.935-951, 2007.
- ARMÍÉN, A.G.; PEIXOTO, P.V.; TOKARNIA, C.H. Intoxicação experimental por *Baccharis megapotamica* var. *megapotamica* var. *weirii* (compositae) em ovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 13, n. 1/2, p. 5-20, 1993.
- ARRIAGA, A. M. C.; MESQUITA, A. C.; POULIQUEN, Y. B. M.; LIMA, R. A.; CAVALCANTE, S. J.; CARVALHO, M. G.; SIQUEIRA, J. A.; ALEGRIO, L. V.; BRAZ-FILHO, R. Chemical constituents of *Simarouba versicolor*. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v.74, n. 3, p. 415-424, 2002.
- BARROS, C.S.L. Livestock poisoning by *Baccharis coridifolia*, p.569-572, In: GARLAND, T.; BARR, A.C. (ed) Toxic Plants and Other Natural Toxicants. **CAB International**, Wallingford, 576p, 1998.
- BARROS, C. S. L.; DRIEMEIER D.; DUTRA, I. S. & LEMOS R. A. A. Doenças do sistema nervoso do Brasil. Montes Claros, MG: **Vallée**. p.57-62, 2006.
- BERNE, M. E. A. & VIEIRA L. S. Eimeriose bovina. In: RIET-CORREA, F.; SCHILD, A. L.; LEMOS R. A. A. & BORGES J. R. J. Doenças de ruminantes e equídeos. 3ed. Santa Maria: **Pallotti**. vol. 1, p.661-665, 2007.
- BORGES, A. C.; JULIANO, R. S.; BARINI, A. C.; LOBO, J. R.; ABREU, U. G. P.; SERRANO, J. R. B.; FIORANTI, M. C. S. Enzimas Séricas e Parâmetros Bioquímicos de Bovinos (*Bos Taurus*) Sadios da Raça Pantaneira. Boletim de Pesquisa e Desenvolvimento, Nº 106. **EMBRAPA** – ISSN 1981-7215, p.12, 2011.
- BUSAM, L. Übe die Gifte aus *Baccharis coridifolia* und *Polygala klotzschii*. **Dissertation, Hannover**. 257p.+ LXI, 1985.
- CAMARGO, W.V.A.; MENGATO, W.; PLATZECH, F.; MORITA, T. Intoxicação de bovinos pela *Polygala klotzschii* Chodat, na região do Pontal (estado de São Paulo). **Biológico**, São Paulo, v. 34, n. 10, p. 221-223, 1968.
- CARVALHO, J. I. X. Estudo fitoquímico e avaliação do potencial de inibição da enzima acetilcolinesterase de *Simarouba versicolor* (SIMAROUBACEAE). 2008. 142 f. **Dissertação (Mestrado em Química Orgânica)** – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, 2008.
- COELHO, A. A. M.; PAULA, J. E. & ESPÍNDOLA L. S. Insecticidal activity of cerrado plant extract on *Rhodnius milesi* Carcavallo, ROCHA, GALVÃO & JURBERG (Hemiptera: Reduviidae), under laboratory conditions. **Neotropical entomology** 35 (1): 133-138, 2006.

COELHO, A. A. M.; PAULA, J. E.; ESPÍNDOLA, L. S. Efeito de extratos de plantas do Cerrado em *Dipetalogaster máxima* (Uhler) (Hemiptera, Reduviidae). **Revista Brasileira de Entomologia**, v.53, n. 3, p. 444-451, 2009.

CUCKLER, A.C.; KUNA, S.; MUSHETT, C.W.; SILBER, R.H.; STEBBINS, R.B.; STOERK, H.C.; ARISON, R.N.; CUCHIE, F.; MALANGA, C.M. Chemotherapeutic and pharmacological studies on glaucarubin, a specific amebicide. **Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie**, 114, p. 307-321, 1958.

DAGLI, M.L.Z.; PERRONE, E.A.; HARAGUCHI, M.; GÓRNIK, S.L.; HARA, A. The acute toxicity of *Riedeliella graciliflora* in laboratory animals. **Veterinary and Human Toxicology**, n.37, p. 544-546, 1995.

FERNANDES, M.Z.L.C.M. et al. Determinação da toxicidade aguda da Simarouba versicolor em camundongos. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.6, n.2, p.44-7, 2004.

FERNANDES, M. Z. L. C. M. Estudo da atividade anti-helmíntica de extratos de plantas sobre nematoides de aves *Ascaridia gallis* (Schrank, 1788) Freeborn 1923 e *Heterakis gallinarum* (Schrank, 1788) Madsen, 1949. **Tese de Doutorado em Ciências Veterinárias** – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. 82 fls, 2008.

FILHO, E. J. F.; CARVALHO A. U.; ASSIS R. A., LOBATO F. F.; RACHID M. A.; CARVALHO, A. A.; FERREIRA, P. M.; NASCIMENTO, R. A.; FERNANDES, A. A.; VIDAL, J. E. & UZAL F. A. Clinicopathologic features of experimental *Clostridium perfringens* type D enterotoxemia in cattle. **Vet Pathol** 46:1213–1220, 2009.

FUKAMIYA, N.; LEE, K. H.; MUHAMMAD, I.; MURAKAMI, C.; OKANO, M.; HARVEY, I.; PELLETIER, J. Structure-activity relationships of quassinoids for eukaryotic protein synthesis. **Cancer Letters**, v. 220, p. 37-48, 2005.

GOEL, R.K.; MAITI, R. N. Role endogenous eicosanoids in the antinulcer effect of kaempferol. **Fitoterapia**, LXVIII, n. 6, p. 548-552, 1996.

GHOSH, P. C.; LARRAHONDO, J. E.; LE QUESNE, P. W.; RAFFAUF, R. F. Antitumor Plants.IV. Constituents of *Simarouba versicolor*. I **Journal of Natural Products**, 40,p.364-369, 1977.

HALL, I. L.; LEE, K. H.; IMAKURA, Y.; OKANO, M.; JOHNSON, A. Antiinflammatory agents II. Structure-activity relationships of brusatol and related quassinoids. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 72, p. 1282-1284, 1983.

HOULT, J.R.S.; PAYÁ, M. Pharmacological and biochemical actions of simple coumarins: natural products with therapeutic potential. **General Pharmacology**, 27, p. 713-722. 1986.

JIANG, Q.; SHING, T. K. M. Synthetic studies on quassimarim and simalikalactone D: functionalization of ring C. **Tetrahedron Letters**, v. 42, p. 5271-5273, 2001.

KASINADHUNI, V. R. R.; RAJASHEKHAR, G.; RAJAGOPALAN, R.; SHARMA, V. M.; VAMSI KRISHNA, C.; SAIRAM, P.; SAI PRASAD, G.; SADHUKHAN, S.; GANGADHAR, RAO, G. Anti-ulcer potential of *Halinia cordifolia*. **Fitoterapia**, 70, p. 93-95, 1999.

KOIKE, K. Studies on the biologically active natural products of *Simaroubaceae* plants. **Japanese Society of Pharmacognosy**, v. 57, n.5, p. 157-162, 2003.

KUPCHAN, S. M.; BRITTON, R. W.; LACADIE, J. A.; ZIEGLER, M. F.; SIGEL, C. W. The isolation and structural elucidation of bruceatin and bruceantinol, new potent antileukemic quassinoids from *Brucea antidysenterica*. **Journal of Organic Chemistry**, v. 40, p. 648-654, 1975.

LIMA, H.C.; VAZ, A.M.S. Revisão taxonômica do gênero *Riedeliella* Harms (Leguminosae Faboideae). **Rodriguésia**, Rio de Janeiro, v. 36, n.58, p. 9-16, 1984.

LEMOS, R. A. A. & BORGES J. R. J. Doenças de ruminantes e equídeos. 3ed. Santa Maria: **Pallotti**. vol. 1 p. 288-293. 2007.

LEMOS, R. A. A. & RIET-CORREA F. Clostrídios histotóxicos. In: LEMOS R. A. A. & LEAL C. R. B. **Doenças de impacto econômico em bovinos de corte: perguntas e respostas**. Campo Grande, MS: Ed. UFMS, p.423-442, 2008.

LEMOS, R. A. A. 2012. Comunicação pessoal, Intoxicação espontânea e experimental por *Simarouba versicolor* (Simaroubaceae) em bovinos. Apresentação oral, **ENDIVET 2012**. Porto Alegre-RS de 23 a 27 de outubro 2012.

LORENZI, H. Árvores brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas do Brasil. **Nova Odessa**: Instituto Plantarum de Estudos da Flora, 2v, 1998.

MESQUITA, A. G. Contribuição ao conhecimento químico de plantas do Nordeste do Brasil: *Simarouba versicolor* (Simaroubaceae). 1997. 119 p. **Dissertação (Mestrado em Química Orgânica)** –Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, 1997.

MESQUITA, M. L. Potencial antitumoral de substâncias isoladas de plantas do Cerrado brasileiro: estudos preliminares do mecanismo de ação da atividade citotóxica. 2009. 223 f. **Tese (Doutorado em Ciências Médicas)** – Universidade de Brasília, Brasília, DF, 2009.

MORAIS, S. M.; BRAZ-FILHO, R. Produtos Naturais: estudos químicos e Biológicos. **Editora da UECE**, 1, p. 347, 2007.

MUHAMMAD, I.; BEDIR, E.; KHAN, S. I.; TEKWANI, B. L.; KHAN, I. A.; TAKAMATSU, S.; PELLETIER, J.; WALKER, L. A. A New Antimalarial Quassinoid from *Simaba orinocensis*. **Journal of Natural Products**, v. 67, p. 772-777, 2004.

NOBRE, D.; CAPPELLARO C. E. M. P. D. M. & SOUZA A. C. *Riedeliella graciliflora*. Estudo toxicológico em cobaias e ruminantes. **Arqs. Inst. Biológico**, São Paulo, 56(1/2):39-42, 1989.

OKANO, M.; FUKAMIYA, N.; TAGAHARA, L.; COSENTINO, M.; LEE T. T. YL; NATSCHKE, S. M.; LEE, K. H. Anti-HIV Activity of Quassinoids. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 6, p. 701-706, 1996.

O'NEILL, M. J.; BRAY, D. H.; BOARDMAN, P.; WRIGHT, C. W.; PHILLIPSON, J.D.; WARHURST, D.C.; GUPTA, M. P.; CORRYA, M.; SOLIS, P. Plants as sources of antimalarial drugs, part 6: activities of *Simarouba amara* fruits. **Journal of Ethnopharmacology**, 22 (2), p. 183-190, 1988.

PEÑAFLORES, M. F. G. V.; ALMEIDA, R. N. A.; SIMOTE, S. Y.; YAMANE, E.; BUENO, O. C.; HEBLING, M. J. A.; FERNANDES, J. B.; VIEIRA, P. C.; SILVA, M. F. G. F.; PAGNOCCA, F. C. Toxicity of Substances Isolated from *simarouba versicolor* St. Hil. (Simaroubaceae) to the Leaf-cutting Ant *Atta sexdens* L. (Hymenoptera: Formicidae) and the Symbiotic Fungus *Leucoagaricus gongylophorus* (Singer) Möller. **BioAssay**, v. 4, n.1, 2009.

PIRES J. E. P.E. feito dos extratos aquoso e etanólico de planta *Simarouba versicolor* St. Hill "in vitro" sobre larvas e teleóginas de carrapatos *Boophilus microplus* Canestrini, 1887 e *Rhipicephalus sanguineus*, 2006. 33p. **Dissertação de Mestrado** – Ciência Animal – Universidade Federal do Piauí, Teresina Setembro. 2006

POLONSKY, J. Quassinoids Bitter Principles II. **Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe**, v. 47, p. 221-264, 1985.

POTT A. & POTT V. J. Plantas do Pantanal. **Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária**, Centro de Pesquisa Agropecuária do Pantanal – Corumbá, MS: EMBRAPA-SPI, 320p, 1994.

RAJIC, A.; KWERFIO-OKAI, G.; MACRIDES, T.; SANDEMAN, R.; CHANDLER, D.; POLYA, G. Inhibition of Serine Proteases by Anti-inflammatory Triterpenoids, **Planta Medica**, 66, p. 206-210, 2000.

RADOSTITS, O. M.; MAYHEW, I. G. J.; HOUSTON, D. M. Exame Clínico e Diagnóstico em Veterinária. **Guanabara Koogan S.A.**, p.81, 2002.

REZENDE, A.M.L.; DÖBEREINER, J.; TOKARNIA, C.H. Intoxicação experimental por *Polygala klotzschii* (Polygalaceae) em coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.1, n.2, p. 61-64, 1981.

RIET-CORREA, F. 2007. Enterotoxemia e necrose simétrica focal. In: RIET-CORREA, F.; SCHILD, A. L.; LEMOS, R. A. A. & BORGES, J. R. J. Doenças de ruminantes e equídeos. 3ed. Santa Maria: **Pallotti**. vol. 1 p. 288-293, 2007.



RIET-CORREA, F.; GÓRNIAC S. L.; HARAGUCHI M. & DAGLI M. L. Z. Histological changes caused by experimental *Riedeliella graciliflora* (Leg. Papilionoideae) poisoning in cattle and laboratory animals. **Pesq. Vet. Bras.** 21(1): 5-7, 2001.

RISSI, D. R.; RECH, R. R.; FIGHERA, R. A.; CAGNINI, D. Q.; KOMMERS G. D. & BARROS, C. S. L. Intoxicação espontânea por *Baccharis coridifolia* em bovinos. **Pesq. Vet. Bras.** 25(2):111-114, 2005.

SBRISSIA A. F. Morfogênese, dinâmica do perfilhamento e do acúmulo de forragem em pastos de capim-Marandu sob lotação contínua. **Dissertação de Doutorado** em Agronomia – Ciência Animal e Pastagens, Piracicaba/SP, ESALQ.,2004.

SIMOTE, S. Y. Estudo Fitoquímico de *Helietta puberula* (Rutaceae), *Simarouba versicolor* (Simaroubaceae) e Busca de um Processo de Microencapsulação de Compostos Ativos, Visando o Controle de Formigas Cortadeiras. 2006. 200 p. **Tese (Doutorado em Química)** – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, 2006.

SOUZA, R.I.C.; RIET-CORREA, F.; BRUM K.B.; FERNANDES, C.E.; FERREIRA, C. E.; LEMOS, R.A.A. Intoxicação por *Brachiaria spp* em bovinos no Mato Grosso do Sul, Brasil. **Pesq. Vet. Bras.** Vol 30 (12) : 1036- 1042 Dezembro 2010.

THOUVENEL. C.; GANTIER. J. C.; DURET. P.; FOURNEAU. C.; HOCQUEMILLER. R.; FERREIRA. M. E.; DE ERIAS. A. R.; FOURNET. A. Antifungal compounds from *Zanthoxylum chiloperone var. angustifolium*. **Phytotherapy Research**, 17(6), p. 678-680, 2003.

TOKARNIA C. H. & DÖBEREINER J. Intoxicação experimental em bovinos por “mio-mio”, *Baccharis coridifolia*. **Pesq. Agropec. Bras.**, Sér. Vet. 10:79-97, 1975.

TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J.; CANELLA, C.F.C. Intoxicação experimental por *Polygala klotzschii* em bovinos. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, Série Veterinária, v. 11, p. 73-86, 1976.

TOKARNIA, C.H.; PEIXOTO, P.V.; GAVA, A.; BARROS, C.S.L. Intoxicação experimental por *Baccharis megapotamica var.megapotamica* e var. *weirii* (Compositae) em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 12, n. 1/2, p. 19-31, 1992a.

TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P.V.; GAVA, A.; DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental por *Baccharis megapotamica var.megapotamica* e var. *weirii* (Compositae) em coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 12, n. 3/4, p. 49-64, 1992b.

TOKARNIA, C. H.; BRITO, M. F.; BARBOSA, J. D.; PEIXOTO P. V. & DÖBEREINER, J. **Plantas tóxicas do Brasil**. 2 ed. Rio de Janeiro: Helianthus. 586p, 2012.

VARASCHIN, M.S.; BARROS, C.S.L.; JARVIS, B.B. Intoxicação experimental por *Baccharis coridifolia* (Compositae) em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 18, n.2, p. 69-75, 1998.

VIEIRA, I. J. C. Uma contribuição à química da família *Simaroubaceae*. 1995. **Tese (Doutorado em Química)** – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, 1995.

UENO, H. & GONÇALVES, P. C. **Manual para diagnóstico nas helmintoses de ruminantes**. 4ed. Tokyo, Japan: Japan International Cooperation Agency. p. 143, 1998.