

Megalocitose de células luteínicas grandes de vacas prenhes com seneciose crônica¹

Adriano A. Krabbe², Maiara A. Gonçalves³, Ricardo Pozzobon⁴, Clarice R.M. Pessoa³, Mauro P. Soares⁵, Ricardo A. Costa³ e Bruno L. Anjos^{3*}

ABSTRACT.- Krabbe A.A., Gonçalves M.A., Pozzobon R., Pessoa C.R.M., Soares M.P., Costa R.A. & Anjos B.L. 2015. [Large luteal cell megalocytosis in pregnant cows with chronic seneciosis.] Megalocitose de células luteínicas grandes de vacas prenhes com seneciose crônica. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 35(1):33-38. Laboratório de Patologia Veterinária, Universidade Federal do Pampa, Uruguaiiana, RS 97500-970, Brazil. E-mail: anjosbl@gmail.com

Several species of *Senecio* are widely distributed on pasture lands in Southern Brazil. Farmers from this region are known to complain about declines in reproductive rates in cattle from undetermined causes. Several poisonous plants can cause direct and indirect reproductive disorders in cattle in several countries, including Brazil. However, their pathogenetic mechanisms are still poorly understood. The aim of this study is to describe ovarian lesions in cows with chronic seneciosis, from farms located in the Southwest Mesoregion of Rio Grande do Sul, a southern state in Brazil. Twenty-one cases of bovine chronic seneciosis diagnosed between 2011 and 2014 were analyzed. The study showed that chronic seneciosis is the major cause of death in adult cattle in the region. Four pregnant cows showing classical necropsy large luteal cells (LLG) from the ovaries of these four cows had marked megalocytosis and nuclear pseudo-inclusions. Some LLG showed nuclei with up to 23.69µm in diameter and the increase in size of these nuclei was significantly greater than measured those of control cows. It is concluded that the ingestion *Senecio* spp. induces ovarian changes in cows and the intoxication should be considered as a possible cause of reproductive failure in cattle herds from this region.

INDEX TERMS: Diseases of cattle, *Senecio* spp., seneciosis, pyrrolizidine alkaloid, corpus luteum, megalocytosis.

RESUMO.- Diversas espécies de *Senecio* estão amplamente difundidas nas pastagens de propriedades rurais do Sul do Brasil. Criadores dessa região relatam quedas nos índices reprodutivos dos rebanhos bovinos, muitas vezes de causas não determinadas. Várias plantas tóxicas são capazes de causar alterações reprodutivas diretas e indiretas em

bovinos em diversos países, incluindo o Brasil, no entanto seus mecanismos patogênicos ainda são pouco compreendidos. O objetivo desse trabalho é descrever lesões ovarianas em vacas com seneciose crônica proveniente de propriedades rurais da mesorregião Sudoeste Rio-grandense. Foram estudados 21 casos positivos de seneciose crônica diagnosticados entre 2011 e 2014. O estudo revelou que a seneciose crônica é a principal causa de morte de bovinos adultos na região. Quatro vacas prenhes apresentaram lesões hepáticas clássicas da intoxicação por *Senecio* spp. Essas vacas tiveram seus ovários avaliados histologicamente e células luteínicas grandes (CLG) desses ovários apresentavam megalocitose e pseudoinclusões nucleares. Algumas CLG apresentaram núcleos com até 23,69µm de diâmetro e o aumento no tamanho desses núcleos foi significativamente maior que os de vacas controle. Conclui-se que a intoxicação por *Senecio* spp. causa alterações ovarianas em vacas e é possível que a intoxicação cause perdas reprodutivas nos rebanhos bovinos da região.

¹ Recebido em 27 de novembro de 2014.

Aceito para publicação em 25 de janeiro de 2015.

Parte da Dissertação de Mestrado do primeiro autor.

² Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, área de concentração em Sanidade Animal/Patologia Veterinária, Universidade Federal do Pampa (Unipampa), Uruguaiiana, RS 97500-970, Brasil.

³ Laboratório de Patologia Veterinária (LPV), Hospital Universitário Veterinário, Unipampa, Uruguaiiana, RS, 97502-900. *Autor para correspondência: anjosbl@gmail.com

⁴ Clínica Médica de Grandes Animais, Unipampa, Uruguaiiana, RS 97500-970.

⁵ Laboratório Regional de Diagnóstico (LRD), Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Pelotas, RS 96010-900, Brasil.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Doenças de bovinos, *Senecio* spp., seneciose, alcaloides pirrolizidínicos, corpo lúteo, megalocitose.

INTRODUÇÃO

As plantas tóxicas são consideradas em todo o mundo como causadoras de sérios prejuízos econômicos para a bovinocultura por causar processos deletérios em diversos sistemas (James et al. 1992, Gava & Barros 1997, Botha & Penrith 2008, Cortinovis & Caloni 2013, Pessoa et al. 2013). No Brasil, plantas de diversos gêneros são incriminadas como causadoras de elevada mortalidade de bovinos (Barros & Marques 2003, Pedroso et al. 2007, Riet-Correa et al. 2007, Assis et al. 2010, Tokarnia et al. 2012). Um dos grupos mais importantes nesse cenário é o das plantas que contêm alcaloides pirrolizidínicos (APs) (Peterson & Culvenor 1983, Karam 2001, Anjos et al. 2010, Lucena et al. 2010), do qual se destacam as várias espécies do gênero *Senecio* spp. (Riet-Correa et al. 1993, Tokarnia et al. 2012). Espécies como *Senecio brasiliensis*, *S. oxyphyllus*, *S. heterotrichius*, *S. cisplatinus*, *S. leptolobus*, *S. selloi* e *S. tweediei* estão distribuídas no Rio Grande do Sul e são responsáveis por altos índices de mortalidade de bovinos (Riet-Correa et al. 1993, 2007, Tokarnia et al. 2012, Karam et al. 2004, Cruz et al. 2010, Krabbe et al. 2015). Embora as principais lesões observadas nos bovinos intoxicados por APs seja fibrose hepática com hepatomegalocitose e proliferação de células de ductos biliares (Barros et al. 1992, Méndez 1993, Pearson 1993, Méndez & Riet-Correa 2000) outras alterações extra-hepáticas são descritas em casos espontâneos e experimentais por APs contidos em plantas do gênero *Senecio* e *Crotalaria* em várias espécies animais (Curran et al. 1996, Souza et al. 1997, Torres et al. 1997, Ito et al. 2000, Nobre et al. 2004, Torres et al. 2008, Pessoa et al. 2013). Os metabólitos pirrólicos primários de vida longa, formados a partir da ação enzimática do citocromo P450 nos hepatócitos (Kelly 1993, Knight & Walter 2001) podem alcançar outros órgãos onde causam danos caracterizados por megalocitose em túbulos renais e fibrose megalocitose de células Clara em pulmões (Curran et al. 1996, Prakash et al. 1999, Nobre et al. 2004, Pessoa et al. 2013).

Segundo profissionais da área de reprodução animal e criadores de bovinos da mesorregião Sudoeste Rio-Grandense do Rio Grande do Sul, casos de baixa fertilidade em touros e em vacas são observados, porém, em muitos desses casos a etiologia não é definida (Antoniaci et al. 2013, Krabbe et al. 2015). Grande parte das propriedades, especialmente da metade sul do estado, apresenta deficiência no diagnóstico das enfermidades, o que aumenta consideravelmente os casos inconclusivos de problemas reprodutivos. Muitas vezes, esses distúrbios reprodutivos são associados a agentes infecciosos de forma empírica, ou esses diagnósticos são sugeridos apenas após avaliações sorológicas, sem a confirmação da doença (Lucena et al. 2010, Antoniaci et al. 2013, Krabbe et al. 2015).

Diversas plantas são capazes de causar alterações reprodutivas diretas e indiretas em bovinos e seus mecanismos ainda são pouco compreendidos (James et al. 1992, Riet-Correa et al. 2007, 2012, Tokarnia et al. 2012). Como base nos efeitos dos APs em múltiplos tecidos, foi sugerido

que essa ação deletéria também seja capaz de causar danos ao sistema reprodutivo de bovinos (Krabbe et al. 2015). O presente trabalho tem como propósito relatar pela primeira vez as lesões observadas em ovários de vacas prenhes com intoxicação crônica por *Senecio* spp.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados os tecidos de bovinos necropsiados entre janeiro de 2011 e março de 2014 no Laboratório de Patologia Veterinária, Unipampa (LPV), provenientes de diversos municípios da mesorregião do Sudoeste Rio-Grandense. Nos casos em que os bovinos ainda estivessem vivos nas propriedades, foi realizada a avaliação clínica e seguidas pela eutanásia e necropsia. Durante a necropsia, foram colhidos fragmentos de diversos órgãos, os quais foram fixados em formol a 10%. Após fixados, os fragmentos colhidos foram clivados e processados rotineiramente para histologia e após inclusão em parafina foram submetidos a cortes histológicos com cerca de 3µm e corados com hematoxilina e eosina (HE) e, quando necessário, pelo tricrômico de Masson.

Dentre os bovinos avaliados quatro vacas estavam prenhes no terço médio da gestação e tiveram seus ovários submetidos à avaliação histológica e à morfometria, realizada a partir de imagens obtidas em tempo real através de câmera digital Olympus associada a software cellSens 1.7. Os fetos também foram submetidos à necropsia e avaliação histopatológica. Na avaliação morfométrica foram avaliados 200 núcleos de células luteínicas grandes (CLG) do corpo lúteo gravídico de cada vaca. A avaliação foi realizada em cinco áreas na seção histológica do corpo lúteo (quatro nas extremidades e uma central) e em cada área dois pontos. Foram mensurados aleatoriamente 20 núcleos de CLG em cada ponto. O mesmo foi realizado em ovários de vacas híginas (n=4) na mesma fase gestacional, obtidos em abatedouro. A diferença entre os núcleos dos ovários de vacas intoxicadas e de vacas saudáveis foi analisada pelo Teste t e o $P \leq 0,05$ foi considerado significativo.

RESULTADOS

No período em estudo, foram avaliados 169 bovinos dos quais 21 (12,42%) enquadravam-se em aspectos epidemiológicos e clinicopatológicos característicos de seneciose crônica (Quadro 1). Os casos da intoxicação ocorreram em 19 propriedades distintas, em sete municípios da mesorregião do Sudoeste Rio-Grandense, com exceção de um bovino, proveniente do município de Santiago (região Central do Rio Grande do Sul). Os casos ocorreram especialmente entre os meses de agosto e janeiro e corresponderam predominantemente a vacas com idade superior a 1,5 ano (95,2%) e todas de raças destinadas a produção de carne.

Os principais sinais clínicos apresentados pelos bovinos incluíram, em ordem decrescente de ocorrência, emagrecimento progressivo, diarreia escura, dificuldade locomotora e agressividade. Em 14 casos (Bovinos 1-13 e 20) avaliados foram descritos os principais achados macroscópicos observados durante a necropsia e desses, todos apresentaram edema em cavidades, com predomínio de hidroperitônio e edema de alças intestinais e alterações hepáticas caracterizadas por consistência firme e estrias brancacentas (100% dos bovinos), seguido por retração da capsula hepática e órgãos mais pálidos. Apenas o Bovino 2 apresentou nódulos na superfície capsular e de corte que variaram entre 0,4 e 3cm. Os achados microscópicos mais frequentes foram observados no fígado e no encéfalo (córtex telencefálico).

Quadro 1. Dados epidemiológicos e sinais clínicos dos bovinos intoxicados naturalmente por *Senecio* spp. registrados no LPV-Unipampa no período entre 2011 e 2014

Bovino n ^o	Sexo	Idade	Local	Mês e Ano da necropsia	Sinais clínicos												
					Emagrecimento progressivo	Diarreia escura	Ascite	Agressividade	Fraqueza muscular	Décubito lateral	Apatia	Dificuldade de locomoção	Dificuldade respiratória	Sialorreia	Ausência de reflexos	Tenesmo	Anorexia
Casos de Necropsia																	
1	M ^b	10 m ^d	Uruguaiana	ago/11	s	s	s										
2 ^a	F ^c	4 a ^e	Alegrete	set/11	s	s	s	s		s							
3	F	6 a	Uruguaiana	out/11	s		s		s	s		s					
4	M	1,5 a	Uruguaiana	jan/12	s		s			s							
5	F	Adulto ^f	Uruguaiana	nov/12	s	s											
6	F	5 a	Uruguaiana	nov/12	s	s			s		s						
7	F	3 a	Uruguaiana	jan/13	s	s			s		s						
8	F	7 a	Quaraí	out/13				s		s	s		s	s			
9 ^a	F	7 a	Maçambará	out/13	s	s			s	s	s						
10	F	3 a	Uruguaiana	mar/14	s	s											
11	M	3 a	Maçambará	mar/14	s	s		s									
12	M	3 a	Maçambará	mar/14	s	s			s		s						
13	M	3 a	Maçambará	mar/14													
Exames Histopatológicos																	
14	F	5 a	São Borja	nov/11													
15	M	1,5 a	Alegrete	nov/11			s	s									
16 ^a	F	Adulto	Uruguaiana	jan/12													
17 ^a	F	Adulto	Alegrete	mar/12													
18	F	2 a	São Borja	abr/12			s							s	s		
19	F	12 a	Santiago ^g	out/12													
20	F	Adulto	Maçambará	dez/13						s	s						
21	F	Adulto	Manoel Viana	fev/14							s			s		s	s

^a Vacas com corpo lúteo, ^b Macho, ^c Fêmeas, ^d Meses, ^e Anos, ^f Bovino com idade superior a dois anos, ^g Propriedade pertencente a região central do estado.

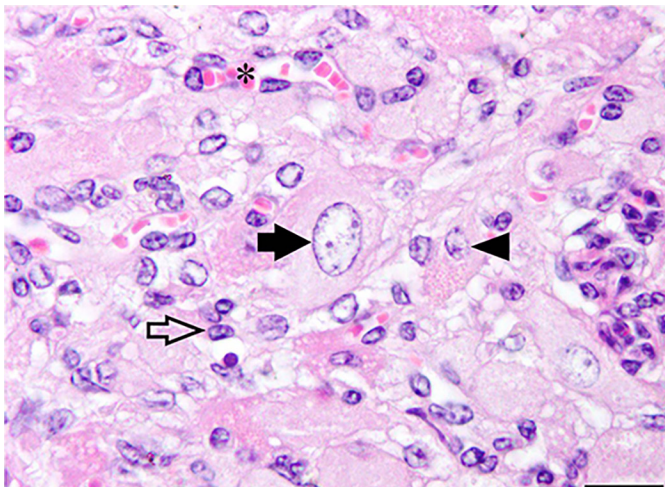


Fig.1. Corpo lúteo de uma vaca prenhe que apresenta células luteínicas grandes com megalocitose (seta). Notar o aumento do núcleo dessa célula ao comparar com uma células luteínicas grande normal (cabeça de seta). Podem ser observadas células luteínicas pequenas normais (seta vazada) e capilares (*) (Bovino 2). HE, Barra = 20µm. Obj.40X

Dos 21 casos, todos apresentaram lesões hepáticas que variaram de discreta a acentuada. As lesões mais observadas foram a megalocitose, presente em todos os bovinos, fibrose periportal (95% dos casos) e proliferação de ductos biliares (aproximadamente 90% dos casos).

As quatro vacas prenhas (2, 9, 16 e 17), aproximadamente no terço médio da gestação, apresentaram grau de fibrose hepática e megalocitose entre moderado e acentuado e duas (2 e 9) tiveram seus fetos avaliados e estes apresentaram fibrose periportal discreta. Os ovários dessas quatro vacas apresentaram alterações significativas no

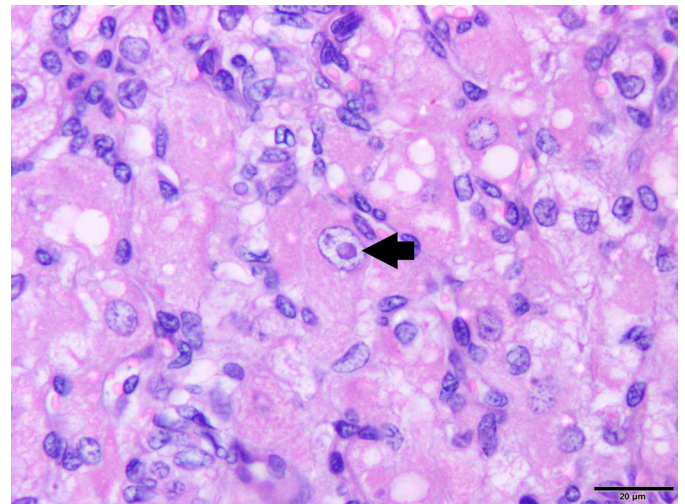


Fig.2. Células luteínicas grandes com megalocitose. No interior do núcleo observa-se pseudoinclusão esférica levemente eosinofílica com margem bem delimitada envolta por fina membrana basofílica (seta) (Bovino 9). HE, Barra = 20µm. Obj. 40X

corpo lúteo. As lesões corresponderam a megalocitose de células luteínicas grandes (CLG) com núcleos acentuadamente aumentados e marcada diminuição da proporção núcleo:citoplasma (Fig.1). A cromatina desses núcleos encontrava-se hiper Cromática com distribuição irregular, na maioria dos casos marginada e, em alguns núcleos maiores, foram observadas ondulações da membrana nuclear e perda do padrão oval. No interior de alguns desses núcleos foram observadas estruturas circulares, levemente eosinofílicas com margens bem definidas e envoltas por fina membrana características de pseudoinclusões (Fig.2). Na avaliação morfométrica os núcleos das CLG apresentaram até 23,69µm (Bovino 2). O maior diâmetro dos núcleos das CLG dos bovinos controles foi 11,15µm. Os núcleos (médias ± DP) das CLG das vacas intoxicadas apresentaram-se significativamente maior quando comparados com os de vacas controle (Quadro 2).

Quadro 2. Diâmetro dos núcleos de células luteínicas grandes de ovários de vacas prenhes com seneciose crônica e de vacas controle

	Intoxicadas (µm)	Controle (µm)
Núcleos avaliados (n)	800	800
Menor diâmetro	6,62	3,47
Maior diâmetro	23,69	11,15
Média dos diâmetros (Médias ± DP)*	10,70 ± 0,77	7,16 ± 0,62

* Diferença significativa, P<0.0001 (teste t).

DISCUSSÃO

O estudo revelou que a intoxicação crônica por *Senecio* spp. foi a principal causa de morte de bovinos (aproximadamente 12,5%) diagnosticada no LPV-Unipampa no período estudado e na área de abrangência do setor e vacas prenhes apresentaram alterações significativas em células luteínicas grandes. Em levantamentos realizados na região central a seneciose foi a principal causa de morte de bovinos (23% das causas de morte diagnosticadas no LPV-UFSM) (Rissi et al., 2007, Lucena et al. 2010) e a segunda maior causa de morte de bovinos na região Sul do estado (7% das causas de morte de bovinos diagnosticadas no LRD-UFPel) (Karam et al. 2004). Os sinais clínicos e os achados macroscópicos e microscópicos no fígado e no sistema nervoso central observados nos casos descritos no presente trabalho são característicos da intoxicação por *Senecio* spp. (Barros et al. 1992, Méndez 1987, Grecco et al. 2010, Krabbe et al. 2015).

Foi observada nos bovinos desse estudo, bem como descrito em outros relatos (Rissi et al. 2007, Cruz et al. 2010), a alta ocorrência de megalocitose. Os bovinos que apresentaram maior intensidade dessas alterações (2, 9, 16 e 17) foram alguns dos casos com lesões hepáticas macroscópicas mais acentuadas. Sabe-se que a megalocitose está relacionada ao efeito antimitótico causado pelos APs e não por inibição da síntese de DNA, o que induz a síntese continuada de nucleoproteínas associadas à inibição da mitose (Kelly 1993). Esses eventos são provocados principalmente pela ação dos pirrois ésteres no retículo endoplasmático, gerados a partir ação enzimática do citocromo P450 (Mattocks & Jukes 1990, Knight & Walter 2001). Esse grupo de enzi-

mas é responsável por metabolizar diversos componentes, especialmente xenobióticos, os quais muitas vezes podem gerar agentes com maior toxicidade a partir dessa metabolização (Zhou et al. 2003, Xu et al. 2005). Segundo Prakash et al. (1999) os pirrois formados a partir dos APs induzem megalocitose devido a danos no DNA, conduzindo a mutação nos genes reguladores do ciclo celular. Como as células não se dividem e continuam a sintetizar DNA, aumentam de tamanho, morrem e são substituídos por tecido fibroso especialmente nos quadros mais crônicos da intoxicação (Kelly 1993).

Os ovários das quatro vacas prenhes intoxicadas também apresentaram megalocitose de núcleos de células luteínicas grandes (CLGs), da mesma forma que no fígado. Alguns estudos demonstram que células de outros tecidos podem apresentar megalocitose, como por exemplo, células dos túbulos renais de suínos intoxicados por *Senecio jacobaea* (Harding et al. 1964), em equinos (Curran et al. 1996, Nobre et al. 2004) e nas células clara dos pulmões de asininos (Pessoa et al. 2013). Nos bovinos controle os núcleos apresentaram média de aproximadamente 7µm de diâmetro, com uma proporção citoplasma:núcleo equivalente a 4:1. Essa proporcionalidade foi alterada significativamente nos bovinos intoxicados, especialmente no Bovino 2, com núcleos que mediam aproximadamente 24µm. Muitas dessas células apresentaram pseudoinclusões com características morfológicas semelhantes às descritas em hepatócitos com megalocitose em animais intoxicados por APs (Ilha et al. 2001, Pilati & Barros 2007, Corrêa et al. 2008, Grecco et al. 2011). O processo de mitose é fundamental no desenvolvimento dos oócitos em vacas, bem como na formação e desenvolvimento das CLGs do corpo lúteo (Banks 1991, Rafez & Rafez 2003).

Possivelmente, o fato das CLGs sofrerem mitose e apresentarem grande atividade de enzimas citocromo P450 as torna susceptíveis à ação dos pirrois e a desenvolverem megalocitose. Essa lesão desencadeada por *Senecio* spp. pode ser uma explicação para os problemas reprodutivos sem causa definida frequentemente mencionados por produtores e técnicos da região.

As CLGs medem entre 20 e 30µm, e são responsáveis por produzirem altas quantidades de progesterona (Bertan et al. 2006). Na maioria dos mamíferos as CLGs são responsáveis pela síntese de diversos hormônios, dentre eles a progesterona (P₄), um dos principais hormônios do desenvolvimento gestacional. A P₄ desempenha funções primordiais no sistema reprodutor das fêmeas, como a regulação e manutenção do ciclo estral e o miorelaxamento uterino, além de estimular a proliferação de células no endométrio, fundamentais para propiciar as condições necessárias para o desenvolvimento do embrião e do feto (Banks 1991, Reynolds et al. 1994, Rafez & Rafez 2003, Bertan et al. 2006). As CLGs também são responsáveis pela síntese de ocitocina em vacas (Fehr et al. 1987). A partir desses aspectos é possível que as alterações gonadais decorrentes dos APs presentes no *Senecio* possam causar interferências nesses mecanismos e promover déficits reprodutivos em vacas. Oliveira et al. (2003) descrevem casos de hipogonadismo por cirrose hepática em humanos, o que fortalece a hipó-

tese de que os casos de seneciose crônica com cirrose periportal podem causar distúrbios reprodutivos em bovinos.

Diversas doenças, especialmente as de origem infecciosa, são incriminadas por causarem distúrbios reprodutivos em bovinos (Schlafer & Miller 2007). Estas são amplamente estudadas, porém dentre esses distúrbios também são descritas afecções causados por plantas e outras toxinas. O desconhecimento da maioria dos seus mecanismos patogênicos, faz com que sua importância não seja completamente reconhecida (James et al. 1992, Lucena et al. 2010, Riet-Correa et al. 2012, Caldas et al. 2012, Antoniasi et al. 2013). Dessa forma, ainda se faz necessário o estudo detalhado das possíveis alterações reprodutivas causadas por princípios tóxicos de plantas e esse trabalho vem contribuir para o entendimento dessas interações.

CONCLUSÃO

A intoxicação crônica por alcaloides pirrolizidínicos contidos em plantas do gênero *Senecio* causa alterações em corpo lúteo de vacas prenhes caracterizadas microscopicamente por megalocitose e pseudoinclusão em células luteínicas grandes.

Agradecimentos.- À FAPERGS e ao CNPq pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

- Anjos B.L., Nobre V.M.T., Dantas A.F.M., Medeiros R.M.T., Oliveira Neto T.S., Molyneux R.J. & Riet-Correa F. 2010. Poisoning of sheep by seeds of *Crotalaria retusa*: acquired resistance by continuous administration of low doses. *Toxicol.* 55:28-32.
- Antoniasi N.A.D., Juffo G.D., Santos A.S., Pescador C.A., Corbellini L.G. & Driemeier D. 2013. Causas de aborto bovino diagnosticadas no Setor de Patologia Veterinária da UFRGS de 2003 a 2011. *Pesq. Vet. Bras.* 33(2):155-160.
- Assis T.S., Medeiros R.M.T., Riet-Correa F., Galiza G.J.N., Dantas A.F.M. & Oliveira D.M. 2010. Intoxicações por plantas diagnosticadas em ruminantes e equinos e estimativas das perdas econômicas na Paraíba. *Pesq. Vet. Bras.* 30(1):13-20.
- Banks W.J. 1991. *Histologia Veterinária Aplicada*. 2ª ed. Manole, São Paulo. 629p.
- Barros C.S.L., Driemeier D., Pilati C., Barros S.S. & Castilhos L.M.L. 1992. *Senecio* spp. poisoning in cattle in southern Brazil. *Vet. Hum. Toxicol.* 34(3):241-246.
- Barros C.S.L. & Marques G.H.F. 2003. Procedimentos para o diagnóstico das doenças do sistema nervoso central de bovinos. Depto Defesa Animal, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), Brasília. 50p. Disponível em <<http://www.agricultura.gov.br>>
- Bertan C.M., Binelli M., Madureira E.H. & Traldi A.S. 2006. Mecanismos endócrinos e moleculares envolvidos na formação do corpo lúteo e na luteólise: revisão de literatura. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.* 43:824-840.
- Botha C.J. & Penrith M.L. 2008. Poisonous plants of veterinary and human importance in southern Africa. *J. Ethnopharma* 119:549-558.
- Caldas S.A., Peixoto P.C., Nogueira V.A., França T.N., Tokarnia C.H. & Peixoto P.V. 2011. Aborto em bovinos devido a intoxicação por *Tetrapteryx acutifolia* (Malpighiaceae). *Pesq. Vet. Bras.* 31(9):737-746.
- Corrêa A.M.R., Bezerra Junior P.S., Pavarini S.P., Santos A.S., Sonne L., Zlotowski P., Gomes G. & Driemeier D. 2008. *Senecio brasiliensis* (Asteraceae) poisoning in Murrah buffaloes in Rio Grande do Sul. *Pesq. Vet. Bras.* 28(3):187-189.
- Cortinovis C. & Caloni F. 2013. Epidemiology of intoxication of domestic animals by plants in Europe. *Vet. J.* 197:163-168.
- Cruz C.E.F., Karam F.C., Dalto A.C., Pavarini S.P., Bandarra P.M. & Driemeier D. 2010. Fireweed (*Senecio madagascariensis*) poisoning in cattle. *Pes. Vet. Bras.* 30(1):10-12.
- Curran J.M., Sutherland R.J. & Peet R.L. 1996. A screening test for subclinical liver disease in horses affected by pyrrolizidine alkaloid toxicosis. *Aust. Vet. J.* 74:236-240.
- Fehr S., Ivell R., Koll R., Schams D., Fieldas M. & Richter D. 1987. Expression of oxytocin gene in the large cells of bovine corpus luteum. *FEBS Lett.* 10(1):45-50.
- Gava A. & Barros C.S.L. 1997. *Senecio* spp. poisoning of horses in southern Brazil. *Pesq. Vet. Bras.* 17(1):36-40.
- Grecco F.B., Shild A.L., Estima-Silva P., Marcolongo-Pereira C., Soares M.P. & Salles E.S.V. 2010. Aspectos epidemiológicos e padrões das lesões hepáticas em 35 surtos de intoxicação por *Senecio* spp. em bovinos no sul do Rio Grande do Sul. *Pesq. Vet. Bras.* 30(5):389-397.
- Grecco F.B., Silva P.E., Pereira C.M., Soares M.P., Collares G. & Shild A.L. 2011. Seneciose crônica em ovinos no sul do Rio Grande do Sul. *Pesq. Vet. Bras.* 31(4):326-330.
- Harding J.D.J., Lewis G., Done J.T. & Allcroft R. 1964. Experimental poisoning by *Senecio jacobaea* in pigs. *Pathol. Vet.* 1:204-220.
- Ilha M.R.S., Loretto A.P., Barros S.S. & Barros C.S.L. 2001. Intoxicação espontânea por *Senecio brasiliensis* (Asteraceae) em ovinos no Rio Grande do Sul. *Pesq. Vet. Bras.* 21(3):123-138.
- Ito K.M., Sato M., Ushijima K., Nakai M. & Ito K. 2000. Alterations of endothelium and smooth muscle function in monocrotaline-induced pulmonary hypertensive arteries. *Am. J. Heart Circ. Physiol.* 279:H1786-H1795.
- James L.F., Nielsen D.B. & Panter K.E. 1992. Impact of poisonous plants on the livestock industry. *J. Range Manag.* 45:3-8.
- Karam F.S.C. 2001. Fenologia de quatro espécies tóxicas de *Senecio* (Asteraceae) e aspectos epidemiológicos da seneciose na região sul do Rio Grande do Sul. Dissertação de Mestrado em Patologia, Faculdade de Veterinária, UFPel, Pelotas. 107p.
- Karam F.S.C., Soares M.P., Haraguchi M., Riet-Correa F., Méndez M.C. & Jarenkow J.A. 2004. Aspectos epidemiológicos da seneciose na região sul do Rio Grande do Sul. *Pesq. Vet. Bras.* 24(4):191-198.
- Kelly W.R. 1993. The liver and biliary system, p.319-404. In: Jubb K.V.F., Kennedy P.C. & Palmer N. (Eds), *Pathology of Domestic Animals*. Vol.2. 4th ed. Academic Press, San Diego.
- Knight A.P. & Walter R.G. 2001. A Guide to Plant Poisoning of Animals in North America. New Media, Teton, p.142-145
- Krabbe A.A., Gonçalves M.A., Silveira C.S., Morais R.M., Quevedo L.S., Ribeiro P.V.R. & Anjos B.L. 2015. Seneciose bovina na microrregião da Campanha ocidental do Rio Grande do Sul. *Pesq. Vet. Bras.* 35. (Em publicação)
- Lucena R.B., Rissi D.R., Maia L.A., Flores M.M., Dantas A.F.M., Nobre V.M.T., Riet-Correa F. & Barros C.S.L. 2010. Intoxicação por alcaloides pirrolizidínicos em ruminantes e equinos no Brasil. *Pesq. Vet. Bras.* 30(5):447-452.
- Mattocks A.R. & Jukes R. 1990. Trapping and measurement of short-lived alkylating agents in a recirculating flow system. *Chem. Biol. Interact.* 76:19-30.
- Méndez M.C., Riet-Correa F., Shild A.L. & Martz W. 1987. Intoxicação por *Senecio* spp. (Compositae) em bovinos no Rio Grande do Sul. *Pesq. Vet. Bras.* 7(2):51-56.
- Méndez M.C. 1993. Intoxicação por *Senecio* spp., p.43-57. In: Riet-Correa F., Méndez M.C. & Schild A.L. (Eds), *Intoxicações por Plantas e Micotoxícoses em Animais Domésticos*. Editora Agropecuária Hemisferio Sur, Montevideo.
- Méndez M.C. & Riet-Correa F. 2000. Plantas hepatotóxicas, p.9-29. In: Méndez M.C. & Riet-Correa F. (Eds), *Plantas Tóxicas e Micotoxícoses*. Editora Universitária, Pelotas.
- Nobre V.M.T., Riet-Correa F., Dantas A.F.M., Tabosa I.M., Medeiros R.M.T. & Barbosa Filho J.M. 2004. Intoxicação by *Crotalaria retusa* in ruminants and equidae in the state of Paraíba, northeastern Brazil, p.275-278. In: *Ibid.* (Eds), *Plant Poisoning and related Toxins*. CAB International, Glasgow, UK.

- Oliveira M.C., Cassal A. & Pizarro C.B. 2003. Avaliação do eixo hipotálamo hipófise-gônada e prevalência de hipogonadismo central em homens e mulheres com cirrose hepática. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 47:593-600.
- Pedroso P.M.O., Pescador C.A., Oliveira E.C., Sonne L., Bandarra P.M., Raymundo D.L. & Driemeier D. 2007. Intoxicações naturais por plantas em ruminantes diagnosticadas no setor de patologia veterinária da UFRGS no período de 1996-2005. *Acta Scient. Vet.* 35(2):213-218.
- Pearson E.G. 1993. Moléstias do sistema hepatobiliar, p.839-857. In: Smith B.P. (Ed.), *Tratado de Medicina Interna de Grandes Animais*. Vol.1. Manole, São Paulo.
- Pessoa C.R.M., Medeiros R.M.T. & Riet-Correa F. 2013. Importância econômica, epidemiologia e controle das intoxicações por plantas no Brasil. *Pesq. Vet. Bras.* 33(6):752-758.
- Peterson J.E. & Culvenor C.C.J. 1983. Hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids, p.637-671. In: Keeler R.F. & Tu A.T. (Eds), *Handbook of Natural Toxins*. Vol.1. Marcel Dekker, New York.
- Pilati C.E. & Barros C.S.L. 2007. Intoxicação experimental por *Senecio brasiliensis* (Asteraceae) em equinos. *Pesq. Vet. Bras.* 27(7):287-296.
- Prakash A.S., Perera T.N., Reilly P.E.B. & Seawright A.A. 1999. Pirrolizidine alkaloids in human diet. *Mutat. Res.* 443:53-67.
- Rafez, B. & Rafez E.S.E. 2003. *Reprodução Animal*. 7ª ed. Editora Manole, Barueri, SP.
- Reynolds L.P., Killilea S.D., Grazul-Bilska A.T. & Redmer D.A. 1994. Mutagenic factors of corpora lutea. *Prog. Growth Factor Res.* 5:159-175.
- Riet-Correa F. & Méndez M.C. 1993. Introdução ao estudo das plantas tóxicas, p.1-19. In: Riet-Correa F., Méndez M.C. & Schild A.L. (Eds), *Intoxicações por Plantas e Micotoxicoses em Animais Domésticos*. Hemisfério Sul do Brasil, Pelotas. 340p.
- Riet-Correa F., Schild A.L., Lemos R.A.A. & Borges J.R.J. 2007. *Doenças de Ruminantes e Equinos*. Vol.1. 3ª ed. Pallotti, Santa Maria. 722p.
- Riet-Correa F., Medeiros R.M.T. & Schild A.L. 2012. A review of poison plants that cause reproductive failure and malformations in the ruminants of Brazil. *J. Appl. Toxicol.* 32:245-254.
- Rissi D.R., Rech R.R., Pierezan F., Gabriel A.L., Trost M.E., Brum J.S., Kommers G.D. & Barros C.S.L. 2007. Intoxicações por plantas e micotoxinas associadas a plantas em bovinos no Rio Grande do Sul: 461 casos. *Pesq. Vet. Bras.* 27(7):261-268.
- Schlafer D.H. & Miller R.B. 2007. Female genital system, p.429-564. In: Maxie M.G. (Ed.), *Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals*. Vol.3. 5th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia.
- Souza A.C., Hatayde M.R. & Bechara G.H. 1997. Aspectos patológicos da intoxicação de suínos por sementes de *Crotalaria spectabilis* (Fabaceae). *Pesq. Vet. Bras.* 17:12-18.
- Tokarnia C.H., Brito M.F. & Barbosa J.D. 2012. *Plantas Tóxicas do Brasil*. 2ª ed. Helianthus, Rio de Janeiro. 566p.
- Torres M.B.A.M., Sales M.W.S., Headley S.A. & Barros C.S.L. 1997. Intoxicação experimental por sementes de *Crotalaria spectabilis* (Leguminosae) em suínos. *Ciência Rural* 27:307-312.
- Torres M.B.A. & Coelho K.I.R. 2008. Experimental poisoning by *Senecio brasiliensis* in calves: quantitative and semi-quantitative study on changes in the hepatic extracellular matrix and sinusoidal cells. *Pesq. Vet. Bras.* 28(1):43-50.
- Xu C., Li C.Y. & Kong A.N. 2005. Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics. *Arch. Pharm. Res.* 28:249-268.
- Zhou S., Gao Y., Jiang W., Huang M., Xu A. & Paxton J.W. 2003. Interactions of herbs with cytochrome P450. *Drug Metabol. Rev.* 35:35-98.