

INTOXICAÇÃO EXPERIMENTAL POR *Nerium oleander* (Apocinaceae) EM OVINOS¹

ANIBAL GUILLERMO ARMIÉN², PAULO VARGAS PEIXOTO³, JOSÉ DIOMEDES BARBOSA⁴ e
CARLOS HUBINGER TOKARNIA⁵

ABSTRACT.-Armién A.G., Peixoto P.V., Barbosa J.D. & Tokarnia C.H. 1994. [Experimental poisoning of sheep by *Nerium oleander* (Apocinaceae).] Intoxicação experimental por *Nerium oleander* (Apocinaceae) em ovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 14(2/3):85-93. Projeto Saúde Animal Embrapa/UFRRJ, Km 47, Seropédica, Rio de Janeiro 23951-970, Brazil.

The fresh leaves of *Nerium oleander* were administered orally to 14 adult sheep. The lethal dosis varied from 0,5 to 1 g/kg. The first symptoms of poisoning, in the animals that died, were observed between 1h 45min and 7h 15min, and death occurred between 6h 20min and 52h 50 min after the plant was given. The symptoms were tachypnea, dyspnea, tachycardia, irregular heart rate, ruminal atonia and acidosis. Also observed were apathy, lack of appetite, slight and generalized muscular tremors, frequent urination and defecation. Post-mortem findings were of little significance. Histological examinations revealed coagulative necrosis affecting large areas of the cardiac muscle and the conductive system (Purkinje cells), and necrosis with inflammatory predominantly neutrophilic infiltration in the mucosa of the forestomachs.

INDEX TERMS: Poisonous plants, *Nerium oleander*, Apocinaceae, plant poisoning, sheep, pathology.

SINOPSE.-As folhas frescas de *Nerium oleander* foram administradas manualmente por via oral a 14 ovinos adultos. A dose letal variou entre 0,5 e 1 g/kg. Os primeiros sintomas nos animais que morreram, foram observados entre 1h 45min e 7h 15min, e a morte sobreveio entre 6h 20min e 52h 50min após a administração da planta. A sintomatologia caracterizou-se por taquipnéia, dispnéia, taquicardia, arritmia cardíaca, atonia e acidose ruminais. Também houve apatia, inapetência, tremores musculares leves e generalizados, micções e defecações freqüentes. Os achados de necropsia foram pouco significativos. Ao exame histológico observaram-se necrose coagulativa envolvendo grandes áreas do músculo cardíaco e o sistema de condução (células de Purkinje), e necrose com infiltração inflamatória predominantemente neutrócitária na mucosa dos pré-estômagos.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Plantas tóxicas, *Nerium oleander*, Apocinaceae, intoxicação por planta, ovinos, patologia.

INTRODUÇÃO

Nerium oleander L., planta da família Apocinaceae conhecida pelo nome de "espirradeira", é nativa do Mediterrâ-

neo e da Ásia, tendo sido introduzida em quase todas as regiões do mundo, inclusive no Brasil, como planta ornamental. Suas propriedades tóxicas são conhecidas desde a Antiguidade (Watt & Breyer-Brandwijk 1962, Kingsbury 1964). Todas as partes da planta são tóxicas (Watt & Breyer-Brandwijk 1962).

A intoxicação por *N. oleander* ocorre com certa freqüência em seres humanos. Em animais de fazenda a intoxicação tem sido diagnosticada em bovinos, ovinos, caprinos e eqüinos (Watt & Breyer-Brandwijk 1962, Kingsbury 1964, Kellerman et al. 1988.) Também foram reportados casos de intoxicação por *N. oleander* em cisnes (Mayer et al. 1986, Alfonso et al. 1991). Entretanto, o diagnóstico, na maioria das vezes, tem sido presuntivo e os dados apresentados são escassos. Dados mais concretos sobre o diagnóstico da intoxicação por *N. oleander*, em animais de fazenda, só encontramos em relação aos bovinos.

No estabelecimento do diagnóstico da intoxicação por *N. oleander*, o exame do conteúdo ruminal ou do estômago pode ser de valor. Assim, Quortrup & McFarland (1956) e Vermunt (1987) verificaram a presença das folhas da planta no rúmen de bovinos, e Hutcheon (1903) no estômago de um eqüino; Mahin et al. (1984) identificaram as células estomais típicas de *N. oleander* de material vegetal retirado do rúmen de bovino.

A intoxicação por *N. oleander* ocorre sobretudo quando os animais ingerem galhos podados frescos ou secos, às vezes misturados ao capim ou feno (Quortrup &

¹Aceito para publicação em 12 de maio de 1994.

²Médico Veterinário, bolsista da FAPERJ, Projeto Saúde Animal Embrapa/UFRRJ, Km 47, Seropédica, RJ 23851-970.

³Depto Epidemiologia e Saúde Pública, Setor de Anatomia Patológica, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), Km 47, Seropédica, RJ 23851-970; bolsista do CNPq (302342/86-9).

⁴Médico Veterinário do Instituto de Veterinária, Setor de Grandes Animais, UFRRJ.

⁵Depto Nutrição Animal e Pastagens, UFRRJ; bolsista do CNPq (305010/76-VT).

McFarland 1956, Mahin et al. 1984, Vermont 1987). Quortrup & McFarland (1956) se referem a folhas comidas por bovinos, e Hutcheon (1903) por eqüinos, no próprio arbusto.

De uma maneira geral, os sintomas descritos, tanto para o homem como para animais, são os de gastroenterite e alterações cardíacas. Em animais, de acordo com Kingsbury (1964), a sintomatologia inclui taquicardia, extremidades frias, midríase, sudorese, anorexia, dor abdominal, náusea, vômitos, fraqueza e fezes sanguinolentas.

As alterações macroscópicas na intoxicação por *N. oleander* caracterizam-se de acordo com Kingsbury (1964), por uma gastroenterite; podem ser vistas ainda petéquias em diversos órgãos e serosas. Em bovinos, Mahin et al. (1980) observaram hemorragias subendocárdicas no ventrículo esquerdo e na mucosa do abomaso, e Pinto et al. (1981) descreveram sufusões gastrintestinais, congestão renal e edema pulmonar.

Quanto aos achados histopatológicos, apenas Mahin et al. (1981) fazem uma descrição em bovinos. Os autores observaram extensas hemorragias no coração e abomaso.

Poucos estudos experimentais com *N. oleander* foram realizados em animais de fazenda e os relatos desses trazem poucas informações. Dados sobre dose letal, início dos sintomas após a administração da planta e a evolução do quadro da intoxicação desses estudos experimentais, são apresentados no Quadro 1.

O princípio tóxico de *N. oleander* são os glicosídeos cardiotóxicos cardenolidos oleandrina e adigósido (Kellerman et al. 1988). Os glicosídeos cardiotóxicos são classificados quimicamente em cardenolidos e bufadienolidos. A intoxicação por plantas que contêm estas substâncias ocorre de forma acidental em todo o mundo, porém só tem grande importância na África do Sul. São afetados sobretudo bovinos, contudo em ovinos e caprinos a intoxicação também ocorre (Kellerman et al. 1988, Naudé et al. 1992). Embora acidentes com plantas que contêm cardenolidos tenham sido descritos, na África do Sul, as intoxicações importantes são devidas a bufadienolidos (Naudé et al. 1992). Duas síndromes da intoxicação por glicosídeos cardiotóxicos são descritas. A intoxicação aguda é causada pela ingestão de plantas que contêm cardenolidos e bufadienolidos não-acumulativos ou pela ingestão de grandes quantidades de bufadienolidos acumulativos. Os animais apresentam sintomas de origem cardiovascular, sintomas respiratórios, gastrintestinais e nervosos. A intoxicação crônica ocorre pela ingestão repetida de pequenas quantidades de bufadienolidos acumulativos, caracterizando-se por uma síndrome parálitica (Naudé et al. 1992).

O presente trabalho foi realizado objetivando complementar os dados sobre a intoxicação por *N. oleander* em ovinos.

MATERIAL E MÉTODOS

As folhas frescas de *Nerium oleander* L. (fam. Apocinaceae) foram coletadas no município de Itaguaí, Rio de Janeiro. Utilizaram-se 14 ovinos adultos, mestiços, de ambos os sexos, com peso entre 22,5 e 47 kg, clinicamente sadios,

criados em regime de campo. Os animais foram mantidos em baias de alvenaria e submetidos a um jejum de no máximo 24 horas antes do início dos experimentos. As administrações foram feitas manualmente, por via oral, em doses únicas que variaram entre 0,125 e 1 g/kg.

Após a administração da planta, os animais recebiam capim e água à vontade e, com exceção dos ovinos 5078 e 5083, pequena quantidade de ração concentrada. Todos os animais foram submetidos a exame clínico prévio e, repetidas vezes, após a administração da planta, ficando em observação constante até a morte ou recuperação. Os parâmetros analisados foram: comportamento geral, apetite, cor das mucosas visíveis, frequência respiratória (FR) e frequência cardíaca (FC), temperatura, movimentos do rúmen, frequência e aspecto das excreções.

Logo após a morte dos ovinos 5059, 5060 e 5083 foi tomada, por sonda esofágica, amostra de fluido ruminal. De outros oito ovinos do mesmo rebanho e submetidos às mesmas condições de alimentação e manejo, foram também analisadas amostras de fluido ruminal para efeito comparativo (animais-controle).

Os parâmetros avaliados no conteúdo ruminal foram: cor, odor, consistência, atividade de sedimentação/flotação, vitalidade dos protozoários (% de vivos/mortos) composição da flora bacteriana através do esfregaço do fluido corado pelo método de Gram, pH com auxílio de um potenciômetro e tempo de redução do azul de metileno.

Nos animais que foram a óbito, a necropsia foi realizada imediatamente após a morte, coletando-se fragmentos de pulmão, fígado, rins, glândulas endócrinas, baço, linfonodos subcutâneos e internos, das diversas partes do tubo digestivo e músculos esqueléticos em formalina a 10%. O coração foi coletado por inteiro e seccionado seriadamente em cinco planos com confecção de 15 a 25 cortes (lâminas) para o estudo topográfico das lesões do miocárdio e do sistema de condução (nódulos sino-atrial e átrio-ventricular, feixe de His e fibras de Purkinje). O encéfalo foi coletado e fixado por imersão em formalina a 20%. Os dois animais que adoeceram gravemente e se recuperaram (Ov. 5078 e 5045), foram sacrificados, cerca de 5 e 13 meses mais tarde, respectivamente, para o estudo das alterações cardíacas, nos moldes acima indicados.

Para o estudo histopatológico o material foi processado de forma usual e corado pela Hematoxilina-Eosina (HE) e pelo Tricrômico de Masson.

RESULTADOS

Nerium oleander L. demonstrou efeito tóxico letal nos dois ovinos que receberam a dose de 1,0 g/kg (Ov. 5059 e 5060), em um (ovino 5083) dos dois que receberam 0,75 g/kg e em três (Ov. 5055, 5014 e 5006) dos seis que receberam 0,5 g/kg. O segundo animal (Ovino 5078) que recebeu 0,75 g/kg apresentou sintomas acentuados. Os três outros ovinos que receberam 0,5 g/kg e sobreviveram (Ov. 5046, 5028 e 5002), apresentaram apenas sintomas leves. A dose de 0,25 g/kg dada a dois ovinos, produziu sintomas acentuados em um (Ov. 5045) e sintomas leves em outro (Ov. 5047). A dose de 0,125 g/kg provocou, em um

Quadro 1. *Intoxicação experimental por Nerium oleander em herbívoros. Dados relativos à toxicidez, encontrados na literatura*

Espécie animal	Parte da planta	Dose ou quantidade	Início dos sintomas após adm.	Morte após administração	Referências
Bovinos	Folhas	0,05g/kg	?	?	Kingsbury 1964
Bovinos	Folhas verdes	15 a 20g	?	?	Wilson 1909
"	Folhas secas	15 a 30g	?	?	"
Bovinos (bezerro)	Folhas frescas moídas	28g	?	Produziu sintomas, animal se recuperou	Larkin in Hurst 1942
"	Folhas secas moídas	28g	?	"	"
Eqüinos	Folhas verdes	15 a 20g/kg	?	?	Wilson 1909
"	Folhas secas	15 a 30g	?	?	"
Eqüinos	Folhas	0,05g/kg	?	?	Kingsbury 1964
Ovinos	Planta fresca	0,25g/kg	?	17 horas	Naudé 1963 in Kellerman et al. 1988
"	"	0,50g/kg	?	4 horas	
"	"	2,0 a 4,0g/kg	?	2 horas e meia	
Ovinos	Folhas frescas	1 a 5g	?	?	Wilson 1909
Ovinos	Folhas secas	43g	?	24 horas	Larkin in Hurst 1942
"	"	20g	?	24 horas	"
"	Folhas moídas	7g	?	30 horas	"
"	"	4g	?	Adoeceu, se recuperou	"
"	Folhas secas moídas	6g	?	24 horas	"
Ovinos	Folhas	0,15g/Kg	?	?	Kingsbury 1964

animal, sintomas leves (Ov. 5052) e em outro (Ov. 5022) não produziu qualquer sinal de intoxicação. (Quadro 2)

Nos animais que foram a óbito, os primeiros sintomas correram entre 1h 45min e 7h 15min e a morte sobreveio entre 6h 20min e 52h 50min após o começo da administração da planta. A evolução oscilou entre 4h 28min e 49h 3min.

Os sintomas observados durante todo o período da doença nos animais que morreram (Ov. 5055, 5014, 5006, 5083, 5059 e 5060) relacionavam-se sobretudo aos sistemas respiratório, cardiovascular e digestivo.

De forma geral, os animais mostravam-se apáticos, permanecendo em estação grande parte do tempo ou deitados em decúbito externo-abdominal. No período em que os sintomas eram mais graves, os animais manifestavam muito desconforto, caracterizado pela ação freqüente de deitar-se e levantar-se, andavam em círculo dentro da baia, rangiam os dentes e por vezes, sacudiam a cabeça.

Os sintomas de origem respiratória foram os que mais chamaram a atenção em quatro ovinos (Ov. 5055, 5006, 5059 e 5060), nos quais se observou marcada dispnéia, caracterizada por elevação da freqüência respiratória, que

no início era leve passando a acentuada, em curto período. Houve um máximo de 92 movimentos respiratórios por minuto (Ov. 5060). Os ovinos mostravam as narinas dilatadas, mantinham o pescoço distendido acima ou abaixo da linha do dorso, respiração tóraco-abdominal com acentuado esforço inspiratório e expiratório. Nesse ato, os animais se balançavam para a frente e para trás. Gemidos acompanhavam a expiração, o que a tornava, por vezes, mais evidente.

Observou-se cianose discreta nas mucosas ocular e bucal no ovino 5014 e leve nos ovinos 5006 e 5060; os ovinos 5014 e 5006 apresentaram mucosa ocular com leve a moderada congestão.

As alterações cardiovasculares iniciaram-se com aumento da intensidade dos batimentos do coração (sons mais fortes). Em seguida a freqüência cardíaca aumentava progressivamente, atingindo até mais de 200 batimentos por minuto. À auscultação havia alterações de intensidade, freqüência, ritmo e plenitude dos sons cardíacos, caracterizadas por curtos e ocasionais períodos de aumento na intensidade de uma série de sons ou por vezes, períodos de aumento de intensidade do primeiro ou do segundo som.

Quadro 2. *Intoxicação experimental pelas folhas frescas de Nerium oleander em ovinos. Dados relativos à toxicidez*

Ovino		Administração			Desfecho	Início dos sintomas após a administração	Evolução	Recuperação	Morte após a administração
N ^o (reg. SAP) ^a	Peso kg	Data	Quantidade g	Dose g/kg					
5052	27	01.07.92	3,375	0,125	Sint. + ^b	19h 50min	92h 25min	112h 15min	-
5022	47	25.08.92	5,875	0,125	S/sintomas	-	-	-	-
5045	43	30.06.92	10,75	0,25	Sint. +++	3h 54min	229h 20min	233h 14min	Sacr. 17.8.93
(SAP 27197, 27214-17)									
5047	36	25.08.92	9	0,25	Sint. +	9h 20min	61h 30min	70h 50min	-
5055	34	20.06.92	17	0,50	Morreu	7h 15min	4h 28min	-	11h 43min
(25888-90)									
5014	35	02.08.92	17,5	0,50	Morreu	3h 47min	49h 03min	-	52h 50min
(26036-42)									
5006	24,5	08.09.92	12,25	0,50	Morreu	5h 07min	14h28min	-	19h 35min
(26106-11)									
5046	24,5	08.09.92	12,25	0,50	Sint. +	5h 19min	25h 18min	30h 37min	-
5028	22,5	12.09.92	11,25	0,50	Sint. +	9h 45min	40h 00min	49h 45min	-
5002	33	14.09.92	16,5	0,50	Sint. +	5h 40min	49h 45min	55h 35min	-
5078	26	05.05.93	19,5	0,75	Sint. +++	2h 37min	29h 31min	32h 08min	Sacr. 7.10.93
(SAP 27125-29)									
5083	30	05.05.93	22,5	0,75	Morreu	3h18min	10h27min	-	13h 45min
(26401-06)									
5059	27,5	21.10.92	27,5	1,00	Morreu	2h 45min	8h 36min	-	11h 21min
(26157-60)									
5060	23,0	21.10.92	23,0	1,00	Morreu	1h 45min	4h 35min	-	6h 20min
(26153-56)									

^a Numero de registro do Setor de Anatomia Patológica.

^b + Sintomas leves, ++ moderados, +++ acentuados.

Quadro 3. *Resultados dos exames do fluido ruminal de ovinos experimentalmente intoxicados por Nerium oleander*

Parâmetros/ provas	Ovinos				
	Controles	5006 0,5 g/kg	5083 0,75 g/kg	5059 1 g/kg	5060 1 g/kg
Cor	Verde-oliva claro/escuro	-	Verde-oliva escura	Verde-oliva	Verde-leitosa
Odor	"Sui generis"	-	"Sui generis"	"Sui generis"	Fermentado
Consistência	Aquosa/ viscosa + ^a	-	Viscosa +	Viscosa +	-
Protozoários (% vivos)	100%-90%	-	15%	80%	0%
pH	6,3-6,8	5,3	5,5	5,4	5,4
Redução do Azul de Metileno (min)	3-8	-	7	9	12
Esfregaço de fluido ruminal	Predominância de bactérias Gram negativas		Predominância de bactérias Gram negativas		

^a+ Levemente.

Observaram-se também curtos períodos de aumento ou diminuição da frequência dos batimentos e aumento ou diminuição do intervalo entre o primeiro e o segundo sons. Havia ainda ausência de um dos dois sons e sons pobremente demarcados. Ocorriam também períodos em que o primeiro som estava duplicado, sobretudo antes ou de-

pois do período de acentuada taquicardia. No ovino 5014, os sintomas cardiovasculares foram os que mais chamaram a atenção. Nos ovinos 5059 e 5060, a acentuada dispnéia dificultava a auscultação do coração.

Em relação ao tubo digestivo, em todos os seis ovinos que morreram, observou-se apenas atonia ruminal, pre-

Quadro 4. Ocorrência de necrose no miocárdio e no sistema de condução de ovinos experimentalmente intoxicados por *Nerium oleander*

Ovino (Reg. SAP)	Dose em g/kg	Átrios		Ventrículo esquerdo		Septo interventricular		Ventrículo direito	
		Miocárdio	Sistema de condução	Miocárdio	Sistema de condução (fibras de Purkinje)	Miocárdio	Sistema de condução (fibras de Purkinje)	Miocárdio	Sistema de condução (fibras de Purkinje)
5055 (25888-90)	0,50	(+) ^a	-	(+)	+	-	-	+	+
5014 (26036-42)	0,50	-	-	+++	+	++(-)	(+)	++	(+)
5006 (26106-11)	0,50	+	-	-	-	-	-	-	-
5083 (26401-06)	0,75	-	-	++(-)	+	+(+)	+(+)	+++	+(+)
5059 (26157-60)	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-
5060 (26153-56)	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-

(+) Lesão discreta, + leve, +(+) leve a moderada, ++ moderada, ++(+) moderada a acentuada, +++ acentuada.

Quadro 5. Gravidade das lesões dos pré-estômagos e do abomaso na intoxicação experimental por *Nerium oleander* em ovinos

Ovino (Reg. SAP)	Rúmen	Retículo	Omaso	Abomaso
5055 (25888-890)	(+) ^a	+(+)	+	+
5014 (26036-042)	++(-)	(+)	(+)	-
5006 (26106-26111)	+	+	-	-
5083 (26400-406)	-	+(+)	++(-)	(+)
5059 (26157-160)	-	++	+	-
5060 (26153-156)	-	+	N/c ^b	N/c

(+) Lesão discreta, + leve, +(+) leve a moderada, ++ moderada, ++(+) moderada a acentuada.
N/c = não coletado.

após poucas horas (2h 45min e 7h 45min) após o início da administração.

Observaram-se ainda em todos os seis ovinos, anorexia leve tremores musculares generalizados. Os animais urinavam e defecavam com muita frequência, porém em quantidades muito pequenas e, às vezes, apenas adotavam postura de micção ou defecação (Ov. 5055, 5059 e 5060). A temperatura foi sempre normal, entretanto as orelhas e extremidades permaneciam sempre muito frias e úmidas.

O quadro clínico se agravava sempre que os animais eram movimentados levemente. O período final da doença era procedido por uma fase de taquicardia acentuada,

após a qual a respiração se tornava superficial e abdominal. Os batimentos cardíacos tendiam a diminuir em intensidade e se normalizavam em frequência. A morte sobrevinha após parada cardíaca com queda repentina do animal ao solo (Ov. 5014, 5006, 5055, 5083) ou após parada respiratória com queda lateral do animal no solo, contraindo fortemente toda a musculatura, em especial a intercostal e abdominal com posterior parada do coração (Ov. 5059, 5060).

Os sintomas nos animais que adoeceram e se recuperaram, com exceção dos ovinos 5045 e 5078, foram sempre leves. No ovino 5045, os sintomas respiratórios prevaleceram no início, depois se tornaram mais evidentes os cardiovasculares. O ovino 5045 apresentou cianose acentuada da mucosa ocular e bucal, permanecia apático e deitado em decúbito esterno-abdominal, a maior parte do tempo em que esteve doente. No ovino 5078, os sintomas cardiovasculares foram mais visíveis durante todo período.

As alterações do fluido ruminal (Quadro 3) eram representadas por queda do pH em todos os quatro ovinos em que este foi medido, marcada morte dos protozoários em dois dos três animais examinados (Ov. 5060 e 5083) e aumento do tempo de redução do azul de metileno, também em dois animais (Ov. 5059 e 5060).

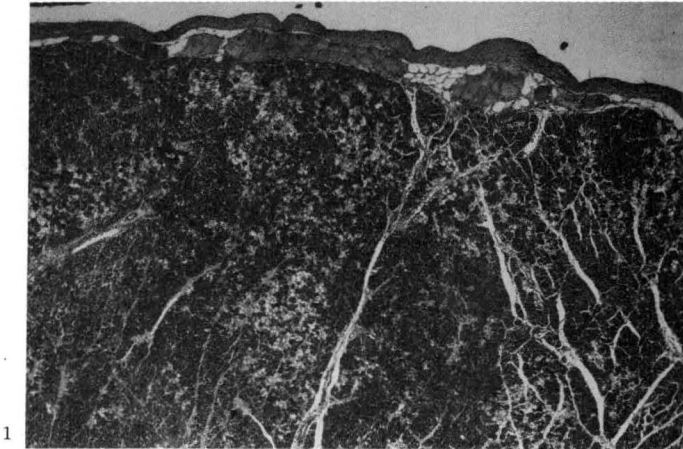
Os achados de necropsia foram de maneira geral pouco específicos. Em cinco dos seis animais que morreram (Ov. 5055, 5014, 5006, 5059 e 5060) o pulmão estava difusamente distendido por ar (inflado) ocupando toda a cavidade torácica. Em dois casos (Ov. 5014 e 5083) observou-se, no coração, após sua fixação, principalmente nos músculos papilares, extensas áreas escuras. Observaram-se fígado com lobulação nítida (Ov. 5006), baço congesto (Ov. 5014) com grandes áreas vermelho escuras, de superfície elevada e contornos imprecisos (Ov. 5055, 5006 e 5059). Havia pequenas hemorragias no córtex da adrenal

(Ov. 5014), discreto (Ov. 5059) e leve (Ov. 5006) edema da parede do rúmen, principalmente no saco dorsal cranial (átrito), leve edema da parede do retículo em todos os seis ovinos que morreram e leve congestão da sua mucosa (Ov. 5006), leve congestão difusa da mucosa do abomaso (Ov. 5006), leve congestão difusa do duodeno (Ov. 5006), moderada congestão de segmentos do jejuno (Ov. 5055) e hemorragias equimóticas subserosas no ceco (Ov. 5059).

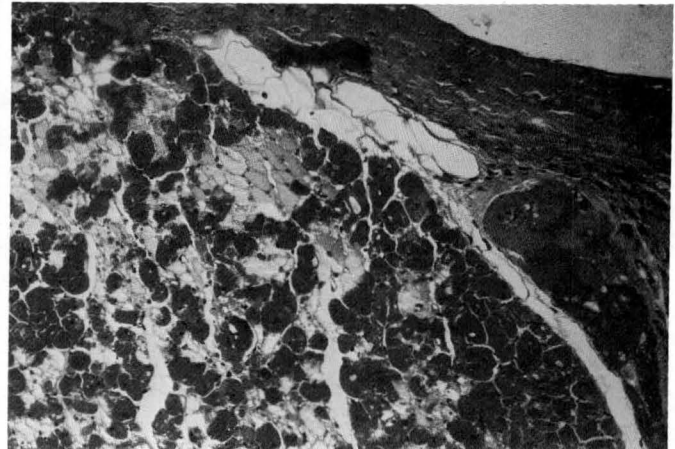
As principais alterações histológicas relacionavam-se com o coração e e os pré-estômagos. (Quadros 4 e 5)

No coração observou-se necrose coagulativa caracterizada por fibras cardíacas com citoplasma eosinófilo, homogêneo, núcleos picnóticos ou ausentes, entremeadas por fibras em lise. (Fig. 1 a 3) A lesão ocorreu nos ovinos 5055, 5014 e 5083 e comprometia focos até grandes áreas do miocárdio, nas quais ainda se verificava marcado edema intersticial rico em proteína. Em um quarto animal (Ov. 5006), a necrose se apresentava apenas em forma de pe-

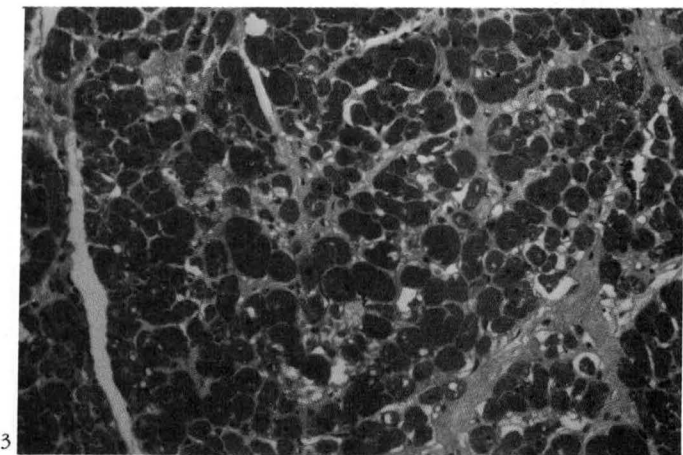
quenos focos. As lesões não demonstravam predileção anatômica, sendo encontráveis sobretudo nos músculos papilares das paredes ventriculares, septo interventricular e átrios. No referente ao sistema de condução, apenas as fibras de Purkinje foram comprometidas (Ov. 5055, 5014 e 5083); estas evidenciavam também significativo aumento da eosinofilia do citoplasma, às vezes com vacuolização acompanhada de cariopícnose, cariorrexia ou ausência dos núcleos (Fig. 2 e 4 a 6). No ovino 5014, a lesão das células de Purkinje relacionava-se principalmente às áreas de necrose do miocárdio, já nos ovinos 5055 e 5083 ocorria, com bastante freqüência, independentemente da necrose do músculo. Verificou-se ainda, marcado edema rico em proteína na parede e adventícia das artérias e arteríolas do miocárdio. No ovino 5045 (sacrificado cerca 13 meses mais tarde), havia múltiplos focos de fibrose, sobretudo nos músculos papilar da parede ventricular direita e esquerda. Neste mesmo animal, as células miocárdicas, de maneira



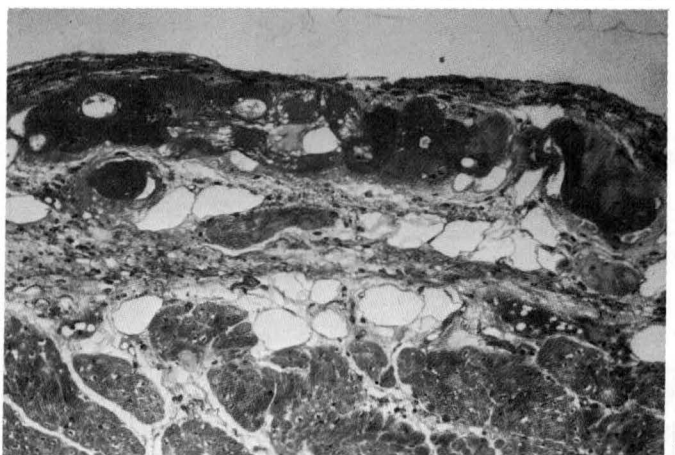
1



2



3



4

Fig. 1. Extensa área de necrose de coagulação com lise de numerosas fibras cardíacas. As fibras de Purkinje subendocárdicas nesse campo estão sem alterações. Intoxicação experimental por *N. oleander* (Ov. 5014, SAP 26038). HE, obj. 6,3.

Fig. 3. Necrose de coagulação de fibras cardíacas (nítida picnose nuclear), presença de edema intersticial rico em proteína (Ov. 5014, SAP 26038). HE, obj. 25.

Fig. 2. Necrose de coagulação com lise de numerosas fibras cardíacas; fibras com edema intracelular; fibras de Purkinje com necrose incipiente (eosinofilia exagerada do citoplasma e picnose nuclear) (Ov. 5014, SAP 26038). HE, obj. 16.

Fig. 4. Sistema de condução subendocárdico (fibras de Purkinje) com citoplasma vacuolizado, eosinófilo e com núcleos picnóticos. Intoxicação experimental por *N. oleander* (Ov. 5055, SAP 25888). HE, obj. 16.

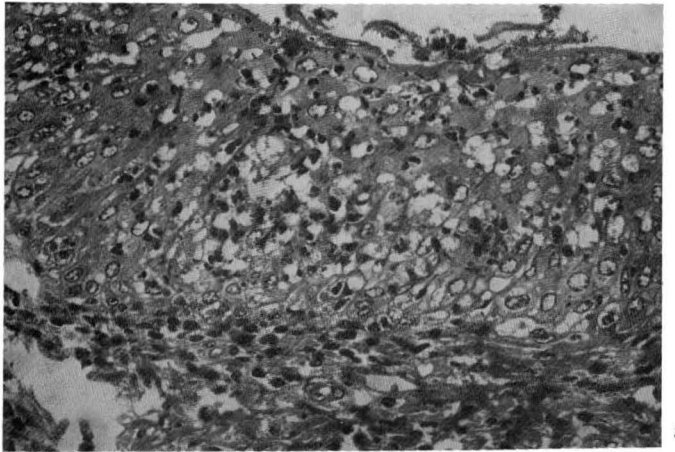
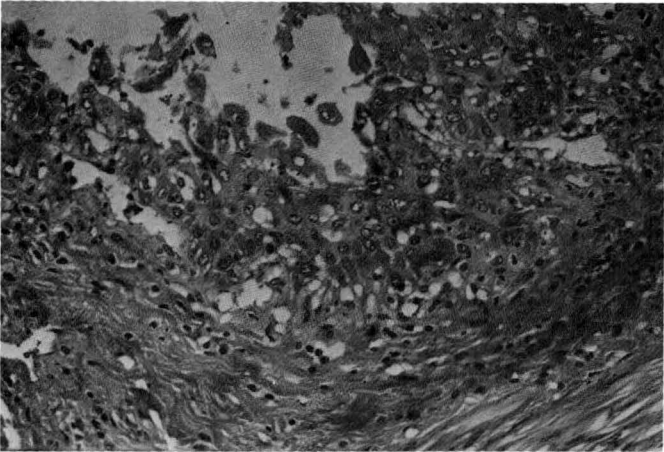
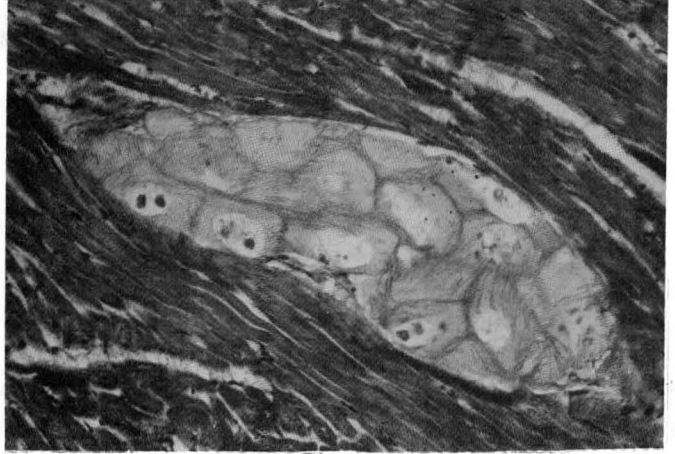
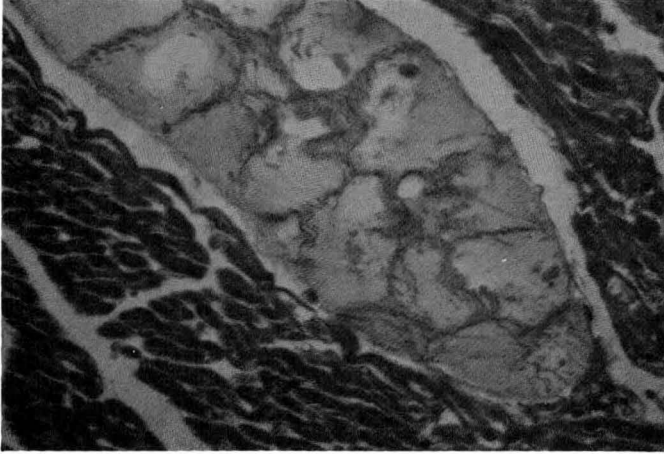


Fig. 5. Necrose de coagulação em fibras de Purkinje. Intoxicação experimental por *N. oleander* (Ov. 5083, SAP 26403). Tricrômico de Masson, obj. 25.

Fig. 7. Necrose da camada superficial do epitélio do retículo, vacuolização de células epiteliais e edema junto ao cório, com formação de fendas (Ov. 5055, SAP 25888). HE, obj. 25.

Fig. 6. Células de Purkinje sem alterações para comparação (Ov. 5083, SAP 26405). Tricrômico de Masson, obj. 25.

Fig. 8. Degeneração e lise das células epiteliais da mucosa do retículo por heterólise (neutrófilos) (Ov. 5055, SAP 25888). HE, obj. 25.

geral (em todo miocárdio), mostravam variáveis graus de hipertrofia (aumento do diâmetro das fibras e dos núcleos). Em especial nas áreas de fibrose, as células exibiam variáveis graus de hipertrofia, atrofia e tumefação. Por vezes, as fibras de Purkinje eram envolvidas por maior quantidade de tecido fibroso. No ovino 5078 (sacrificado cinco meses mais tarde) não foram encontradas lesões cardíacas.

No rúmen do ovino 5014 foi observada necrose coagulativa afetando a metade superior das papilas; essa lesão caracterizava-se por desaparecimento da maioria dos núcleos e aumento da eosinofilia citoplasmática das células de toda a camada epitelial, tornando as áreas lesadas com aspecto de uma massa eosinofílica; em algumas áreas havia colonias bacterianas e numerosos polimorfonucleares em meio as áreas necrosadas. O córion subjacente apresentava congestão, hemorragias e trombose venosa, além de degeneração e dissociação das fibras colágenas, por vezes entremeadas por infiltrado inflamatório predominantemente polimorfonuclear.

No ovino 5006, a lesão do rúmen era representada por tumefação do epitélio acompanhada de leve infiltração leucocitária neutrocitária.

No retículo dos seis ovinos (Ov. 5055, 5014, 5006, 5083, 5059 e 5060) como no omaso de quatro ovinos (Ov. 5055, 5014, 5083 e 5059), havia marcada infiltração neutrocitária acompanhada por tumefação e/ou vacuolização e por vezes, necrose de células epiteliais do estrato granuloso e espinhoso (Fig. 7 e 8). As células inflamatórias distribuíam-se difusamente por entre as células epiteliais, por vezes formando acúmulos nos quais havia destruição epitelial por heterólise, ou então sob forma de pequenos focos em meio a grandes áreas de epitélio íntegro. No córion subjacente e entre as fibras musculares, tanto no retículo como no omaso, havia de leve até leve/moderado edema, bem como leve infiltração inflamatória mista. No abomaso observou-se, em um caso (Ov. 5055), leve a moderada necrose com figuras de picnose e cariorrexia afetando mais as células parietais na porção média da mucosa e leve edema da submucosa; em outro caso (Ov. 5083), havia

somente necrose de poucas células isoladas no terço superior da mucosa.

No fígado de três animais observaram-se hepatócitos com tumefação e vacuolização leves, porém de distribuição difusa, um pouco mais marcada nas zonas centrolobulares. No rim, tumefação e vacuolização leves nas células epiteliais do córtex estiveram presentes em dois casos (Ov. 5059 e 5060). Os pulmões de todos os ovinos apresentavam marcada dilatação dos espaços alveolares.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

No presente trabalho, *Nerium oleander* afetou principalmente os sistemas cardiovascular, respiratório e gastrointestinal dos ovinos. As alterações clínicas foram, em geral, semelhantes às descritas para a intoxicação aguda em ruminantes por vários tipos de glicosídeos cardiotoxicos contidos em plantas (Kellerman et al. 1988), como por exemplo às descritas nas intoxicações agudas em ovinos por *Tylecodon wallichii* (Naudé & Schultz 1982) e *Kalanchoe lanceolata* (Anderson et al. 1983), plantas que contêm bufadienolidos acumulativos.

Os glicosídeos cardiotoxicos são conhecidos por afetar a contratilidade e a condução do impulso na fibra cardíaca. Altas doses de glicosídeos cardiotoxicos causam um substancial decréscimo na taxa de condução (efeito dromotrópico negativo), resultando em grave dissociação átrio-ventricular, com conseqüente bloqueio de primeiro, segundo e terceiro grau. Verifica-se arritmia, taquicardia ventricular transitória e recorrente, formam-se múltiplos impulsos ectópicos e ocorre fibrilação ventricular (Kellerman et al. 1988). De maneira semelhante, encontramos grave taquicardia e arritmia naqueles ovinos que receberam maiores doses de *N. oleander*. Segundo Button et al. (1983) a causa imediata da morte, em ovinos, na intoxicação por *Homeria glauca*, é fibrilação ventricular resultante da ação arritmogênica dos bufadienolidos; acidemia, hipoxemia, hipercardia, hipercalemia e elevação das concentrações das catecolaminas, são importantes agravantes do quadro (Button et al. 1983, Button & Mülders 1984).

No que se refere as lesões histológicas por nós verificadas, chamou-nos atenção a acentuada necrose de extensas áreas do miocárdio, sendo de especial atenção a necrose das fibras de Purkinje. Quanto à necrose do miocárdio, esta parece ser bem mais grave do que a descrita na intoxicação aguda em ruminantes causada por plantas que contêm outros tipos de glicosídeos cardiotoxicos (Anderson et al. 1983, Kellerman et al. 1988, Newsholme & Coetzer 1984). Por outro lado, a necrose das fibras de Purkinje não foi descrita por outros autores, apesar dos diversos estudos referentes a fisiopatologia das alterações da condução dos impulsos do coração na intoxicação por glicosídeos cardiotoxicos e especificamente pelos bufadienolidos (Anderson et al. 1983, Button et al. 1983, Naudé & Schultz 1982, Kellerman et al. 1988). Na literatura, a única menção à necrose das fibras de Purkinje, com deposição de cálcio, é de Robison & Maxie (1993), e se refere à intoxicação organomercurial em bovinos.

Segundo Kellerman et al. (1988), as alterações respiratórias são de origem neuro-muscular. Anderson et al. (1983) e Naudé & Schultz (1982) observaram na intoxicação aguda por *K. lanceolata* e *T. wallichii*, cianose, polipnéia e dispnéia graves, e à necropsia, enfisema pulmonar. Observamos alterações respiratórias semelhantes, contudo, a cianose foi observada em poucos casos e, à necropsia, o pulmão mostrava-se apenas acentuada e difusamente inflado; ao exame histológico, constatou-se marcada dilatação difusa dos alvéolos.

Entre as alterações gastrintestinais descritas para a intoxicação aguda em ruminantes causada por plantas que contêm outros glicosídeos cardiotoxicos estão: atonia ruminal, diarreia, timpanismo, cólica e constipação (Kellerman et al. 1988). Na intoxicação por *N. oleander* observamos apenas atonia ruminal. Anderson et al. (1983) e Naudé & Schultz (1982) também verificaram apenas atonia ruminal nas intoxicações por *K. lanceolata* e *T. wallichii*, não descrevem alterações do fluido ruminal e lesões macro e microscópicas dos pré-estômagos. As alterações do fluido ruminal por nós descritas sugerem um desequilíbrio bioquímico-microbiano (pH baixo e morte dos protozoários). O pH constatado (valores entre 5,3 e 5,5), foi bastante ácido considerando as condições de alimentação a que estes animais eram submetidos. Valores comparáveis, pH entre 3,48 e 5,56, foram verificados no fluido ruminal de ovinos com acidose experimental por carboidratos (Vestweber & Leipold 1974). As lesões inflamatório-degenerativo-necróticas do epitélio dos pré-estômagos (rúmen, retículo e omaso); são semelhantes às lesões na acidose por carboidratos (Vestweber & Leipold 1974), porém nessa última, as alterações foram leves e verificadas apenas no rúmen, enquanto que na intoxicação por *N. oleander* ocorrem de maneira mais constante também no retículo; adicionalmente, no omaso de um ovinho as lesões foram bastante acentuadas.

Até o momento, a ocorrência de acidose ruminal produzida por plantas foi referida apenas por Barbosa et al. (1993), em caprinos intoxicados experimentalmente por *Baccharis megapotamica* var. *weirii*. Segundo esses autores essa acidose ruminal estaria relacionada à necrose coagulativa da mucosa e/ou à ação dos tricotecenos, o princípio tóxico de *B. megapotamica*, sobre a microbiota. Contudo, o significado dessas alterações na patogênese da intoxicação, não foi definida.

As alterações bioquímicas (queda do pH) e microbianas (morte dos protozoários e retardamento do tempo para redução do azul de metileno) devem ser o resultado da ação direta (princípio tóxico matando protozoários e bactérias) ou indireta (substâncias tóxicas liberadas pela necrose do tecido) do princípio tóxico de *N. oleander*.

O principal mecanismo da acidose ruminal na ingestão excessiva de carboidratos em ruminantes (bovinos e ovinos) se dá por um incremento de ácido láctico no fluido ruminal decorrente da fermentação deste por bactérias. Em seguida ocorre um aumento do ácido láctico no sangue com conseqüente queda do pH, caracterizando a acidose metabólica (Dirksen 1970, Vestweber et al. 1974). Os

mecanismos da acidose ruminal e a sua importância na intoxicação por *N. oleander* não podem ser interpretados como na ingestão excessiva de carboidratos altamente fermentáveis, uma vez que neste experimento tal fato não ocorreu.

Entretanto, na intoxicação experimental por *Homeria glauca* em ovinos, planta que contém bufadienolidos, Button et al. (1983) verificaram acidose metabólica com formação de ácido láctico, provavelmente derivada da hipoxemia e hipoperfusão tecidual.

Contudo, em função dos nossos achados, na intoxicação aguda por plantas que contém glicosídeos cardiotoxicos, a participação das alterações do rúmen no equilíbrio ácido-base deve ser considerado.

REFERÊNCIAS

- Alfonso H.A., Sánchez L.M., Merino N. & Gómez. 1991. Intoxicacion por *Nerium oleander* en ocas. *Revta Salud Anim. (Cuba)* 13:183-184.
- Anderson L.A.P., Schultz R.A., Joubert J.P.J., Prozesky L., Kellerman T.S., Erasmus G.L. & Procos J. 1983. Krimpsiekte and acute cardiac glycoside poisoning in sheep caused by bufadienolides from the plant *Kalanchoe lanceolata* Forsk. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 50:295-300.
- Barbosa J.D., Armien A.G. & Tokarnia C.H. 1994. Intoxicação experimental por *Baccharis megapotamica* var. *weirii* (Compositae) em caprinos. *Pesq. Vet. Bras.* 14(1/2):5-13.
- Button C. & Mülders M.S.G. 1984. Further physiopathological features of experimental *Homeria glauca* (Wood & Evans) N.E.BR. poisoning in merino sheep. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 51:95-96.
- Button C., Reyers F., Meltzer D.G.A., Mülders M.S.G. & Killeen V.M. 1983. Some physiopathological features of experimental *Homeria glauca* (Wood & Evans) N.E.BR. poisoning in merino sheep. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 50:191-196.
- Dirksen G. 1970. Acidosis, p. 612-629. In: Phillipson A.T. (ed.) *Physiology of Digestion and Metabolism in the Ruminant*. Proc. 3rd Int. Symposium Cambridge, England. Oriel Press.
- Henning M.W. 1932. *Animal Diseases in South Africa*. Vol. II. Virus and Deficiency Diseases, Plant Poisons. Central News Agency, South Africa.
- Hurst E. 1942. *The Poison Plants of New South Wales*. Snelling Printing Works, Sydney, Australia.
- Hutcheon D. 1903. Poisoning in stock. *Agric. Jl. C.G.H.* 23:395. (Cit. Henning M.W. 1932)
- Kellerman T.S., Coetzer J.A.W. & Naudé T.W. 1988. *Plant Poisoning and Mycotoxicoses of Livestock in Southern Africa*. Oxford University Press, Cape Town.
- Kingsbury J.M. 1964. *Poisonous Plants of the United States and Canada*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey.
- Mahin L., Marzou A. & Huart A. 1984. A case report of *Nerium oleander* poisoning in cattle. *Vet. Hum. Toxicol.* 26(4):303-304.
- Mayer H., Wacker R. & Dalchow W. 1986. Phytotoxikosen durch Kastanien, Oleander, Eicheln und Herbstzeitlose bei verschiedenen Zoo- und Wildtieren. *Tierärztl. Umschau* 41:169-178.
- Naudé T.W., Anderson L.A.P., Schultz R.A. & Kellerman T.S. 1992. "Krimpsiekte": a chronic paralytic syndrome of small stock caused by cumulative bufadienolide cardiac glycosides, p. 392-396. In: James L.F., Keeler R.F., Bailey E.M., Cheeke P.R. & Hegarty M.P. (ed.) *Poisonous Plants*. Proc. 3rd Int. Symposium, Iowa State University Press, Ames.
- Naudé T.W. & Schultz R.A. 1982. Studies on South African cardiac glycosides. II. Observations on the clinical and haemodynamic effects of cotyledoside. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 49:247-254.
- Newsholme S.J. & Coetzer J.A.W. 1984. Myocardial pathology of domestic ruminants in Southern Africa. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 55(2):89-96.
- Pinto F., Palermo D., Milillo M.A. & Iaffaldano D. 1981. Un episodio di avvelenamento da oleandro (*Nerium oleander*). *Clin. Vet.* 1 (104):15-18.
- Quortrup E.R. & McFarland R.J. 1956. Animal losses involving noxious weeds in San Diego County. *California Vet.* 9(5):14-17.
- Robinson W.F. & Maxie M.G. 1993. The cardiovascular system, p. 1-100. In: Jubb K.V.F., Kennedy P.C. & Palmer N. (ed.) *Pathology of Domestic Animals*. Vol. 3. 4th ed. Academic Press, San Diego.
- Vermunt J. 1987. Oleander - decorative and very poisonous. *N.Z. Vet. J.* 35:138-139.
- Vestweber J.G.E. & Leipold H.W. 1974. Experimentally induced ovine ruminal acidosis: pathologic changes. *Am. J. Vet. Res.* 35(12):1537-1540.
- Vestweber J.G.E., Leipold H.W. & Smith J.E. 1974. Ovine ruminal acidosis: clinical studies. *J. Am. J. Vet. Res.* 35(12):1587-1590.
- Watt J.M. & Breyer-Brandwijk M.G. 1962. *The Medicinal and Poisonous Plants of Southern and Eastern Africa*. 2nd ed. E. and S. Livingstone, Edinburgh.
- Wilson F.W. 1909. Oleander poisoning of live stock. *Bull.* 59, *Agric. Exp. Stn, Univ. Arizona*. (Cit. Henning M.W. 1932) *SAP 25888*). *HE, obj.* 25.