

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

INTOXICAÇÃO POR *SENECIO* SPP. EM BOVINOS

Welden Panziera

Porto Alegre

2018

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

INTOXICAÇÃO POR *SENECIO* SPP. EM BOVINOS

Autor: Me. Welden Panziera

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul na área de concentração em Medicina Veterinária Preventiva e Patologia: Patologia Animal e Patologia Clínica

Orientador: Prof. Dr. David Driemeier

Porto Alegre

2018

CIP - Catalogação na Publicação

Panziera, Welden
Intoxicação por Senecio spp. em bovinos / Welden
Panziera. -- 2018.
49 f.
Orientador: David Driemeier.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Patologia Veterinária. 2. Toxicologia
Veterinária. I. Driemeier, David, orient. II. Título.

WELDEN PANZIERA

INTOXICAÇÃO POR *SENECIO* SPP. EM BOVINOS

Aprovada em 13 de abril de 2018

APROVADO POR:

Prof. Dr. David Driemeier

Orientador e Presidente da Comissão

Prof. Dr. Claudio Severo Lombardo de Barros

Membro da Comissão

Prof^ª. Dr^ª. Ana Lucia Pereira Schild

Membro da Comissão

Prof. Dr. Saulo Petinatti Pavarini

Membro da Comissão

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família, em especial ao meu pai Helvio, minha mãe Maria e aos meus irmãos Wildon e Thales, por todo o apoio, amor, educação, incentivo e paciência que tiveram comigo em todos os momentos. Com certeza a família é a base de tudo e ao contrário do que muitos pensam a educação vem de casa sim. Com eles aprendi a ter valores, respeito e caráter. As dificuldades que passamos nos fortaleceu e nos ensinou a nunca desistir. A criação que tive vou passar para meus filhos, porque acredito que coisas boas devem ser perpetuadas. Agradeço também a minha vó Tereza e as minhas tias Neura e Neida por todo o apoio e incentivo.

Agradeço em especial à Ananda Paula Kowalski pela ajuda, paciência, carinho e companheirismo. É um exemplo de pessoa competente, dedicada e esforçada. Muito obrigado por ter cruzado o meu caminho e caminhar junto ao meu lado. Com certeza tu fizestes essa caminhada ganhar outro sentido.

Ao meu orientador David Driemeier agradeço pelos ensinamentos, pelas oportunidades e pela confiança. É um exemplo de profissional humilde e comprometido, e isso o torna uma pessoa que inspira e gera respeito de todos. Um agradecimento especial também aos professores Saulo Pavarini e Luciana Sonne, por todo o incentivo, dedicação e ensinamentos. Professor não é apenas aquela pessoa que ensina, mas que além disso, é companheiro, apoiador, incentivador e torcedor. Com certeza essas qualidades os professores David, Saulo e Luciana tem de sobra e eu só tenho a agradecer.

Um agradecimento em especial aos amigos e colegas Ronaldo Bianchi, Cíntia de Lorenzo, Verônica Rolim, Andréia Vielmo, Paula Reis, Matheus Bianchi, Marcele Bandinelli, Marina Lorenzetti, Luiz Schneider, Maiara Gonçalves, Claudio Laisse, Claiton Schwertz, Lilian Heck, Paula Giaretta, Glauco Galiza e Elisa Trost pela grande amizade. Agradeço a eles pela ajuda, pelo incentivo, pelos ensinamentos e pelo apoio. Agradeço também aos demais colegas que estão ou que já passaram pelo SPV, que com certeza de alguma maneira contribuíram para a minha formação pessoal e acadêmica.

Agradeço também a outras instituições pelas quais já passei e que também auxiliaram na minha formação.

Muito obrigado!

RESUMO

Devido à grande importância da intoxicação por *Senecio* spp. em bovinos no Sul do Brasil e o impacto provocado pela doença, nessa tese estão incluídos dois artigos científicos acerca do tema. No primeiro trabalho, realizou-se uma revisão bibliográfica da intoxicação por *Senecio* spp. em bovinos. O objetivo desse estudo foi fornecer uma abordagem detalhada da intoxicação nessa espécie, com enfoque nos seguintes aspectos: princípio tóxico e patogenia, epidemiologia, sinais clínicos, diagnóstico e controle e profilaxia. No segundo trabalho são descritos os aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos de um surto de intoxicação natural por *Senecio brasiliensis* em bezerras e a caracterização e evolução das lesões hepáticas durante o surto. Um lote com 206 bovinos, fêmeas, sem raça definida, foi desmamado com aproximadamente quatro meses de idade e soltos em campo nativo com 25 hectares, com grande quantidade de *Senecio brasiliensis* em diferentes estágios. Os bovinos permaneceram nesse campo durante três meses e posteriormente foram transferidos para outra área. Na nova área, seis bezerras, com idades entre sete a oito meses, começaram a apresentar sinais clínicos de emagrecimento, fraqueza, diarreia e edema subcutâneo na região submandibular. Os seis bovinos morreram em um período de 15 dias e um deles foi necropsiado. Macroscopicamente, foi visualizado o primeiro (Padrão 1) dos três padrões distintos de lesão hepática dos bovinos desse surto, que se caracterizava por um fígado aumentado de tamanho, com os bordos arredondados e com superfície capsular e de corte alaranjada. Histologicamente, havia acentuada degeneração vacuolar hepatocelular difusa, bilestase, megalocitose, leve proliferação de ductos biliares e fibrose periportal. Dois meses após o início do surto, constatou-se que em um período de 20 dias adoeceram mais 28 bezerras e, dessas, 14 morreram. Os bovinos acometidos nessa segunda visita tinham idades entre nove a 10 meses. O principal sinal clínico observado foi fotossensibilização. Das 14 bezerras mortas, realizou-se a necropsia de duas delas, e foi visualizado o segundo padrão de lesão hepática nesse surto (Padrão 2). Os fígados estavam com a superfície capsular lisa e esbranquiçada, e moderadamente diminuídos de tamanho. Ao corte observou-se leve irregularidade do parênquima e áreas mais claras intercaladas com áreas avermelhadas. O aspecto histológico incluía acentuada fibrose periportal, marcada proliferação de ductos biliares, megalocitose, áreas multifocais de necrose de hepatócitos, hemorragia e lesões veno-oclusivas. A atividade sérica da gamaglutamiltransferase foi avaliada em 15 bovinos afetados nessa segunda visita à propriedade. Desses, 13 bezerras testadas apresentaram alterações nos valores, que variaram de 26-175 U/L. Em uma terceira visita à propriedade, sete meses após o início do surto, mais 27 bezerras adoeceram em um período de 40 dias e, dessas, 23 morreram, sendo três submetidas à necropsia. Evidenciou-se o terceiro padrão de lesão hepática (Padrão 3). O fígado dos três bovinos estava diminuído de tamanho e acentuadamente firme. A superfície capsular era lisa e esbranquiçada, e a superfície de corte apresentava-se difusamente acastanhada. Lesões histológicas semelhantes ao segundo padrão foram também constatadas no fígado dessas três bezerras. Na quarta visita à propriedade, realizaram-se biópsias hepáticas nos 163 bovinos restantes do lote. Lesões hepáticas características da intoxicação estavam presentes em 103 dos 163 bovinos submetidos à biópsia hepática.

Palavras-chave: doenças de bovinos, toxicologia, plantas hepatotóxicas, bezerras, alcaloides pirrolizidínicos, padrões de lesões hepáticas, revisão.

ABSTRACT

Poisoning of cattle by plants of the Senecio genus represents an important cause of death in cattle and has important economic repercussions in southern Brazil. Thus, in this thesis are included two scientific articles on the subject. At first work a bibliographic review was carried out on the disease. This review is intended to provide a detailed review of Senecio spp. intoxication in cattle and addresses issues regarding the toxic principle and pathogenesis of the disease caused by these plants and the epidemiology, clinical signs, diagnosis, control and prophylaxis of the disease. In the second article, the epidemiological, clinical and anatomopathological aspects of a spontaneous outbreak of Senecio brasiliensis in calves are described here. Characterization and evolution of liver lesions during the outbreak are also described. Two hundred and six 4-month-old female calves were weaned and placed in a 25-hectare pasture heavily infested by S. brasiliensis at of varying growth stages. The calves remained in this pasture for three months and were later transferred to another area where six calves aged 7-8- month-old developed clinical signs including unthriftiness, diarrhea, and subcutaneous dependent edema in the submandibular region. All these six affected calves died within 15 days from the onset of clinical signs and one of those was necropsied. Grossly the first of three patterns of hepatic lesions described in this report was observed and it was characterized by an enlarged liver, with round borders and an orange hue to the capsular and cut surfaces. Histologically there was marked diffuse vacuolar hepatocellular degeneration, bilestasis, hepatocellular megalocytosis, and mild bile duct proliferation and periportal fibrosis. Two months after the onset of the outbreak, in another visit to the farm, it was observed that an additional 28 calves got sick and 14 died. Affected calves observed in this second on-site visit were 9-10 month-old and their main clinical sign was photosensitization characterized by varying degrees of photophobia, tearing from the eyes, marked drooling, mucopurulent ocular discharge, increased nasal secretion, and ventral diphtheric glossitis. Two of the fourteen calves that died were necropsied and displayed the second pattern of hepatic lesions observed in the outbreak. Liver had smooth and whitish capsular surfaces and a moderate decrease in size. There was moderate irregularity to the cut surface of hepatic parenchyma and pale areas intercalated with red ones. Histologically there was marked periportal fibrosis, marked bile duct proliferation, hepatocellular megalocytosis, focal areas of hepatocellular necrosis, and hemorrhage and veno-occlusive changes. In this second on-site visit, gamma-glutamyltransferase serum activity was determined in 15 affected calves and 13 of them had increased values (26-175 U/L). Seven months after the onset of the outbreak, a third visit was made to the farm when was learned that and additional 27 calves have been affected, 23 of which died within a period of 40 days. At the necropsy of three of these calves the third pattern of hepatic lesions were observed. The liver was decreased in size and markedly firm. The capsular surface was smooth and whitish and the capsular surface.

Keywords: *diseases of cattle, toxicology, hepatotoxic plants, calves, pyrrolizidine alkaloids, hepatic lesions pattern, review.*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. ARTIGO 1.....	13
3. ARTIGO 2.....	33
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	48
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49

1. INTRODUÇÃO

Intoxicação por plantas do gênero *Senecio* representa uma importante causa de morte em animais de produção, principalmente, bovinos, com perdas econômicas na cadeia produtiva (TOKARNIA et al., 2012). No Brasil, particularmente no estado do Rio Grande do Sul, estima-se que mais de 50% das mortes de bovinos causadas por plantas tóxicas, devem-se à intoxicação por *Senecio* spp. (RIET-CORREA; MEDEIROS, 2001; RISSI et al., 2007; LUCENA et al., 2010). Neste gênero da família Asteraceae (Compositae), estão incluídas mais de 1.200 espécies no mundo, e no Brasil apresentam distribuição geográfica predominante na região Sul (HIND, 1993; KISSMANN; GROTH, 2000). No Rio Grande do Sul, *Senecio brasiliensis*, popularmente denominada de “maria-mole” e “flor-das-almas”, constitui a principal espécie associada a intoxicações em bovinos (MÉNDEZ et al., 1987; DRIEMEIER et al., 1991; BARROS et al., 1992; BARROS et al., 2007). Além dessa espécie, observa-se um aumento no número de casos relacionados à intoxicação por *Senecio madagascariensis* (CRUZ et al., 2010; STIGGER et al., 2014). A doença em bovinos também foi diagnosticada em áreas invadidas por outras espécies de *Senecio* que incluem: *S. oxyphyllus*, *S. cisplatinus*, *S. heterotrichius*, *S. selloi*, *S. leptolobus* e *S. tweediei* (TOKARNIA et al., 2012).

A toxicidade das espécies de *Senecio* deve-se à presença de alcaloides hepatotóxicos pertencentes ao grupo das pirrolizidinas (APs), que produzem lesão hepática crônica e irreversível, caracterizada pela inibição da mitose de hepatócitos (McLEAN, 1970). As mortes dos bovinos acontecem de forma esporádica ou em surtos durante um período prolongado de tempo, e podem ocorrer durante o ano todo (DRIEMEIER et al., 1991; BARROS et al., 1992). As espécies do gênero *Senecio* são pouco palatáveis e são consumidas pelos bovinos somente sob determinadas condições. A ingestão provavelmente ocorre durante os meses de maio a julho, período em que as diferentes espécies estão em brotação, com maior concentração de alcaloides e a disponibilidade de forragem é escassa (KARAM et al., 2004; KARAM et al., 2011). Geralmente a doença espontânea é observada em bovinos adultos (acima de 18 meses) e em pastoreio a campo (BARROS et al., 2007). A ocorrência em bezerros é incomum, embora seja comprovado experimentalmente que bovinos jovens são mais suscetíveis (TORRES; COELHO, 2008).

Clinicamente, a intoxicação geralmente cursa com um quadro crônico, entretanto as

manifestações clínicas podem ser agudas. Os bovinos afetados apresentam, principalmente, aumento de volume abdominal (ascite), emagrecimento, diarreia escura intermitente, tenesmo, prolapso retal e sinais neurológicos (encefalopatia hepática) (MÉNDEZ et al., 1987; DRIEMEIER et al., 1991; BARROS et al., 1992; BARROS et al., 2007). Ocasionalmente pode ser visualizado fotossensibilização secundária a lesão hepática (fotossensibilização hepatógena) (GIARETTA et al., 2014a). Na necropsia, os principais achados incluem edema subcutâneo ventral, ascite, edema de mesentério e das dobras do abomaso, distensão e edema da vesícula biliar e fígado firme, diminuído de tamanho e com a cápsula brancacenta. Ocasionalmente, podem ser observados nódulos de regeneração na superfície de corte do parênquima hepático (DRIEMEIER et al., 1991; BARROS et al., 1992). Histologicamente, a lesão hepática tem todos os componentes de uma cirrose e consiste de: (1) perda de hepatócitos, (2) hepatomegalocitose, (3) proliferação de ductos biliares e (4) graus variáveis de fibrose (DRIEMEIER et al., 1991; BARROS et al., 1992). A intensidade dessas lesões histológicas são determinantes para o padrão macroscópico da lesão hepática (GRECCO et al., 2010). Nos bovinos com sinais neurológicos secundários a encefalopatia hepática, pode ser observado vacuolização (*status spongiosus*, espongirose) na junção da substância cinzenta e substância branca subcortical do córtex telencefálico (DRIEMEIER et al., 1991; BARROS et al., 1992; BARROS et al., 2007).

Apesar de bovinos constituírem a espécie mais acometida, há relatos esporádicos de intoxicação natural por *Senecio* spp. em equinos (GAVA; BARROS, 1997; PANZIERA et al., 2017), ovinos (ILHA et al., 2001; GRECCO et al., 2011; GIARETTA et al., 2014b) e bubalinos (CORRÊA et al., 2008). Casos de intoxicação por *Senecio* spp. em equinos são menos frequentes do que em bovinos, embora estas sejam consideradas duas das espécies mais suscetíveis à ação da planta (TOKARNIA et al., 2012). A suscetibilidade dos equinos foi demonstrado também em um estudo experimental com a planta nessa espécie (PILATI; BARROS, 2007). Possíveis explicações para a baixa ocorrência da intoxicação em equinos seriam o pastejo mais seletivo dessa espécie, menor palatabilidade da planta para esses animais ou a suplementação diminuída dos equinos no período de menor disponibilidade de pastagens (GAVA; BARROS, 1997). À semelhança do que ocorre em bovinos, a doença nos equinos geralmente apresenta um curso clínico crônico, com o aparecimento dos primeiros sinais clínicos semanas ou meses após a ingestão da planta. Menos comumente pode haver casos de intoxicação

aguda (PANZIERA et al., 2017). As principais manifestações clínicas observadas nos equinos incluem distúrbios neurológicos, apatia, anorexia, disfagia, emagrecimento, edema subcutâneo e icterícia (GAVA; BARROS, 1997; PANZIERA et al., 2017). Em relação aos achados morfológicos macroscópicos, há predomínio de lesões hepáticas necróticas e hemorrágicas. Histologicamente, fibrose e hiperplasia de ductos biliares são observados, principalmente, nos casos mais crônicos da doença e consistem achados menos proeminentes quando comparados aos da espécie bovina (PANZIERA et al., 2017).

A intoxicação é raramente descrita na espécie ovina e estudos demonstram que o pastoreio de bovinos conjuntamente com ovinos representa a forma mais eficiente de controle biológico e profilaxia da intoxicação por *Senecio* spp. em bovinos (BANDARRA et al., 2012; STIGGER et al., 2018). A doença geralmente ocorre em pastagens onde não existem ovinos, espécie esta que consome e controla a planta (DRIEMEIER et al., 1991; BARROS et al., 1992). Estima-se que bovinos e equinos são cerca de 30 a 40 vezes mais suscetíveis à ação dos APs, quando comparados aos ovinos e caprinos. A diferença parece estar relacionada na capacidade desses pequenos ruminantes em detoxificarem os APs no fígado, provavelmente devido à dieta consumida antes da domesticação. Além disso, ovinos e caprinos são menos seletivos quanto à ingestão de alimentos, desenvolvendo, em virtude disso, resistência às toxinas. A resistência dos ovinos é atribuída, também, a uma maior quantidade de microorganismos no rúmen, capazes de biotransformar esses alcaloides com maior eficiência que os bovinos (KARAM et al., 2011). Entretanto, o uso de ovinos em lotações inadequadas em pastagens severamente invadidas por *Senecio* spp. e por períodos prolongados de tempo podem provocar intoxicações (ILHA et al., 2001; GRECCO et al., 2011; GIARETTA et al., 2014b). Nesses casos, os achados anatomopatológicos são semelhantes aos descritos na intoxicação em bovinos (GIARETTA et al., 2014b).

A ocorrência da intoxicação por *Senecio* spp. em bovinos têm sido amplamente estudada (TOKARNIA et al., 2012) e a apresentação clássica da doença pode ser facilmente identificada e diagnosticada. Entretanto, em alguns casos a intoxicação pode cursar com lesões hepáticas pouco frequentes o que dificulta o diagnóstico inicial da doença (GRECCO et al., 2010). Além disso, nota-se que ainda há dúvidas referentes a alguns aspectos da intoxicação, principalmente, por parte dos clínicos veterinários que trabalham a campo. Devido à grande importância da intoxicação por *Senecio* spp. em

bovinos, esse estudo tem como objetivos: (1) fornecer uma abordagem detalhada da intoxicação por *Senecio* spp. na espécie bovina através de uma revisão bibliográfica; e (2) caracterizar os padrões e a evolução das lesões hepáticas de um surto de intoxicação natural por *Senecio brasiliensis* em bezerros. Desse estudo resultaram dois trabalhos científicos, que estão incluídos na íntegra a seguir.

2. ARTIGO 1

Nesse item é apresentado o artigo intitulado:

Poisoning of cattle by *Senecio* spp. in Brazil: A review

Welden Panziera, Saulo P. Pavarini, Luciana Sonne, Claudio S.L. Barros and David
Driemeier

(Artigo aceito para publicação na revista *Pesquisa Veterinária Brasileira*)

Poisoning of cattle by *Senecio* spp. in Brazil: A review¹Welden Panziera², Saulo P. Pavarini², Luciana Sonne², Claudio S.L. Barros³ and David Driemeier^{2*}

	Pages
Abstract	000
Resumo	000
Introduction	000
Morphological characteristics of <i>S. brasiliensis</i> and <i>S. madagascariensis</i>	000
Toxic principle and pathogenesis	000
Epidemiology	000
Clinical signs	000
Pathology and diagnosis	000
Control and prophylaxis	000
References	000

ABSTRACT.- Panziera W., Pavarini S.P., Sonne L., Barros C.S.L. & Driemeier D. 2018. **Poisoning of cattle by *Senecio* spp. in Brazil: A review.** Intoxicação por *Senecio* spp. em bovinos no Brasil: uma revisão. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 00(0):00-00. Setor de Patologia Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Bento Gonçalves 9090, Prédio 42505, Porto Alegre, RS 91540-000, Brazil. E-mail: davetpat@ufrgs.br

Poisoning of cattle by plants of the *Senecio* genus represents an important cause of death in cattle and has important economic repercussions in southern Brazil. This review is intended to provide a detailed review of *Senecio* spp. intoxication in cattle and addresses issues regarding the toxic principle and pathogenesis of the disease caused by these plants and the epidemiology, clinical signs, diagnosis, control and prophylaxis of the disease. *Senecio brasiliensis* is the main species associated with natural intoxication of livestock in Brazil, and the number of cases associated with the ingestion of *S. madagascariensis* is increasing. The toxic principle of *Senecio* spp. comprises the hepatotoxic alkaloids of the pyrrolizidine group (pyrrolizidine alkaloids, PAs). The resulting liver lesions are chronic and irreversible and result from the inhibition of hepatocellular mitosis. Deaths of adult cattle may occur both sporadically and in larger outbreaks over an extended period of time. In cattle raising, *Senecio* spp. are consumed mainly during the winter, when there is a dearth of forage; at this time the poisonous *Senecio* species are budding and contain high concentrations of PAs. Spontaneous *Senecio* spp. intoxication in cattle is a chronic condition that frequently involves acute clinical manifestations. Affected cattle may present ascites, emaciation, intermittent dark diarrhea, tenesmus, rectal prolapse, and neurological signs resulting from hepatic encephalopathy. Hepatogenous photosensitization may be observed but is uncommon. Necropsy findings include dependent subcutaneous edema, ascites, and edema of the mesentery, abomasal folds, and

¹ Received on xxxx 00, 2018.

Accepted for publication on xxxx 00, 2018.

²Setor de Patologia Veterinária, Departamento de Patologia Clínica Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Av. Bento Gonçalves 9090, Prédio 42505, Porto Alegre, RS, 91540-000, Brazil. *Autor para correspondência: davetpat@ufrgs.br

³ Laboratório de Anatomia Patológica, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Av. Senador Filinto Müller 2443, Campo Grande, MS, 79074-460, Brazil.

gallbladder. The liver is firm, normal or reduced in size with a white, thick capsule. Microscopically, the hallmarks of *Senecio*-associated disease are varying degrees of hepatocellular megalocytosis, bile duct hyperplasia and fibrosis. Sheep are significantly more resistant to *Senecio* intoxication than are cattle and avidly ingest *Senecio* plants; therefore, the use of sheep for grazing infested pasture is recommended for preventing the associated disease in cattle.

INDEX TERMS: diseases of cattle, intoxications, poisonous plants, diseases of the liver, *Senecio* spp.

RESUMO.- [Intoxicação por *Senecio* spp. em bovinos no Brasil: uma revisão.]

Intoxicação por plantas do gênero *Senecio* representa uma importante causa de morte em bovinos com grande repercussão econômica na região sul do Brasil. O objetivo dessa revisão é fornecer uma abordagem detalhada da intoxicação por *Senecio* spp. em bovinos, com enfoque nos seguintes aspectos da intoxicação: princípio tóxico e patogenia, epidemiologia, sinais clínicos, diagnóstico e controle e profilaxia. *Senecio brasiliensis* constitui a principal espécie associada a intoxicações espontâneas em animais de produção e há uma crescente incidência de casos relacionados à intoxicação por *S. madagascariensis*. A toxicidade das espécies de *Senecio* deve-se à presença de alcaloides hepatotóxicos pertencentes ao grupo das pirrolizidinas (APs), que produzem lesão hepática crônica e irreversível, caracterizada pela inibição da mitose de hepatócitos. As mortes dos bovinos adultos acontecem de forma esporádica ou em surtos durante um período prolongado de tempo, e podem ocorrer durante o ano todo. As espécies do gênero *Senecio* são pouco palatáveis e consumidas pelos bovinos somente em determinadas circunstâncias, principalmente, no inverno, período em que as diferentes espécies estão em brotação, com maior concentração de alcaloides, e a disponibilidade de forragem é escassa. A intoxicação geralmente cursa com um quadro crônico, embora as manifestações clínicas sejam agudas. Os bovinos afetados podem apresentar ascite, emagrecimento, diarreia escura intermitente, tenesmo, prolapso retal e sinais neurológicos (encefalopatia hepática). Ocasionalmente ocorre fotossensibilização hepatógena. Na necropsia, os principais achados incluem edema subcutâneo ventral, ascite, edema de mesentério e das pregas do abomaso, distensão e edema da vesícula biliar e fígado firme, diminuído de tamanho e com a cápsula brancacenta. Microscopicamente, as principais alterações hepáticas consistem de graus variados de hepatomegalocitose, hiperplasia de ductos biliares e fibrose. A profilaxia inclui o uso de ovinos para pastorear os campos infestados pela planta, visto que essa espécie é mais resistente à ação dos APs e apresenta avidez no consumo da brotação da planta.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Doenças de bovinos, intoxicações, plantas tóxicas, doenças do fígado, *Senecio* spp.

INTRODUCTION

Worldwide, over 1,200 *Senecio* (Asteraceae) species have been described, of which approximately 25 have been found to be toxic to domestic animals or human beings (Tokarnia et al. 2012). Depending on the source of information, there are between 90 (Cabrera 1957) and 128 (Motidome & Ferreira 1966) *Senecio* species in Brazil. Among them, nine have been reported as toxic to cattle: *Senecio brasiliensis* (Tokarnia & Döbereiner 1984, Méndez et al. 1990, Driemeier et al. 1991, Barros et al. 2007), *S. cisplatinus*, *S. heterotrichius*, *S. selloi* (Méndez et al. 1990), *S. oxyphyllus* (Barros et al. 1987a, Barros et al. 1992, Driemeier & Barros 1992), *S. madagascariensis* (Cruz et al. 2010, Stigger et al. 2014), *S. tweediei* (Méndez & Riet-Correa 1993) and *S. desiderabilis* (Tokarnia et al. 1990). The toxicity of latter was demonstrated only experimentally.

It is well established that *Senecio* spp. are the most important toxic plants affecting

cattle in southern Brazil (Driemeier et al. 1991, Barros et al. 1992). They are responsible for more than 50% of all cattle deaths caused by poisonous plants in the state of Rio Grande do Sul, Southern Brazil (Riet-Correa & Medeiros 2001, Karam et al. 2004, Rissi et al. 2007).

Intoxication with plants of the *Senecio* genus is also important in other countries of South America (Uruguay, Argentina, and Paraguay), North America, Europe, South Africa, Australia, and New Zealand (Kellerman et al. 2005, Molyneux et al. 2011, McKenzie 2012). In South Africa, approximately 250 *Senecio* species have been identified, among which *S. latifolius* and *S. retrorsus* are the most important (Kellerman et al. 2005). Worldwide, other *Senecio* species related to intoxication in livestock include *S. jacobaea*, *S. plattensis* and *S. vulgaris* in North America and *S. bragalowensis* and *S. linearifolius* in Australia and New Zealand (Coombs et al. 1991, McEvoy et al. 1991, Kellerman et al. 2005, Molyneux et al. 2011, McKenzie 2012). The list of identified toxic species is increasing; recently, *S. grisebachii* was found to be toxic to cattle in Uruguay (Preliasco et al. 2017).

In light of the great importance of *Senecio* spp. poisoning in cattle in southern Brazil and the great economic impacts of the disease, this review aims to provide a detailed overview of several aspects of intoxication, namely, the toxic principle, pathogenesis epidemiology, clinical signs, diagnosis, control, and prophylaxis.

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF *S. brasiliensis* AND *S. madagascariensis*

We present here the characteristics of the most common species of *Senecio* in the country (*S. brasiliensis*) and one of steadily growing importance (*S. madagascariensis*) as representatives of the genus.

S. brasiliensis is the most widely distributed species in Brazil and is responsible for the great majority of cases of spontaneous intoxication in cattle. It is a native weed in South America and widely distributed in the southern region of Brazil. Occasionally, it is observed in high and cold areas of the southeastern region of the country. Elsewhere in South America, *S. brasiliensis* is most frequently found in Uruguay, Argentina and Paraguay (Kissmann & Groth 2000, Lorenzi 2008, Matos et al. 2011). Colloquially, the plant is known mainly as “flor das almas” (Portuguese for “flower for the souls”). The adult plant of *S. brasiliensis* is a perennial, erect bush, propagated by seeds; its height is 0.80-1.60 m. The leaves are alternate, oblong-deltoid, pinnatifid, sessile, approximately 12 cm in length, and divided into 5-11 complete and linear segments. The flowers are yellow and gathered in dense paniculate corymbose chapters. The fruit is cylindrical, glabrous and dark colored (Kissmann & Groth 2000, Lorenzi 2008) (Fig. 1A, 1B and 1C).

In addition to the many cases of *S. brasiliensis*, cases of natural intoxication caused by *S. madagascariensis* have been increasing in southern Brazil (Cruz et al. 2010, Stigger et al. 2014). This plant is native to Madagascar and South Africa. It is an important invasive weed, especially in latitudes similar to those of its origin (Scott et al. 1998). It has been introduced accidentally in several countries, including Australia (McKenzie 2012), the United States (Roux et al. 2006), Argentina (Villalba & Fernández 2005), Uruguay, Japan (Tsutsumi 2011) and Brazil (Cruz et al. 2010). It was originally identified in the state of Rio Grande do Sul in 1995 (Matzenbacher & Schneider 2008). This species has great dispersal capacity and exhibits high levels of environmental and climatic adaptation due to its hibernal characteristics (Matzenbacher & Schneider 2008). *S. madagascariensis* is an upright perennial herb 20-60 cm in height, hairless or sparsely hairy, occasionally with numerous branching stems. Leaves are alternate in the midregion of the stems; they are mostly simple, 3-10 cm in length, and narrow, with 15-25 tiny teeth (denticulations) along the edges. The few divided leaves have one or two narrow-triangular lobes that lie approximately centrally on each side. Groups of two to 20 bright yellow daisy-type flower heads occur at the top of the stem branches. Each flower head has approximately 20 involucral bracts with brown or black tips in an involucre of 4-6 mm in length and approximately 3-5 mm in diameter. There are 50-70 florets, approximately 13-15 of which

are florets with petals 5-10 mm in length. Seeds are mid-to-dark in color, 1.5-2.5 mm in length, with pappus bristles 3-6.5 mm in length (McKenzie 2012) (Fig. 1D, 1E and 1F).

TOXIC PRINCIPLE AND PATHOGENESIS

The toxic principle of plants of the genus *Senecio* comprises pyrrolizidine alkaloids (PAs). PAs are naturally occurring phytochemicals in approximately 6,000 plant species of different genera and families (Lucena et al. 2010). In addition to occurring in the genus *Senecio*, PAs are present in other plants, mainly of the genera *Echium*, *Crotalaria* and *Heliotropium* (Kellerman et al. 2005). Toxicity is of great importance in livestock, and although rare, there are reports of intoxication in humans, primarily in underdeveloped countries and related to eating habits (McLean 1970, Molyneux et al. 2011). PAs cause irreversible damage to the liver and have a potential carcinogenic effect (McLean 1970). The PAs contained in the plants are not chemically reactive, and most of them are excreted unchanged. However, they become toxic when they biotransform in the liver into a highly reactive pyrrole, known as 1,2-dehydropyrrolizidine, which is the primary toxic metabolite. Secondary toxic metabolites, termed alcoholic pyrroles, are also formed (McLean 1970, Prakash et al. 1999).

The biosynthesis of PAs begins at the roots of the plant, where N-oxides are produced. PAs are then transported to higher plant structures, namely, the leaves and flowers. There they undergo molecular changes, resulting in different PAs. However, they only become toxic when they are metabolized by the liver into a highly reactive pyrrole (Silva et al. 2006), as previously described. A number of PAs have been extracted from *S. brasiliensis*, including integerrimine, senecionine, retrorsin, and usuramine (McLean 1970, Hirschmanne et al. 1987, Silva et al. 2006, Matos et al. 2011, Molyneux et al. 2011, Pavarini et al. 2012). Alkaloids identified in other species of *Senecio* include the following: neosenkirkina, integerrimina and florosenina in *S. leptolobus*; retrorsin, senecionin, 18-hydroxy-jaconin and senecivernin in *S. selloi*; retrorsin and senecionine in *S. cisplatinus*; retrorsin and integerrimine in *S. heterotrichius*; and retrorsin and ligularizine in *S. oxyphyllus* (Méndez et al. 1990, Liddel et al. 1992, Krebs et al. 1996, Pavarini et al. 2012, Tokarnia et al. 2012). The accumulation of pyrrolizidine alkaloids might be related to the seasonality and phenology of *Senecio* species (Karam et al. 2002).

Chemically, PAs are heterocyclic molecules that contain a nitrogen atom attached to the main ring and are generally alkaline substances. The basic nucleus of an aminoalcohol is termed a necine (pyrrolizidine nucleus), consisting of two rings of five atoms joined by a single nitrogen atom; the acidic portion is termed a necic acid (aliphatic acid) and is composed of one or two branches of a carboxylic ester (McLean 1970, Molyneux et al. 2011, Pavarini et al. 2012).

The basic structure responsible for the hepatotoxicity of PAs is determined by at least four structural characteristics (Prakash et al. 1999): (1) one 3-pyrroline ring, (2) one or two hydroxyl groups attached to the pyrroline ring, (3) one or two esterified groups, and (4) a branched chain on the acid residue. However, the essential characteristic underlying hepatic toxicity, both acute and chronic, is the unsaturated necine between carbons 1 and 2 (Sandini et al. 2013).

After absorption, PAs reach the liver via portal circulation and are biotransformed by the hepatic microsomal enzymes of the cytochrome P450 complex, yielding highly toxic pyrroles. The major routes of hepatic metabolism of PAs are ester hydrolysis, N-oxidation, and dehydrogenation. The first two reactions are involved in the detoxification mechanism, whereas dehydrogenation is related to pyrrole formation. Pyrroles, responsible for toxicity (Santos et al. 2008), are electrophilic and react with nucleophilic tissue components, such as nucleic acids and proteins (Sperl et al. 1995). As the liver is the site of production of these toxic pyrroles, it is a major target organ, followed by the lungs (Sandini et al. 2013). Pyrroles injure hepatocytes, irreversibly binding to DNA (the alkylating effect) and inhibiting hepatocyte mitosis. As DNA continues to be synthesized in

the nucleus, the nuclear and cytoplasmic volumes of the non-dividing cell continue to increase. This increase in the whole cell volume (not only the nucleus volume) is termed hepatomegalocytosis (Bull 1955). Despite their volume, megalocytes are not higher functioning cells; their metabolism diminishes considerably (Seawright et al. 1991), and those attempting mitosis die (McLean 1970) and are replaced by connective fibrous tissue; these changes are referred to as hepatocyte loss and fibrosis, respectively. A portion of the pyrroles may escape into the general circulation (spillover effect), causing damage to other tissues, such as those of the kidney and lungs, as cytochrome P450 enzymes are also present in these organs (McLean 1970, Molyneux et al. 2011).

All parts of *S. brasiliensis* are toxic, as fresh or dried material (Tokarnia et al. 2012). However, some studies have shown variations in toxicity related to the time of year (seasonal variation), development stage (budding, flowering), and plant part (stems, roots, or seeds) (Johnson et al. 1985, Karam et al. 2002, Tokarnia et al. 2012, Sandini et al. 2013). The content of PAs in *S. madagascariensis* is highest in the aerial parts, especially the flowers during spring. The variety of PAs present and the variation in the content of each directly influence the toxic effect of the plant and consequently, the manifestation of disease (Karam et al. 2011).

The toxic dose can be highly variable depending on the plant species considered, the stage of growth, the content of alkaloids present, the period (duration) of ingestion, and idiosyncratic factors related to the animal itself (Karam et al. 2004). Acute intoxication with *S. brasiliensis* was reproduced with single doses corresponding to 17.5 and 35 g/kg/body weight (bw) of green plant. The chronic manifestation of disease was observed with single doses of 5-10 g/kg/bw of fresh green plant or with repeated daily doses of 0.625-5 g/kg/bw totaling 75-150 g/kg/bw. Chronic intoxication was also reproduced with weekly doses equivalent to the accumulation of seven daily doses of 2.18-8.75 g/kg/bw, totaling 61.25-78.75 g/kg for 1-8 months (Tokarnia & Döbereiner 1984). Experiments with other *Senecio* species in cattle were lethal at total doses of 22.5 g/kg/bw (*S. cisplatinus*), 180 g/kg/bw (*S. heterotrichus*) and 45-180 g/kg (*S. selloi*) of dried plant (Méndez et al. 1990).

EPIDEMIOLOGY

Several studies have demonstrated the sensitivity of cattle to *Senecio* intoxication and the high frequency of cases in cattle (Méndez et al. 1987, Driemeier et al. 1991, Barros et al. 1992, Basile et al. 2005, Barros et al. 2007, Pedroso et al. 2007, Rissi et al. 2007, Grecco et al. 2010, Lucena et al. 2010, Giaretta et al. 2014a, Panziera et al. 2017). Typically, spontaneous disease is observed in 2-year-old or older grazing cattle (Barros et al. 2007, Barros 2016). Occurrence in calves is uncommon (Basile et al. 2005, Barros et al. 2007, Panziera et al. 2017). However, it has been shown experimentally that young cattle are more susceptible to intoxication than are older cattle (Torres et al. 2008). Occasionally, intoxication is associated with the consumption of hay that has been contaminated with the plant (Barros et al. 1987b, Basile et al. 2005, Barros et al. 2007, Barros 2016).

Most cases of poisoning occur in cattle that have undergone a period of forage deprivation during the year or the previous year. The risk of ingestion of *Senecio* spp. through direct grazing is higher in times of lack of forage dearth, as *Senecio* spp. are not palatable and are consumed by cattle only under certain conditions. It is estimated that *Senecio* spp. are ingested in greater amounts during the winter, from May to August. During this time, plant sprouting occurs, and there is a higher concentration of alkaloids in the weed. Furthermore, during this period, the availability of fodder is scarce in the native fields of Southern Brazil (Barros et al. 1987a, Driemeier et al. 1991, Barros et al. 1992, Riet-Correa & Méndez 2007, Tokarnia et al. 2012). Cattle deaths may occur months or years after the last intake of the plant or after the plant has wilted and is no longer evident in the pasture (Barros 2016).

The overcrowding of cattle during the winter and the large number of sprouting weeds will predispose their ingestion, especially if the sprouts are in close association with forage grass (Driemeier et al. 1991, Barros et al. 1992). Although the intake frequency of *Senecio* spp. by cattle is higher from May to August (winter), ingestion and intoxication can occur outside this period. Under favorable environmental conditions for plant growth (precipitation, soil moisture, light, temperature, and pasture management in each property), sprouting may occur at any time of the year. Depending on the damage suffered, such as excessive trampling and cutting, *Senecio* spp. can behave as annual, bi-annual, or perennial species. If injury is intense or frequent, many *Senecio* spp. will exhibit a bi-annual cycle, with most plants needing two or more years to bloom. However, if conditions are consistently favorable for growth, some plants may flower during the first year, behaving as annuals (Karam et al. 2004, Karam et al. 2011). In Rio Grande do Sul, it has been observed that *Senecio* spp. in a vegetative stage are consistently present, indicating the constant exposure of livestock to the weed. Thus, cattle deaths can occur throughout the year (Karam et al. 2002, Karam et al. 2004, Riet-Correa & Méndez 2007).

CLINICAL SIGNS

The clinical manifestations of *Senecio* spp. poisoning in cattle are secondary to chronic hepatic lesions (Barros 2016). Acute cases of the disease are rare in nature and are mostly restricted to experimental trials (Tokarnia et al. 2012). Repeated ingestion of small amounts of the sprouting plant over a prolonged period causes progressive hepatic injury over weeks or months until the disorder becomes sufficiently severe and signs of liver failure ensue. In such cases, cattle ingest quantities insufficient to induce the acute form. However, small portions are capable of producing negligible lesions that, over extended periods of time, can merge into large chronic injuries that result in clinical signs of liver failure (Tokarnia & Döbereiner 1984, Lucena et al. 2010). Morbidity in outbreaks of *Senecio* spp. has varied from 4.92–58.6% (mean of 17%), and lethality is near 100% (Barros 2016).

Two clinical courses are observed as follows: 1) a chronic course in which death is preceded by weight loss and intermittent diarrhea over several weeks or months (e.g., winter ingestion followed by death in the following winter) and 2) a clinical course that is acute (24-96 hours) and may occur in apparently healthy cattle that suddenly develop neurological signs such as aimless walking, circling, head pressing, incoordination, and blindness. Affected cattle can become oblivious to the environment or attack people or objects in their path. Nervous signs are secondary to hepatic encephalopathy and are generally premonitory of impending death (Barros 2016).

The performance of several studies of *Senecio* spp. poisoning in cattle in Rio Grande do Sul allows us to classify the clinical signs according to their relative frequencies. Common clinical manifestations (observed in more than 60% of cases) include a rough hair coat, anorexia, isolation from the herd, and rectal tenesmus. Moderately frequent signs (20-60% of cases) are weight loss, diarrhea (Fig.2A), rectal prolapse (Fig.2B), neurological disorders (Fig.2C), and ascites. Uncommon manifestations (less than 20% of cases) consist of jaundice, photosensitization (Fig.2D), polydipsia, and subcutaneous dependent edema (Driemeier et al. 1991, Barros et al. 1992).

Neurological signs result from the accumulation of substances such as ammonia, short chain fatty acids, and mercaptans in the bloodstream, cerebrospinal fluid, and brain as well as changes in neurotransmitter concentrations. Typically, toxic substances are eliminated while passing through the liver. This clearance does not occur under severe and diffuse liver damage, culminating in liver failure. Consequently, these substances can reach the brain and, as false neurotransmitters, cause neurological clinical signs. Ammonia is considered the main factor involved in the pathogenesis of hepatic encephalopathy (Summers et al. 1995).

In cases of photosensitization, a more extended clinical course of intoxication (between 30-60 days) is observed (Tokarnia et al. 2012). In such cases, photosensitization is secondary (hepatogenous) and associated with tissue accumulation of phyloerythrin, a photodynamic pigment. When non-pigmented areas where phyloerythrin has been deposited are exposed to ultraviolet light, necrotizing dermatitis develops. The lesions are frequently observed in the nasal plane (Fig.2D), ears, udder and teats, periocular and vulvar skin, the skin of the dorsum, and ventral aspects of the tongue. Initially, the signs are characterized by photophobia, lacrimation, nasal secretion, and erythematous and exudative cutaneous lesions that evolve to severe crust lesions (Motta et al. 2000, Tokarnia et al. 2012, Giaretta et al. 2014a, Panziera et al. 2017). The lesion on the tongue is observed in the ventral portion (ventral diphtheric glossitis). Due to the nasal serous secretion, the affected bovine compulsively licks the secretion at the nostrils, which results in continuous exposure of the ventral aspect of the tongue to sunlight (Giaretta et al. 2014a, Panziera et al. 2017). It is important to note that other plants are also associated with hepatogenous photosensitization in livestock in Brazil, sometimes more frequently; such plants include *Brachiaria decumbens* and *B. brizantha* (Riet-Correa et al. 2011, Assumaidae & Mustapha 2012), *Lantana* spp. (Brito et al. 2004), *Panicum dichotomiphlorum* (Riet-Correa et al. 2009), *Myoporum laetum* (Raposo et al. 1998) and *Enterolobium* spp. (Leal et al. 2017). Thus, the epidemiological evaluation and the anatomopathological findings are important for accurate diagnosis.

Jaundice, which has been observed in a few cases, can occur due to the failure of the liver to excrete and secrete pigments, bile acids, and bile salts, with consequent tissue deposition of such substances in the tissues. Subcutaneous edema arises from hypoproteinemia and is attributed to the failure of the liver to synthesize albumin and other plasma proteins. Additionally, there are increases in portal pressure and the activation of the angiotensin aldosterone system due to the low renal perfusion resultant from ascites. The resultant increase in sodium uptake elevates blood volume and, consequently, hydrostatic pressure (Santos et al. 2008), thus compounding the edema.

PATHOLOGY AND DIAGNOSIS

The diagnosis of intoxication by *Senecio* spp. in cattle is made based on epidemiological, clinical and pathological findings associated with evidence of plant consumption by the animals. It is important to consider that cattle deaths may occur several months after the last ingestion of the plant. The morphological changes, predominantly hepatic changes or changes secondary to hepatic failure, are important for a definitive diagnosis (Driemeier et al. 1991, Barros et al. 1992).

Necropsy findings are those of a chronic toxic hepatopathy and are widely described (Driemeier et al. 1991, Barros et al. 1992). A significant and almost invariably gross lesion is a firm consistency of the liver. Liver size is often standard or slightly decreased. In most cases, the hepatic capsular surface is smooth and gray due to thickening of the Glisson's capsule by fibrosis (Fig.3A). Occasionally, small nodules appear on both the capsular and cut surfaces. The hepatic cut surface is crisscrossed by a fine fibrous tissue web that divides the hepatic parenchyma into irregular nodules (Fig.3B). These nodules, which are interpreted as regenerative, may be well developed or absent. Some nodules might be yellow due to fatty degeneration. In most cases, the color of the cut surface of the liver is lighter (due to fibrosis) or dark brown (Fig.3C). In some cases, red spots (necrosis and hemorrhage) are observed in the hepatic parenchyma. The gallbladder is markedly distended, often with an edematous wall and a lumen filled with inspissated bile. Edematous polyps occur in approximately 30% of cases in the mucosa of the gallbladder (Fig.3D). In almost all cases of cattle intoxication with *Senecio* spp., edema of the mesentery (Fig.4A) and abomasal folds (Fig.4B) is observed. The edema has a translucent and gelatinous appearance and is typically marked. A large amount (5-30 liters) of a citrine or serous fluid can be found within the abdominal cavity (ascites) (Fig.4C),

primarily in adult cattle. Subcutaneous edema, mainly in the ventral portions of the mandible, neck, and brisket (dependent edema); hydrothorax (Fig.4D); hydropericardium; and portosystemic shunts are also observed, along with hemorrhages in the serosa of the abdominal viscera (Barros 2016).

Histologically, the hepatic lesions due to *Senecio* spp. poisoning in cattle are morphologically compatible with cirrhosis and consist of (1) hepatocyte loss, (2) hepatomegalocytosis, (3) proliferation of bile ducts, and (4) varying degrees of fibrosis (Fig.5A) (Driemeier et al. 1991, Barros et al. 1992). Hepatic fibrosis is typically of the dissecting type and causes disorganization in the normal architecture of the hepatic lobe. Frequently are observed groups of hepatocytes (regenerative nodules) often displaying vacuolar degeneration, and surrounded by a thin layer of connective tissue (Fig.5B). A disorganized proliferation of reticular fibers (reticulin) fibers dissects the parenchyma disrupting its normal collagen scaffold (Fig.5C). Occasionally, proliferated fibrous tissue obliterates centrilobular veins (veno-occlusive lesion) (Barros 2016). Veno-occlusive injury has been reported in cattle affected by aflatoxicosis (Pierezan et al. 2010, Pierezan et al. 2012) and in cases of *Senecio* spp. poisoning in humans (McLean 1970, Stalker & Hayes 2007). In some cases, hepatocellular necrosis and hemorrhage are apparent.

The encephalic alterations secondary to hepatic failure (hepatic encephalopathy) are characterized by varying degrees of vacuolization (*status spongiosus*), mainly at the junction between the gray matter and the subcortical white matter of the frontal, parietal and occipital telencephalon and the white matter of the cerebellar peduncles (Barros 2016) (Fig.5D). In more severe cases, vacuolization can also be observed in the thalamus, brain stem and spinal cord (Panziera et al. 2017).

Although the morphological lesions previously described are classical for *Senecio* spp. intoxication in cattle, in some cases, the pattern of hepatic lesions vary depending on the course of the disease. Such variation is related to the amount and distribution of fibrosis and the extents of megalocytes and biliary proliferation (Grecco et al. 2010, Panziera et al. 2017).

Spontaneous subacute cases of intoxication are uncommon; when they occur, they are characterized by the predominance of degenerative and necrotic lesions associated with a milder proliferation of ductal epithelium and fibrous connective tissue (Tokarnia & Döbereiner 1984, Panziera et al. 2017). It is extremely important to recognize the different patterns caused by the ingestion of PAs, as the occurrence of uncommonly observed gross lesions might hinder the initial diagnosis of intoxication (Panziera et al. 2017).

The determination of the serum activity of gamma-glutamyltransferase (GGT) represents the best biochemical diagnostic parameter to identify the poisoning of cattle with *Senecio* spp. (Lopes et al. 1994). GGT is an enzyme originating from the membranes of the canaliculi and bile ducts. An increase in its serum activity is exclusively related to intra- and extra-hepatic cholestasis and the proliferation of bile ducts. This enzyme is typically restricted to the smooth endoplasmic reticulum, where the mixed oxidase system is active. This system activates the pyrrolizidine alkaloids, causing hepatocyte damage and serum GGT release (Santos et al. 2008). However, hepatic function tests are unreliable in detecting subclinical and even clinical cases of intoxication (Panziera et al. 2017) since hepatic function can be normal during this stage (Barros et al. 2007). Thus, in an outbreak of intoxication by *Senecio* spp. in cattle, a liver biopsy is indicated for identifying cattle with hepatic lesions, with or without clinical signs, since hepatic lesions in this intoxication are diffuse and biopsy guidance is not required. The point of choice for the introduction of the biopsy needle is the 11th right intercostal space, approximately 20 cm below the dorsal line, at the intersection of an imaginary line between the external tuberosity of the ileum and the scapula and another line perpendicular to the 11th intercostal space. This site corresponds to the topographic position of the right lobe of the liver. Liver biopsy is a valuable, highly specific tool, and its application can either replace liver function tests or be applied concomitantly. Liver biopsy has almost no adverse effects

and can be used to obtain epidemiological data since it allows for the estimation of the true extent of an outbreak of intoxication with *Senecio* spp. (Barros et al. 2007).

CONTROL AND PROPHYLAXIS

Senecio spp. poisoning in cattle can cause irreversible chronic hepatotoxic disease; there is no specific or symptomatic treatment available that can allow the recovery of affected cattle (Riet-Correa & Méndez 2007). Thus, control and prevention methods are critical to avoid cattle intoxication with *Senecio* spp., and adequate management practices for areas invaded by the plant have been recommended. In Brazil, as in other parts of the world, biological and chemical methods are used to eliminate or reduce the development of the weed. Biological methods include the use of sheep and (less commonly) insects, and chemical methods consist of the application of various herbicides (Coombs et al. 1991, McEvoy et al. 1991, Olson & Lacey 1994, Jacobs & Sing 2009, Bandarra et al. 2012). In addition, it is recommended that an adequate supply of good quality pasture proportional to animal stocking be maintained, especially during critical periods, such as the winter and the period in which *Senecio* spp. have higher PA contents (Karam et al. 2004, Mendez & Riet-Correa 2007, Tokarnia et al. 2012).

Sheep grazing represents the most efficient method of biological control of *Senecio* spp. (Barros et al. 1987a, Driemeier et al. 1991, Barros et al. 1992, Olson & Lacey 1994, Soares et al. 2000, Jacobs & Sing 2009, Bandarra et al. 2012), as sheep will avidly consume *Senecio* spp. and thus prevent cattle intoxication. *Senecio* intoxication typically occurs in pastures where there are no sheep. Rates of 0.43 ovine/hectare (Soares et al. 2000) or 3.0 sheep/hectare (Bandarra et al. 2012) have been found effective for *Senecio* spp. control. It is estimated that cattle are 30-40 times more susceptible than are sheep and goats to the effects of PAs. The difference appears to be related to the ability of the smaller ruminants to detoxify PAs in the liver, likely a result of the diet consumed prior to domestication. In addition, sheep and goats are less selective in food intake and have thus developed greater resistance to toxins (Radostits et al. 2007, Santos et al. 2008). The resistance of sheep can also be attributed to the greater number of microorganisms in the rumen of sheep relative to cattle, allowing the more efficient inactivation of PAs by sheep (Karam et al. 2011). However, the use of sheep on pastures severely invaded by *Senecio* spp. for prolonged periods of time might lead to intoxication (Ilha et al. 2001, Grecco et al. 2011, Giaretta et al. 2014b).

The use of insects represents an alternative method for *Senecio* control (Coombs et al. 1991, McEvoy et al. 1991, Jacobs & Sing 2009, Karam et al. 2011). The effectiveness of this method was demonstrated in a control study of *S. jacobaea* in the United States after the introduction of three insect species: *Tyria jacobaeae* (Lepidoptera: Arctiidae), *Longitarsus jacobaeae* (Coleoptera: Chrysomelidae), and *Hylemya seneciella* (Diptera: Anthomiidae) (McEvoy et al. 1991). In Brazil, *Phaedon confinis* is potentially useful for the biological control of *S. brasiliensis* (Mendes et al. 2005).

To control the *Senecio* population, practices that cause the soil to become devoid of other vegetation should be avoided (Karam & Jarenkow 2011). Mowing can be performed before flowering, i.e., before the production and dispersal of seeds (Jacobs & Sing 2009, Karam et al. 2011). This practice should be repeated when the sprouts reach 10-15 cm in height to deplete the plant's nutritional reserves and cause its disappearance. Areas with sprouts can be grazed with sheep. This method has been successfully adopted by some farmers who reported clearing the field during the transition of *Senecio* spp. from the vegetative to the reproductive stage, shortly before flowering, and that this practice reduced plant size by approximately 90% (Karam et al. 2011)

Chemical control has been used for species that have vegetative propagation capacity; however, with *Senecio* spp., chemical control should be performed only as an auxiliary method within integrated management (Jacobs & Sing 2009). For *S. madagascariensis*, localized applications of low-residual post-emergent herbicides are recommended at the

stage when the plants exhibit five leaves; at this stage, the minimum dose is effective, and application costs can be minimized. The herbicide does not act on the seeds. Both mechanical and chemical control should be completed during the winter if climatic conditions do not anticipate flowering. *S. madagascariensis* goes through several blooming periods within one year, and mechanical control has proven inefficient (Karam et al. 2011). Formulations of amine, low volatile ester forms of 2,4-D or 2,4-D emulsions are effective when applied in a proportion equivalent of one kilogram of acid per 0.4 hectares (Jacobs & Sing 2009, Bandarra et al. 2012).

The practice of making hay or silage from areas invaded by *Senecio* spp. should be discouraged. The desiccation of the plant makes it more difficult for cattle to avoid it and can increase the plant's palatability (Karam et al. 2011).

Acknowledgments.- The authors thank the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) for supporting this study. One of the authors (CSLB) is funded by a fellowship from FUNDECT/CAPES.

REFERENCES

- Assumaidae A.A.M. & Mustapha N.M. 2012. Toxicity of signal grass (*Brachiaria decumbens*): a review article. J. Adv. Res. 2:18-39
- Bandarra P.M., Oliveira L.G., Dalto A.C., Boabaid F.M., Juffo G., Riet-Correa, F. Driemeier D. & Cruz C.E.F. 2012. Sheep production as a *Senecio* spp. control tool. Pesq. Vet. Bras. 32:1017-1022.
- Barros C.L.S., Metzdorf L.L. & Peixoto P.V. 1987a. Ocorrência de surtos de intoxicação por *Senecio* spp. (Compositae) em bovinos no Rio Grande do Sul. Pesq. Vet. Bras. 7(1):101-107.
- Barros C.S.L., Castilhos L.M., & Santos M.N. 1987b. Liver biopsy in ragwort poisoning. Vet. Rec. 121:382.
- 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. Human Toxicol. 34(3):241-246.
- Barros C.S.L., Castilhos L.M.L., Rissi D.R., Kommers G.D. & Rech R.R. 2007. Biópsia hepática no diagnóstico da intoxicação por *Senecio brasiliensis* (Asteraceae) em bovinos. Pesq. Vet. Bras. 27(1):53-60.
- Barros C.S.L. 2016. Tóxicos exógenos com ação sobre o fígado, p.249-261. In: Santos R.L. & Alessi A.C. (Eds), Patologia Veterinária, 2ª ed. Roca, São Paulo.
- Basile J.R., Diniz J.M.F., Okano W., Cirio S.M. & Leite L.C. 2005. Intoxicação por *Senecio* spp. (Compositae) em bovinos no Sul do Brasil. Acta Sci. Vet. 33(1):63-68.
- Brito M.F., Tokarnia C.H. & Döbereiner J. 2004. A toxidez de diversas lantanas para bovinos e ovinos no Brasil. Pesq. Vet. Bras. 24(3):153-159.
- Bull L.B. 1955. The histological evidence of liver damage from pyrrolizidine alkaloids: megalocytosis of the liver and inclusion bodies. Aust. Vet. J. 31:33-40.
- Cabrera A.L. 1957. El genero *Senecio* (Compositae) en Brasil, Paraguay y Uruguay. Arch. Jard. Bot. Rio de Janeiro. 15: 163-264.
- Coombs E.M., Bedell T.E. & McEvoy P.B. 1991. Tansy ragwort (*Senecio jacobaea*): importance, distribution and control in Oregon, p.419-428. In: James L.F., Evans J.O., Ralphs M.H. & Child R.D. (Eds), Noxious Range Weeds. Westview Press, San Francisco.
- 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. Pesq. Vet. Bras. 30(1):10-12.
- Driemeier D., Barros C.S.L. & Pilati C. 1991. Seneciose em bovinos. Hora Vet. 10:23-30.
- Driemeier D. & Barros C.S.L. 1992. Intoxicação experimental por *Senecio oxyphyllus* (Compositae) em bovinos. Pesq. Vet. Bras. 12(1/2):33-42.
- Giaretta P.R., Panziera W., Galiza G.J.A., Brum J.S., Bianchi R.M., Hammerschmitt M.E., Bazzi T. & Barros C.S.L. 2014a. Seneciosis in cattle associated with photosensitization. Pesq.

- Vet. Bras. 34(5):427-432.
- Giaretta P.R., Panziera W., Hammerschmitt M.E., Bianchi R.M., Galiza G.J.N., Wiethan I.S., Bazzi T. & Barros, C.S.L. 2014b. Clinical and pathological aspects of chronic *Senecio* spp. poisoning in sheep. *Pesq. Vet. Bras.* 34(10):967-973.
- Grecco F.B., Schild A.L., Soares M.P., Marcolongo-Pereira C., Estima-Silva P., Sallis E.S.V. 2010. Aspectos epidemiológicos e padrões de 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., Estima-Silva P., Marcolongo-Pereira C., Soares M.P., Collares G. & Schild A.L. 2011. Seneciose crônica em ovinos no sul do Rio Grande do Sul. *Pesq. Vet. Bras.* 31(4):326-330.
- Hirschmann G.S., Ferro E.A., Franco L., Recalde L. & Theoduloz C. 1987. Pyrrolizidine alkaloids from *Senecio brasiliensis* populations. *J. Natural Products.* 50(4):770-772.
- Ilha M.R., 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.
- Jacobs J. & Sing S. 2009. Ecology and management of tansy ragwort (*Senecio jacobaea* L.). NRCS Montana Technical Notes-Invasive Species-MT-24. 1-13.
- Johnson A.E., Molyneux R.J. & Merrill G.B. 1985. Chemistry of toxic range plants. Variation in pyrrolizidine alkaloid content of *Senecio*, *Amsinckia*, and *Crotalaria* species. *J. Agric. Food Chem.* 33(1):50-55.
- Karam F.S.C., Méndez M.C., Jarenkow J.A. & Riet-Correa F. 2002. Fenologia de quatro espécies tóxicas de *Senecio* (Asteraceae) na região Sul do Rio Grande do Sul. *Pesq. Vet. Bras.* 22(1):33-39.
- 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.
- Karam F.S.C. & Jarenkow J.A. 2011. Phenology of *Senecio* spp. and vegetation cover in the state of Rio Grande do Sul, Brazil, p.158-162. In: Riet-Correa F., Pfister J., Schild A.L. & Wierenga T. (Eds), *Poisoning by plants, mycotoxins and related toxins*. CAB International, Wallingford, UK.
- Karam F.C., Schild A.L. & Mello J.R.B. 2011. Intoxicação por *Senecio* spp. em bovinos no Rio Grande do Sul: condições ambientais favoráveis e medidas de controle. *Pesq. Vet. Bras.* 31(7):603-609.
- Kellerman T.S., Coetzer J.A.W., Naudé T.W. & Botha C.J. 2005. Hepatotoxicosis without photosensitivity, p.3-24. In: *Ibid.* (Eds), *Plant poisonings and Mycotoxicoses of Livestock in Southern Africa*. 2nd ed. University of Oxford, Oxford, UK.
- Kissmann K.G. & Groth D. 2000. *Senecio L.*, p.402-407. In: *Ibid.* (Eds), *Plantas Infestantes e Nocivas -Tomo II*. 2^a ed. Basf, São Paulo.
- Krebs H.C., Torsten C. & Habermehl G.G. 1996. Pyrrolizidine alkaloid composition in six Brazilian *Senecio* species. *Phytochemistry.* 43(6):1227-1229.
- Leal P.V., Pupin R.C., Lima S.C., Kelli G.A.M., Araújo M.A., Gomes D.C., Barros C.S.L. & Lemos R.A.A. 2017. Ingestion of the pods of *Enterolobium contortisiliquum* causes hepatogenous photosensitization in cattle. *Toxicon.* 131:6-10.
- Liddell J.R., Stermitz F.R. & Barros C.S.L. 1992. Pyrrolizidine alkaloids from *Senecio oxyphyllus*, a Brazilian poisonous plant. *Biochem Syst. Ecol.* 20(4):393.
- Lopes S.T.A., Fran L.C.R., Pilati C. & Luchese M. 1994. Perfil sorológico de equinos intoxicados experimentalmente por *Senecio brasiliensis* (Compositae). Parte I DHL, AST, FAZ e γ GT. *Cienc. Rural.* 24(1):91-95.
- Lorenzi H. 2008. *Plantas daninha do Brasil: terrestres, aquáticas, parasitas e tóxicas*, p.158. 4^a ed. Instituto Plantarum de Estudos da Flora, São Paulo.
- Lucena R.B., Rissi D.R., Maia L.A., Flores M.M., Dantas A.F.A., 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.
- Matos F.J.A., Lorenzi H., Santos L.F.L., Matos M.E.O., Silva M.G.V. & Sousa M.P. 2011. Plantas tóxicas: estudo de fitotoxicologia química de plantas brasileiras. Instituto Plantarum de Estudos da Flora, São Paulo. 256p.
- Matzenbacher N.I. & Schneider A.A. 2008. Nota sobre a presença de uma espécie adventícia de *Senecio* (Asteraceae) no Rio Grande do Sul, Brasil. *Revta Bras. Biociênc.* 6:111-115.
- McEvoy P., Cox C. & Coombs E. 1991. Successful biological control of ragwort, *Senecio jacobaea*, by introduced insects in Oregon. *Ecol. Appl.* 1(4):430-442.
- McKenzie R.A. 2012. Poisonous forbs (non-grass-like herbs), pp.249-255. In: *Ibid.* (Ed), Australia's Poisonous Plants, Fungi and Cyanobacteria. Csiro Publishing, Collingwood.
- McLean E.K. 1970. The toxic actions of pyrrolizidine (*senecio*) alkaloids. *Pharm. Rev.* 22:429-483.
- Mendes M.M., Leite M.L., Corrêa G.H. & Milléo J. 2005. Entomofauna associada a *Senecio brasiliensis* Less. (Asteraceae), e *Phaedon confinis* (Insecta; Coleoptera; Chrysomelidae) como possível agente controlador desta planta tóxica. *Ci. Agr. Eng.* 11(3):45-53.
- Méndez M.C., Riet-Correa F. & Schild A.L. 1987. Intoxicação por *Senecio* spp. (Compositae) em bovinos no Rio Grande do Sul. *Pesq.Vet. Bras.* 7(2):51-56.
- Méndez M.C., Riet-Correa F., Schild A.L. & Martz W. 1990. Intoxicação experimental por cinco espécies de *Senecio* em bovinos e aves. *Pesq. Vet. Bras.* 10(3/4):63-69.
- Méndez M.C. & Riet-Correa F. 1993. Intoxication by *Senecio tweediei* in cattle southern Brazil. *Vet. Hum. Toxicol.* 35(1):55.
- Molyneux R.J., Gardner D.L., Colegate S.M. & Edgar J.A. 2011. Pyrrolizidine alkaloid toxicity in livestock: a paradigm for human poisoning?. *Food Addit. Contam.* 28(3):293-307.
- Motidome M. & Ferreira P.C. 1966. Alcalóides do *Senecio brasiliensis* Less. *Revta Fac. Farmácia e Bioquímica USP* 4:38-44.
- Motta A.C., Rivero G.R., Schild A.L., Riet-Correa F., Méndez M.C. & Ferreira J.L. 2000. Fotossensibilização hepatógena em bovinos no Sul do Rio Grande do Sul. *Cienc. Rural* 30:143-149.
- Olson B.E. & Lacey J.R. 1994. Sheep: a method for controlling rangeland weeds. *Sheep Goat Res. J.* 105-112.
- Panziera W., Gonçalves M.A., Oliveira L.G.S., Lorenzetti M.P., Reis M., Hammerschmitt M.E., Pavarini S.P. & Driemeier D. 2017. Intoxicação por *Senecio brasiliensis* em bezerros: padrão e evolução de lesões hepáticas. *Pesq. Vet. Bras.* 37(7):8-16.
- Pavarini D.P., Pavarini S.P., Niehuesa M. & Lopesa N.P. 2012. Exogenous influences on plant secondary metabolite levels. *Anim. Feed Sci. Technol.* 176:5-16.
- 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 Sci. Vet.* 35(2):213-218.
- Pierezan F., Oliveira Filho J.C., Carmo P.M., Lucena R.B., Rissi D.R., Togni M. & Barros C.S.L. 2010. Surto de aflatoxicose em bezerros no Rio Grande do Sul. *Pesq. Vet. Bras.* 30(5):418-422.
- Pierezan F., Oliveira Filho J.C., Carmo P.M., Aires A.R., Souza T.M., Mallmann C.A. & Barros C.S.L. 2012. Intoxicação experimental por aflatoxina em bezerros. *Pesq. Vet. Bras.* 32(7):607-618.
- Prakash A.S., Pereira T.N., Reilly P.E.B. & Seawright A.A. 1999. Pyrrolizidine alkaloids in human diet. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* 443:53-67.
- Preliasco M., Gardner D., Moraes J., Gonzalez A.C., Uriarte G. & Rivero R. 2017. *Senecio grisebachii* Baker: Pyrrolizidine alkaloids and experimental poisoning in calves. *Toxicon.* 133:68-73.
- Radostits O.M., Gay C.C., Hinchcliff K.W. & Constable P.D. 2007. Diseases associated with toxins in plants, fungi, cyanobacteria, plant-associated bacteria, and venoms in ticks

- and vertebrate animals, p.1850-1920. In: Ibid. (Eds), Veterinary Medicine. 10th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia. 2156p.
- Raposo J.B., Méndez M.C., Riet-Correa F. & Andrade G.B. 1998. Experimental intoxication by *Myoporum laetum* in sheep. Vet. Human Toxicol. 40(3):132-135.
- Riet-Correa F. & Medeiros R.M.T. 2001. Intoxicações por plantas em ruminantes no Brasil e no Uruguai: importância econômica, controle e riscos para a saúde pública. Pesq. Vet. Bras. 21(1):38-42.
- Riet-Correa F. & Méndez M.C. 2007. Intoxicação por plantas e micotoxinas, p. 99-221. In: Riet-Correa F., Schild A.L., Lemos R.A.A. & Borges J.R. (Eds), Doenças de Ruminantes e Equídeos. Vol.2. 3^a ed. Pallotti, Santa Maria.
- Riet-Correa F., Haraguchi M., Dantas A.F., Burakovas R.G., Yokosuka A., Mimaki Y., Medeiros R.M.T. & Matos P.F. 2009. Sheep poisoning by *Panicum dichotomiflorum* in northeastern Brazil. Pesq. Vet. Bras. 29(1):94-98.
- Riet-Correa B., Castro M.B., Lemos, R.A.A., Riet-Correa G., Mustafa V. & Riet-Correa F. 2011. *Brachiaria* spp. poisoning of ruminants in Brazil. Pesq. Vet. Bras. 31: 3-7.
- 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.
- Roux J., Wiczorek A.M., Ramadan M.M. & Tran C.T. 2006. Resolving the native provenance of invasive fireweed (*Senecio madagascariensis* Poir.) in the Hawaiian Islands as inferred from phylogenetic analysis. Div. Distrib. 12:694-702.
- Sandini T.M., Berto M.S.U. & Spinosa H.S. 2013. *Senecio brasiliensis* e alcaloides pirrolizidínicos: toxicidade em animais e na saúde humana. Biotemas. 26(2):83-92.
- Santos J.C.A., Riet-Correa F., Simões S.V.D. & Barros C.S.L. 2008. Patogênese, sinais clínicos e patologia das doenças causadas por plantas hepatotóxicas em ruminantes e equinos no Brasil. Pesq. Vet. Bras. 28(1):1-14.
- Scott L.J., Congdon C. & Playford J. 1998. Molecular evidence that fireweed (*Senecio madagascariensis*, Asteraceae) is of South African origin. Plant Syst. Evol. 21.
- Seawright A.A., Kelly W.R., Hrdlicka J., McMahon P., Mattocks A.R. & Jukes R. 1991. Pyrrolizidine alkaloids in cattle due to *Senecio* species in Australia. Vet. Rec. 31:188-189.
- Silva C.M., Bolzan A.A. & Heinzmann B.M. 2006. Alcalóides pirrolizidínicos em espécies do gênero *senecio*. Quim. Nova. 29(5):1047-1053.
- Soares M.P., Riet-Correa F., Méndez M.C., Rosa F.G. & Carreira E.G. 2000. Controle biológico de *Senecio* spp. com pastoreio de ovinos. In: Anais da II Reunión Argentina de Patologia Veterinária, Facultad de Ciências Veterinárias, Universidad Nacional Del Nordeste, Corrientes, Argentina, p.79.
- Sperl W., Stuppner H., Gassner I., Judmaier W., Dietze O. & Vogel W. 1995. Reversible hepatic veno-occlusive disease in an infant after consumption of pyrrolizidine-containing herbal tea. Eur. J. Pediatr. 154(2):112-116.
- Stalker M.J. & Hayes M.A. 2007. Liver and biliary system, p.297-388. In: Maxie M.G. (Ed), Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals Vol.2. 5th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia.
- Stigger A.L., Estima-Silva P., Fiss L., Coelho A.C.B., Santos B.L., Gardner D.R., Marcolongo-Pereira C. & Schild A.L. 2014. *Senecio madagascariensis* Poir. (Asteraceae): uma nova causa de seneciose em bovinos no Sul do Rio Grande do Sul. Pesq. Vet. Bras. 34(9):851-855.
- Summers B.A., Cummings J.F. & De Lahunta A. 1995. Degenerative diseases of the central nervous system, p.208-214. In: Ibid. (Eds), Veterinary Neuropathology. Mosby, St Louis.
- Tokarnia C.H. & Döbereiner J. 1984. Intoxicação experimental por *Senecio brasiliensis* (Compositae) em bovinos. Pesq. Vet. Bras. 4(2):39-65.
- Tokarnia C.H., Gava A., Peixoto P.V., Stolf L., Consorte L.B. & Döbereiner J. 1990. Intoxicação experimental por *Senecio desiderabilis* (Compositae) em bovinos. Pesq. Vet. Bras.

- 10(1/2):35-42.
- Tokarnia C.H., Brito M.F., Barbosa J.D., Peixoto P.V. & Döbereiner J. 2012. *Senecio* spp., p.177-191. In: Ibid. (Eds), Plantas Tóxicas do Brasil para Animais de Produção, 2ª ed. Helianthus, Rio de Janeiro.
- 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.
- Tsutsumi M. 2011. Current and potential distribution of *Senecio madagascariensis* Poir (fireweed), an invasive alien plant in Japan. *Grassl Sci.* 57:150-157.
- Villalba J. & Fernández G. 2005. Otra flor amarilla peligrosa: *Senecio madagascariensis*. *Tambo* 150:46-48.

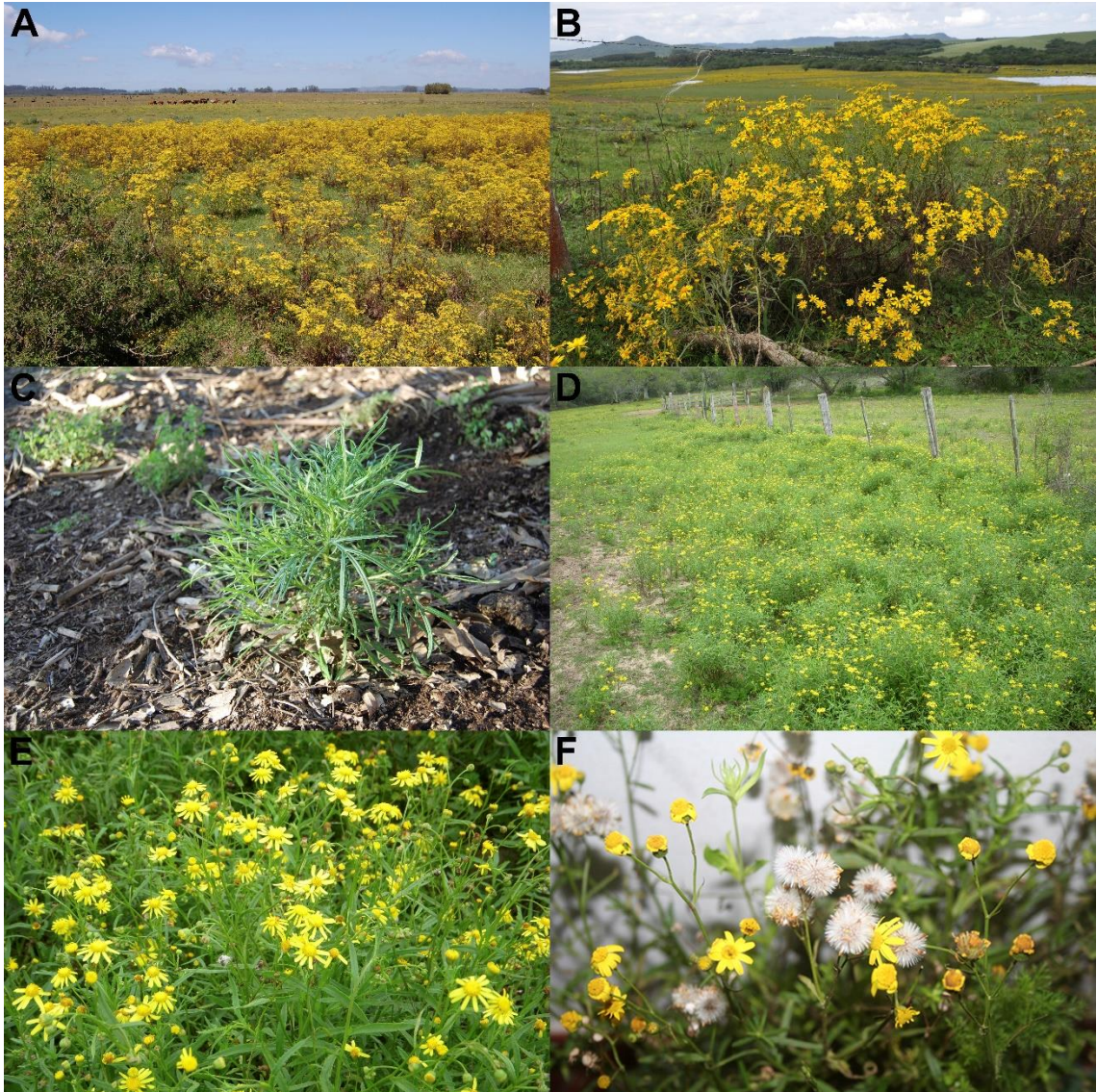


Fig 1. Characteristics of *Senecio brasiliensis* and *S. madagascariensis*. **A.** Pasture in the fall intensely invaded by blooming *S. brasiliensis*. **B.** Closer view of *S. brasiliensis* specimens. The petals of the flowers are characteristic yellow. **C.** A sprouting *S. brasiliensis* specimen during winter can be observed here. At this stage, the weed is more easily ingested by cattle. **D.** Pasture in the fall intensely invaded by blooming *S. madagascariensis*. Note that the plant is shorter than *S. brasiliensis*. **E.** Closer view of a flowering *S. madagascariensis* specimen. **F.** Both flowering and senescence (white heads) phases of *S. madagascariensis* can be observed here.

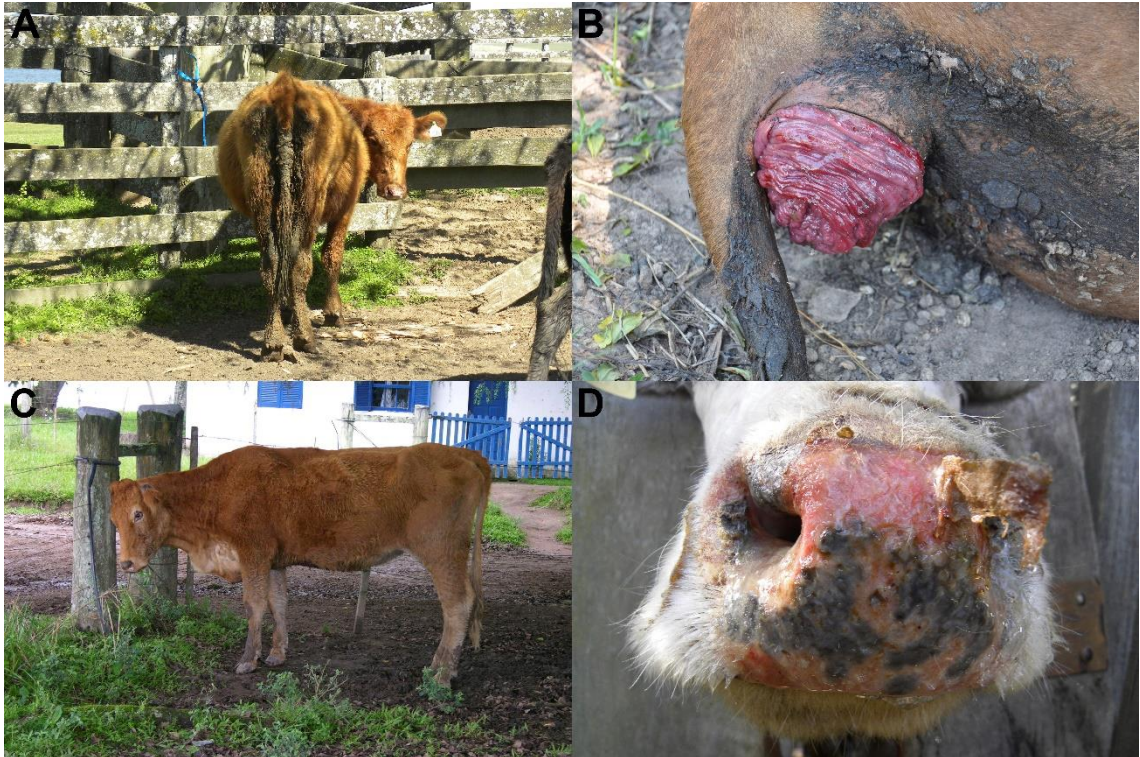


Fig 2. *Senecio* spp. poisoning in cattle. Clinical signs. **A.** Affected steer with markedly distended abdomen (ascites), rough hair coat and dry feces adhered to the tail and perineum (evidence of diarrhea). **B.** Affected steer with marked prolapse of rectum secondary to tenesmus. Dried stools adhered to the tail and perineum indicate diarrhea. **C.** Heifer with head pressing. This neurological sign is secondary to liver failure (hepatic encephalopathy). **D.** Cow with photodermatitis of the muzzle, secondary (hepatogenous) to liver compromise.

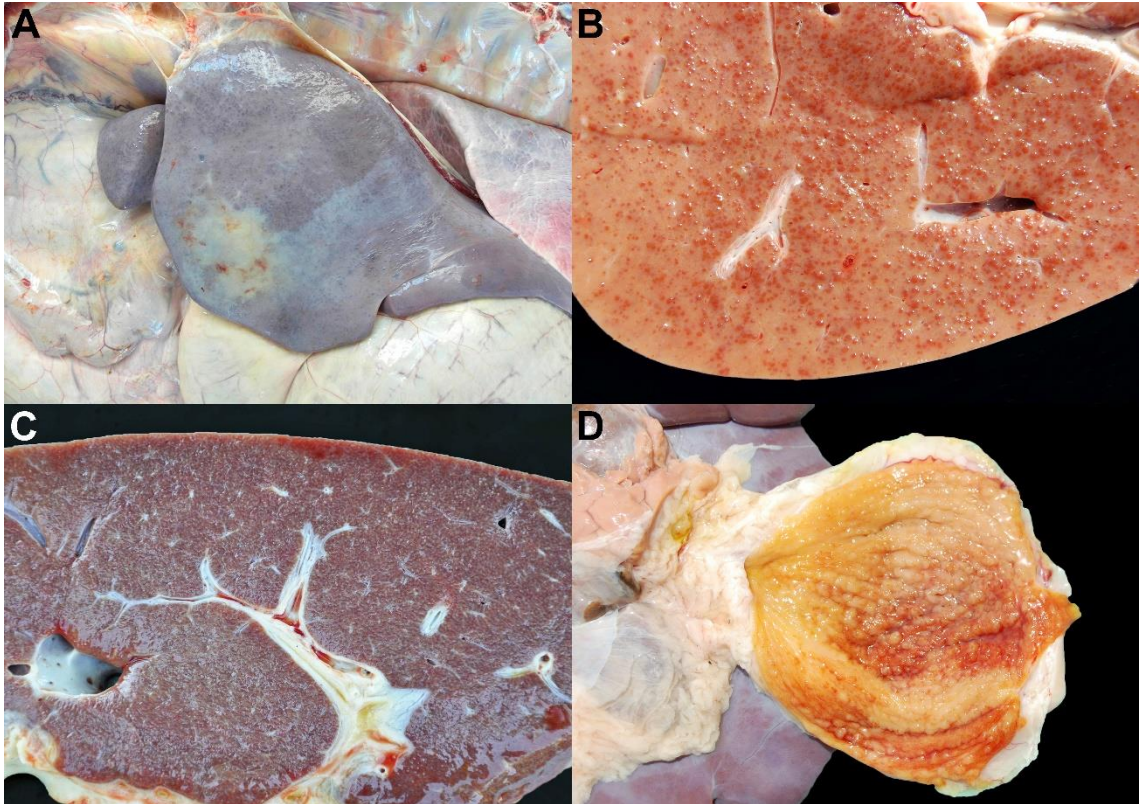


Fig 3. Poisoning by *Senecio* spp. in cattle. Necropsy findings. **A.** The hepatic capsule is thick, white slightly irregular. **B.** Hepatic cut surface showing numerous small brown nodules of regeneration amidst a white background (fibrosis). **C.** Hepatic cut surface showing another macroscopic pattern of liver injury caused by *Senecio* spp. In this case, there is a predominant brown parenchyma crisscrossed by a network of fine white strands (fibrosis). **D.** Gallbladder. Multiple edematous polyps are observed in the mucosa.

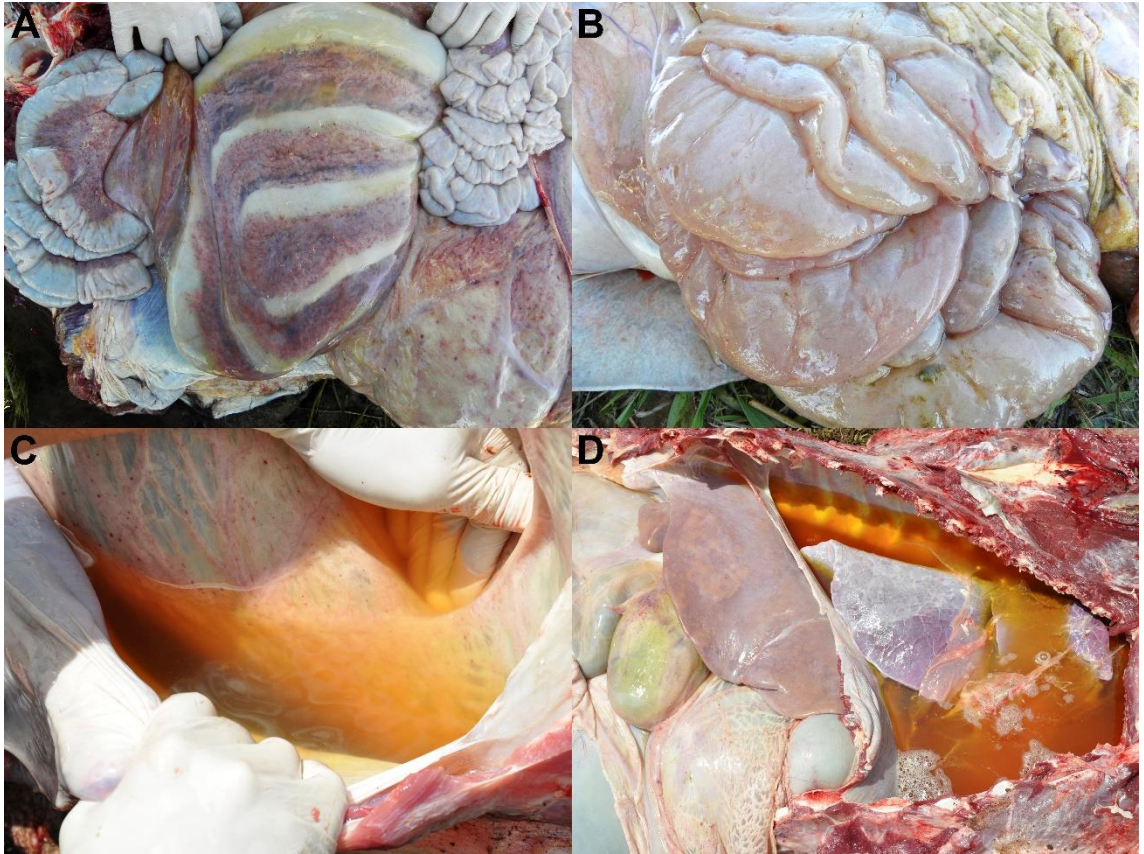


Fig 4. Poisoning by *Senecio* spp. in cattle. Necropsy findings. **A.** Marked edema of the mesentery. **B.** Translucent edema markedly distends the abomasal folds. **C.** Accumulation of citrine fluid in the abdominal cavity (ascites). **D.** Marked accumulation of citrine fluid in the thoracic cavity (hydrothorax). The white material floating in the liquid are fibrin flakes. Furthermore, the gallbladder in this image is markedly distended.

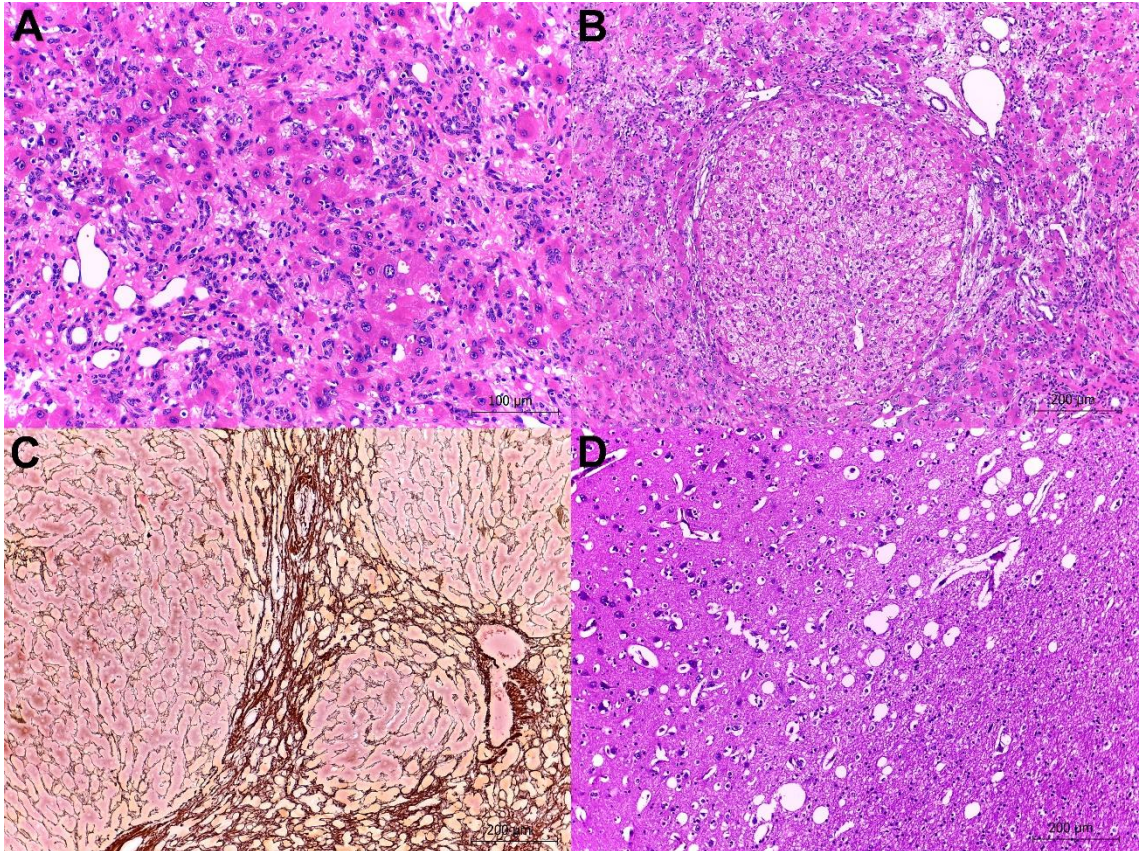


Fig 5. Histopathology of the liver and brain in *Senecio* spp. poisoning of cattle. **A.** Most of the liver parenchyma is replaced (hepatocellular loss) by fibrosis and marked bile duct hyperplasia. The remaining hepatocytes have large nuclei and abundant eosinophilic cytoplasm (megalocytosis). HE, obj.20x. **B.** Liver, groups of hepatocytes (regenerative nodules) with vacuolar degeneration are surrounded by a thin layer of connective tissue. HE, obj.10x. **C.** Liver, a disorganized proliferation of reticular fibers dissects the parenchyma disrupting its normal scaffold. Gordon and Sweet's silver stain. HE, obj.10x. **D.** Telencephalon. Vacuolation of the white matter is observed at the junction with the cortical grey matter. HE, obj.10x.

3. ARTIGO 2

Nesse item é apresentado o artigo intitulado:

Intoxicação por *Senecio brasiliensis* em bezerros: padrão e evolução de lesões hepáticas

Welden Panziera, Maiara A. Gonçalves, Luiz G.S. Oliveira, Marina P. Lorenzetti, Matheus Reis, Márcia E. Hammerschmitt, Saulo P. Pavarini e David Driemeier

(Artigo publicado na revista *Pesquisa Veterinária Brasileira* 37(7):8-16, 2017)

Pesq. Vet. Bras. 37(1):8-16, janeiro 2017

Intoxicação por *Senecio brasiliensis* em bezerros: padrão e evolução de lesões hepáticas¹

Welden Panziera², Maiara A. Gonçalves², Luiz G. S. Oliveira², Marina P. Lorenzetti², Matheus Reis², Márcia E. Hammerschmitt², Saulo P. Pavarini² e David Driemeier^{2*}

ABSTRACT.- Panziera W., Gonçalves M.A., Oliveira L.G.S., Lorenzetti M.P., Reis M., Hammerschmitt M.E., Pavarini S.P. & Driemeier D. 2017. [***Senecio brasiliensis* poisoning in calves: pattern and evolution of hepatic lesions.**] Intoxicação por *Senecio brasiliensis* em bezerros: padrão e evolução de lesões hepáticas. Pesquisa Veterinária Brasileira 37(7):8-16. Setor de Patologia Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Bento Gonçalves 9090, Porto Alegre, RS 91540-000, Brazil. E-mail: davetpat@ufrgs.br

Poisoning by *Senecio* spp. plants are an important cause of death in cattle in the State of Rio Grande do Sul, Brazil. It is estimated that over 50% of deaths caused by toxic plants are due to the ingestion of *Senecio* spp. The epidemiological, clinical and anatomopathological aspects of a spontaneous outbreak of *Senecio brasiliensis* in calves are described here. Characterization and evolution of liver lesions during the outbreak are also described. Two hundred and six 4-month-old female calves were weaned and placed in a 25-hectare pasture heavily infested by *S. brasiliensis* at of varying growth stages. The calves remained in this pasture for three months and were later transferred to another area where six calves aged 7-8-month-old developed clinical signs including unthriftiness, diarrhea, and subcutaneous dependent edema in the submandibular region. All these six affected calves died within 15 days from the onset of clinical signs and one of those was necropsied. Grossly the first of three patterns of hepatic lesions described in this report was observed and it was characterized by an enlarged liver, with round borders and an orange hue to the capsular and cut surfaces. Histologically there was marked diffuse vacuolar hepatocellular degeneration, bilestasis, hepatocellular megalocytosis, and mild bile duct proliferation and periportal fibrosis. Two months after the onset of the outbreak, in another visit to the farm, it was observed that an additional 28 calves got sick and 14 died. Affected calves observed in this second on-site visit were 9-10 month-old and their main clinical sign was photosensitization characterized by varying degrees of photophobia, tearing from the eyes, marked drooling, mucopurulent ocular discharge, increased nasal secretion, and ventral diphtheric glossitis. Two of the fourteen calves that died were necropsied and displayed the second pattern of hepatic lesions observed in the outbreak. Liver had smooth and whitish capsular surfaces and a moderate decrease in size. There was moderate irregularity to the cut surface of hepatic parenchyma and pale areas intercalated with red ones. Histologically there was marked periportal fibrosis, marked bile duct proliferation, hepatocellular megalocytosis, focal areas of hepatocellular necrosis, and hemorrhage and veno-occlusive changes. In this second on-site visit, GGT serum activity was determined in 15 affected calves and 13 of them had increased values (26-175 U/L). Seven months after the onset of the outbreak, a third visit was made to the farm when was learned that an additional 27 calves have been affected, 23 of which died within a period of 40 days. At the necropsy of three of these calves the third pattern of hepatic lesions were observed. The liver was decreased in size and markedly firm. The

¹ Recebido em 1 de junho de 2016

Aceito para publicação em 29 de agosto de 2016.

²Setor de Patologia Veterinária, Departamento de Patologia Clínica Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Av. Bento Gonçalves 9090, Porto Alegre, RS 91540-000, Brasil. *Autor para correspondência: davetpat@ufrgs.br

capsular surface was smooth and whitish and the capsular surface was diffusely tan. Histological lesions similar to those observed in the second pattern were seen in the liver of these three calves. A fourth on-site visit to the farm was made and a liver biopsy was performed in each of the 163 calves remaining in the herd and hepatic lesions characteristic of *Senecio* poisoning were observed in the liver biopsy of 103 of them. Affected calves were classified in groups according to the severity and morphologic aspects of the observed hepatic lesions. The diagnosis of *Senecio* poisoning in calves of this study was based on epidemiology, clinical and anatomopathological findings associated with the history of consumption of the plant, and on the chronological development of the lesions.

INDEX TERMS: Cattle diseases, hepatotoxic plants, Asteraceae, pyrrolizidine alkaloids, hepatic lesions pattern, hepatogenous photosensitization.

RESUMO.- Intoxicações por plantas do gênero *Senecio* representam uma importante causa de morte em bovinos no Rio Grande do Sul e estima-se que mais de 50% das mortes causadas por plantas tóxicas devem-se à intoxicação por *Senecio* spp. Nesse trabalho, são descritos os aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos de um surto de intoxicação natural por *Senecio brasiliensis* em bezerras e a caracterização e evolução das lesões hepáticas durante o surto. Um lote com 206 bovinos, fêmeas, sem raça definida, foi desmamado com aproximadamente quatro meses de idade e soltos em campo nativo com 25 hectares, contendo grande quantidade de *Senecio brasiliensis* em diferentes estágios. Os bovinos permaneceram nesse campo durante três meses e posteriormente foram transferidos para outra área. Na nova área, seis bezerras, com idades entre sete a oito meses, começaram a apresentar sinais clínicos de emagrecimento, fraqueza, diarreia e edema subcutâneo de declive na região submandibular. Os seis bovinos morreram em um período de 15 dias e um deles foi necropsiado. Macroscopicamente, foi visualizado o primeiro dos três padrões distintos de lesão hepática dos bovinos desse surto, que se caracterizava por um fígado aumentado de tamanho, com os bordos arredondados e com superfície capsular e de corte alaranjada. Histologicamente havia acentuada degeneração vacuolar hepatocelular difusa, bilestase, megalocitose e leve proliferação de ductos biliares e fibrose periportal. Dois meses após o início do surto, constatou-se que em um período de 20 dias adoeceram mais 28 bezerras e, dessas, 14 morreram. Os bovinos acometidos nessa segunda visita tinham idades entre nove a 10 meses. O principal sinal clínico observado foi fotossensibilização, e incluía graus variados de fotofobia, lacrimejamento, salivação excessiva, descarga ocular mucopurulenta, secreção nasal e glossite diftérica ventral. Das 14 bezerras mortas, realizou-se a necropsia de duas delas, sendo visualizado o segundo padrão de lesão hepática nesse surto (Padrão 2). Os fígados estavam com a superfície capsular lisa e esbranquiçada e moderadamente diminuídos de tamanho. Ao corte observou-se leve irregularidade do parênquima e áreas mais claras intercaladas com áreas avermelhadas. O aspecto histológico incluía acentuada fibrose periportal, marcada proliferação de ductos biliares, megalocitose, áreas multifocais de necrose de hepatócitos, hemorragia e lesões veno-oclusivas. A atividade sérica da GGT foi avaliada em 15 bovinos afetados nessa segunda visita à propriedade. Desses, 13 bezerras testadas apresentaram alterações nos valores, que variaram de 26-175 U/L. Em uma terceira visita à propriedade, sete meses após o início do surto, mais 27 bezerras adoeceram em um período de 40 dias e, dessas, 23 morreram, sendo três submetidas à necropsia. Evidenciou-se o terceiro padrão de lesão hepática. O fígado dos três bovinos estava diminuído de tamanho e acentuadamente firme. A superfície capsular era lisa e esbranquiçada, e a superfície de corte apresentava-se difusamente acastanhada. Lesões histológicas semelhantes ao segundo padrão foram também constatadas no fígado dessas três bezerras. Na quarta visita à propriedade, realizaram-se biópsias hepáticas nos 163 bovinos restantes do lote. Lesões hepáticas características da intoxicação estavam

presentes em 103 dos 163 bovinos submetidos à biópsia hepática. Os bovinos afetados foram classificados em grupos de acordo com a severidade e os aspectos morfológicos observados. O diagnóstico de intoxicação nos bovinos desse estudo baseou-se nos achados epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos, associados ao histórico do consumo da planta e evolução das lesões.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Doenças de bovinos, plantas hepatotóxicas, Asteraceae, alcaloides pirrolizidínicos, padrões de lesões hepáticas, fotossensibilização hepatogena.

INTRODUÇÃO

Intoxicações por plantas do gênero *Senecio* representam uma importante causa de morte em animais de produção, principalmente, em bovinos, com perdas econômicas na cadeia produtiva (Tokarnia et al. 2012a). Estima-se, que no Rio Grande do Sul, mais de 50% das mortes de bovinos causadas por plantas tóxicas devem-se à intoxicação por *Senecio* spp. (Riet-Correa & Medeiros 2001, Rissi et al. 2007, Lucena et al. 2010). Neste gênero da família Asteraceae, estão incluídas mais de 1.200 espécies, e no Brasil são conhecidas 67 delas, com distribuição geográfica na região Centro-Sul do país (Hind 1993, Tokarnia et al. 2012a). A principal espécie de *Senecio* associada com intoxicações em animais de produção é o *S. brasiliensis* (Riet-Correa & Méndez 2007, Tokarnia et al. 2012a). Além dessa espécie, observa-se um aumento no número de casos relacionados à intoxicação por *Senecio madagascariensis* (Cruz et al. 2010, Stigger et al. 2014).

A toxicidade das plantas do gênero *Senecio* deve-se à presença de alcaloides que pertencem ao grupo das pirrolizidinas, os quais são hepatotóxicos e produzem lesão crônica e irreversível, caracterizada pela inibição da mitose de hepatócitos (Radostits et al. 2007, Riet-Correa & Méndez 2007, Barros 2016, Tokarnia et al. 2012a). Sob condições naturais, a intoxicação por *Senecio* spp. acomete principalmente bovinos (Tokarnia et al. 2012a), mas podem ocorrer surtos esporádicos em equinos (Gava & Barros 1997), ovinos (Ilha et al. 2001, Giaretta et al. 2014b) e bubalinos (Corrêa et al. 2008). A intoxicação em bovinos é observada, geralmente, em animais acima dos 18 meses (Barros 2016), e a ocorrência da intoxicação natural em bezerros é incomum, embora seja comprovado experimentalmente que bovinos jovens são mais suscetíveis (Torres & Coelho 2008). Intoxicação por diversas espécies de *Senecio* tem sido bem documentada no Rio Grande do Sul e as descrições macroscópicas referem-se a fígados esbranquiçados e firmes cujos aspectos histológicos predominantes incluem megalocitose, proliferação de ductos biliares e fibrose difusa. Entretanto, esses padrões frequentes de lesões hepáticas podem variar (Grecco et al. 2010). Na literatura, os dados referentes aos aspectos macroscópicos e microscópicos das lesões hepáticas, associados as suas respectivas evoluções, são escassos. O objetivo deste trabalho é relatar um surto de intoxicação natural por *Senecio brasiliensis* em bezerros no Rio Grande do Sul e abordar os aspectos epidemiológicos e clínicos desta condição, além de caracterizar os padrões e a evolução das lesões hepáticas.

MATERIAL E MÉTODOS

Os dados epidemiológicos e clínicos foram obtidos durante quatro visitas à propriedade onde os casos ocorreram e por contato constante com o proprietário durante um ano. Amostras de sangue de 15 bovinos afetados foram coletadas para a realização de hemograma e avaliação na atividade das enzimas gama-glutamyltransferase (GGT), aspartatoaminotransferase (AST) e fosfatase alcalina (FA). Durante as visitas realizou-se a necropsia de seis bovinos (Bovinos 1-6). O Bovino 1 foi submetido à necropsia na primeira visita à propriedade, os Bovinos 2 e 3 na segunda visita e os Bovinos 4, 5 e 6 na terceira visita. Fragmentos de órgãos dos bovinos foram coletados, fixados em formol a 10%, processados rotineiramente para histologia e corados pela técnica de hematoxilina e eosina (HE). Na quarta visita à propriedade, biópsias hepáticas foram realizadas em 163 bovinos (método adaptado de Barros et al. 2007). Cortes selecionados de fígados foram

corados pela técnica de histoquímica de tricômico de Masson, para evidenciação de tecido conjuntivo fibroso. Amostras de milho foram coletadas para determinação de aflatoxinas. O método empregado para extração, clarificação e quantificação de aflatoxinas foi preconizado por Mallmann et al. (2000).

RESULTADOS

O surto ocorreu em uma propriedade rural no município de São Francisco de Paula (29° 26' 52" S, 50° 35' 2" W), Rio Grande do Sul, Brasil. Um lote com 206 bezerras, sem raça definida, nascidas nos meses de setembro e outubro de 2014, foi desmamado com, aproximadamente, quatro meses de idade e soltas em campo nativo com 25 hectares, contendo grandes quantidades de *Senecio brasiliensis* em diferentes estágios. Os bovinos permaneceram nesse campo durante três meses (janeiro a abril de 2015) e posteriormente foram levados para outra área, onde foram submetidos a um sistema de semi-confinamento, no qual se realizou suplementação com silagem de milho e ração formulada na propriedade contendo milho, ureia e casca de soja. Nessa nova área, inicialmente, seis bezerras (6/206), com idades entre sete a oito meses, começaram a apresentar sinais clínicos caracterizados por emagrecimento, fraqueza, pelos arrepiados, diarreia e edema na região submandibular. Os seis bovinos morreram em um período de 15 dias e um deles (Bovino 1) foi submetido à necropsia na primeira visita à propriedade. Macroscopicamente, observou-se leve icterícia e áreas de hemorragia no tecido subcutâneo (Fig. 1A). Nessa bezerra, foi visualizado o primeiro dos três padrões distintos de lesão hepática dos bovinos desse surto. Esse padrão inicial (Padrão 1) denotou um estágio subagudo da intoxicação e caracterizava-se por um fígado aumentado de tamanho, com os bordos arredondados e com superfície capsular alaranjada. A superfície de corte também era difusamente alaranjada e o parênquima possuía consistência friável (Fig. 1B). Histologicamente, havia acentuada degeneração vacuolar hepatocelular difusa, marcada bilestase, moderada megalocitose e proliferação de ductos biliares e leve fibrose periportal (Figs 1C e 1D).

Dois meses após o início do surto, realizou-se uma segunda visita à propriedade e constatou-se que em um período de 20 dias adoeceram mais 28 bezerras (28/200) e, dessas, 14 morreram (14/200). Os bovinos acometidos nessa visita tinham idades entre nove a 10 meses. O principal sinal clínico observado nessa ocasião, além dos citados previamente, foi a fotossensibilização. As bezerras afetadas por essa manifestação apresentavam graus variados de fotofobia, lacrimejamento, salivação excessiva (Fig. 2A), descarga ocular mucopurulenta, secreção nasal e glossite diftérica ventral (Fig. 2B). As lesões cutâneas eram eritematosas (lesões iniciais) e crostosas (lesões mais tardias), frequentemente visualizadas no plano nasal, dorso das orelhas, tetos e pele da região periocular e dorsal. Alguns desses bovinos apresentaram alterações do comportamento, sinais neurológicos e agressividade. Das 14 bezerras mortas, realizou-se a necropsia de duas delas (Bovinos 2 e 3), no qual foi possível distinguir o segundo padrão de lesão hepática nesse surto (Padrão 2). Os fígados de ambas as bezerras acometidas estavam com a superfície capsular lisa e esbranquiçada e moderadamente diminuídos de tamanho. Ao corte observou-se leve irregularidade do parênquima e áreas mais claras intercaladas com áreas avermelhadas (Fig. 2C). O parênquima estava acentuadamente firme. O aspecto histológico desse segundo padrão incluía acentuada fibrose periportal, marcada proliferação de ductos biliares e moderada megalocitose. Em algumas áreas a fibrose era intensa, dissecava os hepatócitos remanescentes e ocasionalmente unia os espaços porta (fibrose em ponte). Observaram-se áreas multifocais de moderada a acentuada necrose de hepatócitos e hemorragia e numerosas veias centrolobulares circundadas por abundante tecido conjuntivo fibroso (lesão veno-oclusiva) (Fig. 2D). O tecido fibroso foi corado fortemente em azul pela técnica de histoquímica de tricômico de Masson (Fig. 2E). Na pele dos bovinos com fotossensibilização, observou-se acentuada acantose irregular, hiperqueratose ortoceratótica e paraceratótica, e numerosas crostas sobre a epiderme,

constituídas por grande quantidade de detritos celulares e infiltrado inflamatório composto principalmente por neutrófilos íntegros e degenerados. Havia áreas multifocais de ulceração da epiderme e moderado infiltrado inflamatório constituído por neutrófilos, plasmócitos, linfócitos e macrófagos nessas áreas e circundando alguns anexos (Fig. 2F).

A atividade sérica da GGT foi avaliada em 15 bovinos afetados nessa segunda visita à propriedade. Desses, 13 bezerras testadas apresentaram alterações nos valores, que variaram de 26 – 175 U/L (valores de referência: 6,1 – 17,4 U/L [Tennant & Center 2008]). Dois bovinos afetados não apresentaram alteração na atividade dessa enzima. Os demais parâmetros hematológicos e sorológicos avaliados estavam dentro dos limites normais.

Em uma terceira visita à propriedade, sete meses após o início do surto, o proprietário relatou que em aproximadamente 40 dias, mais 27 bezerras adoeceram (27/186) e dessas, 23 morreram (23/186). Nessa fase do surto, os bovinos acometidos tinham aproximadamente um ano de idade e apresentaram sinais clínicos de emagrecimento, diarreia (sinais mais acentuados nessa etapa), pelos arrepiados (Fig. 3A), edema submandibular e graus leves de fotossensibilização. Das 23 bezerras mortas, três foram submetidas à necropsia (Bovinos 4, 5 e 6). Nessa terceira fase do surto, foram evidenciadas características macroscópicas e microscópicas mais crônicas da intoxicação, o que auxiliou a diferenciar o terceiro padrão de lesão hepática (Padrão 3). O fígado dos bovinos estava diminuído de tamanho e acentuadamente firme. A superfície capsular era lisa e esbranquiçada, e a superfície de corte apresentava-se difusamente acastanhada (Fig. 3B). Outras lesões macroscópicas observadas, e que também eram semelhantes nos bovinos necropsiados com o segundo padrão, incluíam: ascite, hidropericárdio, edema no mesentério, edema das dobras do abomaso e aumento de volume da vesícula biliar. Em todos os casos a bile estava viscosa e em um dos bovinos havia marcado edema na vesícula biliar, caracterizado por espessamento da parede e presença de numerosos pólipos edematosos na mucosa.

Lesões histológicas semelhantes ao Padrão 2 foram visualizadas no Padrão 3, entretanto, nódulos de regeneração foram melhor evidenciados no terceiro padrão (Fig. 3C) e a megalocitose era mais pronunciada (Fig. 3D). Lesões veno-oclusivas também foram observadas, e o tecido fibroso proliferado no parênquima hepático se destacou em azul na técnica de tricrômico de Masson (Fig. 3E). Não foram observadas lesões graves de necrose e hemorragia. No encéfalo dos bovinos, observou-se acentuada vacuolização (*status spongiosus*) principalmente na junção entre a substância cinzenta e a substância branca subcortical do telencéfalo frontal (Fig. 3F), parietal e occipital, e substância branca dos pedúnculos cerebelares. Em um dos casos havia também intensa vacuolização no tálamo, tronco encefálico e medula espinhal.

Na quarta e última visita à propriedade, realizou-se biópsias hepáticas nos 163 bovinos restantes do lote, que inicialmente era de 206. A realização das biópsias coincidiu com um ano após o início do surto e os bovinos tinham aproximadamente 19 meses de idade. Lesões hepáticas características da intoxicação estavam presentes em 103 (63,2%) dos 163 bovinos submetidos à biópsia hepática. Os bovinos afetados foram classificados em grupos de acordo com a severidade e os aspectos morfológicos observados. Os bovinos classificados com lesões leves (80/163 [49,1%]) apresentavam megalocitose como único achado ou associada à discreta fibrose periportal e proliferação de ductos biliares (Fig. 4A). Os bovinos moderadamente afetados (8/163[4,9%]) demonstraram graus mais acentuados de megalocitose, proliferação de ductos biliares e fibrose periportal (Fig. 4B). Já os bovinos considerados severamente afetados (15/163 [9,2%]) possuíam acentuada megalocitose associada à marcada proliferação de ductos biliares e fibrose difusa, que ocupava extensas áreas do parênquima, dissecava os hepatócitos remanescentes, unia os espaços portas e por vezes formava nódulos de regeneração (Figs 4C e 4D).

Amostras de milho, coletadas para determinação de aflatoxinas, resultaram em limites abaixo da quantificação.

DISCUSSÃO

O diagnóstico de intoxicação por *Senecio brasiliensis* nos bezerros desse estudo baseou-se nos achados epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos, associados ao histórico do consumo da planta.

Dados na literatura demonstram a alta prevalência de casos de intoxicação por plantas do gênero *Senecio* em bovinos no Rio Grande do Sul (Riet-Correa & Medeiros 2001, Pedroso et al. 2007, Rissi et al. 2007, Grecco et al. 2010, Lucena et al. 2010). O maior risco de ingestão de *Senecio* spp. ocorre pelo pastejo direto em épocas de escassez de forragem, uma vez que a planta é pouco palatável e consumida pelos bovinos somente sob determinadas condições. Estima-se que a planta seja ingerida em maior quantidade durante os meses de maio a agosto, período em que as diferentes espécies estão em brotação, com maior concentração de alcaloides e a disponibilidade de forragem é escassa nos campos nativos do Rio Grande do Sul (Riet-Correa & Méndez 2007, Tokarnia et al. 2012a). A superlotação de bovinos e a grande quantidade de *Senecio* spp. favorecem a ingestão e, se as plantas novas estão estreitamente associadas as forrageiras, o perigo do consumo pelos bovinos é ainda maior (Karam et al. 2011). À semelhança do que é descrito, a baixa disponibilidade de pastagem, somada a um aumento na lotação e à grande quantidade de exemplares de *S. brasiliensis* em diferentes estágios, são fatores que demonstram forte associação com o surto de intoxicação nos bovinos aqui descritos. Entretanto, diferentemente do que é reportado, a ingestão da planta pelos bovinos nesse surto, provavelmente iniciou em janeiro e estendeu-se à início de abril. Apesar da maior frequência da ingestão ser nos meses de maio a agosto, se as condições ambientais são favoráveis à planta, o seu desenvolvimento pode ocorrer em qualquer época do ano e conseqüentemente, a ingestão e a intoxicação em diferentes períodos. No Rio Grande do Sul, observa-se que sempre há espécies de *Senecio* em estágio vegetativo, o que indica constante disponibilidade aos animais. Assim, as mortes dos bovinos podem ocorrer durante o ano todo (Karam et al. 2002, Karam et al. 2004, Riet-Correa & Méndez 2007).

Intoxicação espontânea por *Senecio* spp. em bovinos é, em geral, observada em animais adultos e em pastoreio a campo (Karam et al. 2004, Barros et al. 2007, Rissi et al. 2007, Riet-Correa & Méndez 2007, Grecco et al. 2010, Lucena et al. 2010). Diferentemente dos dados da literatura, no presente surto a doença ocorreu em bovinos jovens, caracterizando uma apresentação pouco frequente da doença. A ocorrência de intoxicação natural em bezerros é incomum e há escassos relatos (Basile et al. 2005, Barros et al. 2007, Hammerschmitt et al. 2014), embora seja comprovado experimentalmente que bovinos jovens são mais suscetíveis (Torres & Coelho 2008). Além disso, intoxicações espontâneas por *Senecio* spp. em bezerros, quando descritas, geralmente ocorrem como casos isolados (Grecco et al. 2010, Hammerschmitt et al. 2014) e não em forma de surto. Na literatura brasileira há escassas descrições de surtos de intoxicação por espécies de *Senecio* em bezerros, e os casos abordados foram associados com a ingestão de feno misturado com a planta (Basile et al. 2005, Barros et al. 2007) e não em bezerros à campo, como visualizados nesse trabalho. Além disso, nesse estudo houve um acompanhamento da evolução da intoxicação.

Fotossensibilização foi umas das principais alterações clínicas observadas nos bezerros desse surto. Essa manifestação representa um achado clínico pouco frequente relacionado à intoxicação por *Senecio* spp. na espécie bovina (Riet-Correa & Méndez 2007, Barros 2016, Tokarnia et al. 2012b), diferentemente de ovinos (Ilha et al. 2001, Grecco et al. 2011, Giaretta et al. 2014b) e equinos (Pilati & Barros 2007). Entretanto, esse sinal clínico já foi descrito em surtos de evolução clínica mais prolongada (entre 30-60 dias) (Motta et al. 2000, Guagnini 2006, Tokarnia et al. 2012b, Giaretta et al. 2014a), sendo, nesses casos, um dos principais sinais, semelhante ao que foi observado nas bezerras desse trabalho. Clinicamente, as lesões de fotossensibilização nos bezerros do presente surto foram visualizadas principalmente no plano nasal, dorso da língua, orelhas, tetos e

pele da região periocular e dorsal, e constituem as regiões mais frequentemente acometidas (Guagnini 2006, Tokarnia et al. 2012b, Giaretta et al. 2014a).

Testes de função hepática demonstraram alterações no nível sérico de atividade da gamaglutamiltransferase (GGT) em 13 dos 15 bovinos doentes testados. A determinação da atividade sérica da GGT representa o melhor parâmetro de diagnóstico bioquímico de intoxicação por *Senecio* spp. em bovinos (Barros et al. 2007, Santos et al. 2008, Giaretta et al. 2014a). Entretanto, testes de função hepática são geralmente pouco confiáveis para detectar casos subclínicos da intoxicação, pois a função hepática é normal nessa fase (Barros et al. 2007). Nesse surto, dois bovinos doentes e com lesões graves, confirmadas posteriormente pela biópsia hepática, não demonstraram alterações nos níveis séricos da GGT, sugerindo, portanto, que não apenas casos subclínicos, mas que casos clínicos podem também não apresentar alteração nos níveis dessa enzima. Com isso, em um surto de intoxicação por *Senecio* spp. em bovinos, o uso da biópsia hepática pode ser indicado para identificar bovinos com lesões hepáticas, com ou sem sinais clínicos. Essa é uma importante ferramenta de diagnóstico nos casos em que há suspeita de intoxicação por alcaloides pirrolizidínicos e sua aplicação pode substituir testes de função hepática ou ser aplicada concomitantemente (Barros et al. 2007, Santos et al. 2008, Karam et al. 2011).

Macroscopicamente e microscopicamente o padrão das lesões hepáticas dos bovinos intoxicados por *Senecio* spp. pode variar (Grecco et al. 2010). Essa diferença foi observada nesse surto, no qual foi possível distinguir três aspectos macroscópicos e microscópicos de lesões. No primeiro padrão, visualizado nos primeiros bezerros que adoecerem, houve um predomínio de lesões degenerativas e necróticas, associada à discreta proliferação do epitélio ductal e de tecido conjuntivo fibroso. Esse aspecto de lesão não é comumente observado em bovinos intoxicados naturalmente por espécies de *Senecio*. De forma experimental, esse tipo de alteração com predomínio de degeneração gordurosa foi observado em bovinos com intoxicação subaguda pela planta (Tokarnia & Döbereiner 1984), conferindo, portanto, com as lesões observadas nos primeiros bovinos desse surto.

De maneira geral, as alterações visualizadas no segundo e terceiro padrão de lesões hepáticas dos bovinos desse trabalho foram semelhantes, e corroboram com os dados da literatura (Tokarnia & Döbereiner 1984, Grecco et al. 2010, Lucena et al. 2010). Apesar da fibrose ser intensa em ambas as apresentações, algumas diferenças microscópicas podem ser destacadas. Dentre elas, as áreas de necrose e hemorragia no parênquima hepático presentes no segundo padrão e a acentuada megalocitose e a formação de nódulos regenerativos visualizados no terceiro padrão. Essas alterações constituem evidências importantes que auxiliam na diferenciação do estágio evolutivo da intoxicação (Grecco et al. 2010). Outro achado histológico importante observado nos padrões 2 e 3 foram as lesões veno-oclusivas. Essa alteração consiste na obliteração de veias intra-hepáticas associada à lesão do endotélio dos sinusóides, acúmulo de eritrócitos e fibrina no espaço subintimal (de Disse), e subsequente fibrose subendotelial (Stalker & Hayes 2007). Esse padrão de fibrose da veia centrolobular pode contribuir para o desenvolvimento de hipertensão portal e ser, pelo menos parcialmente, responsável pela ascite observada em algumas bezerras desse trabalho. Lesão veno-oclusiva tem sido relatada em bovinos afetados por aflatoxicose, seneciose e em seres humanos após quimioterapia, radioterapia e transplante de medula óssea (Stalker & Hayes 2007).

Deve-se incluir no diagnóstico diferencial de intoxicação por *Senecio* spp. em bovinos outras plantas que causam lesões hepáticas, principalmente, aquelas que contêm pirrolizidinas como princípio tóxico (Tokarnia et al. 2012a). Aflatoxicose também deve ser considerada um importante diagnóstico diferencial, principalmente, em bovinos jovens, pois as lesões hepáticas dessa condição podem assemelhar-se à intoxicação por *Senecio* spp. (Pierezan et al. 2010, Pierezan et al. 2012). Aspectos semelhantes foram observados nesse surto, no qual as alterações hepáticas apresentavam similaridade com lesões de aflatoxicose. A exclusão desse diagnóstico diferencial no presente trabalho baseou-se na ausência de aflatoxina na ração dos bovinos e o histórico do consumo de *S. brasiliensis*.

Além disso, surtos de aflatoxicose são raros e os bovinos são relativamente resistentes a essa condição (Pierezan et al. 2010, Pierezan et al. 2012, Tokarnia et al. 2012a). Com isso, a avaliação epidemiológica e os achados anatomopatológicos são importantes para o diagnóstico preciso dessa toxicose. Além disso, é de extrema importância o reconhecimento dos diferentes padrões provocados pela ingestão de alcaloides pirrolizidínicos, pois lesões macroscópicas pouco frequentes podem dificultar o diagnóstico inicial da intoxicação.

REFERÊNCIAS

- Barros C.S.L., Castilhos L.M.L., Rissi D.R., Kommers G.D. & Rech R.R. 2007. Biópsia hepática no diagnóstico da intoxicação por *Senecio brasiliensis* (Asteraceae) em bovinos. *Pesq. Vet. Bras.* 27(1): 53-60.
- Barros, C.S.L. 2016. Fígado, vias biliares e pâncreas exócrino, p. 181-265. In: Santos R.L. & Alessi A.C. (Eds), *Patologia Veterinária*. 2ª 41d. Roca, Rio de Janeiro. 842p.
- Basile J.R., Diniz J.M.F., Okano W., Cirio S.M. & Leite L.C. 2005. Intoxicação por *Senecio* spp. (Compositae) em bovinos no Sul do Brasil. *Acta Sci. Vet.* 33(1):63-68.
- Corrêa A.M.R., Bezerra P.S.J., 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.
- 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. *Pesq. Vet. Bras.* 30(1):10-12.
- Gava A. & Barros C.S.L. 1997. *Senecio* spp. Poisoning in horses in southern Brazil. *Pesq. Vet. Bras.* 17(1):36-40.
- Giaretta P.R., Panziera W., Galiza G.J.A., Brum J.S., Bianchi R.M., Hammerschmitt M.E., Bazzi T. & Barros C.S.L. 2014a. Seneciosis in cattle associated with photosensitization. *Pesq. Vet. Bras.* 34(5):427-432.
- Giaretta P.R., Panziera W., Hammerschmitt M.E., Bianchi R.M., Galiza G.J.N., Wiethan I.S., Bazzi T. & Barros C.S.L. 2014b. Clinical and pathological aspects of chronic *Senecio* spp. poisoning in sheep. *Pesq. Vet. Bras.* 34(10):967-973.
- Grecco F.B., Schild A.L., Soares M.P., Marcolongo-Pereira C., Estima-Silva P. & Sallis E.S.V. 2010. Aspectos epidemiológicos e padrões de 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., Estima-Silva P., Marcolongo-Pereira C., Soares M.P., Collares G. & Schild A.L. 2011. Seneciose crônica em ovinos no Sul do Rio Grande do Sul. *Pesq. Vet. Bras.* 31(4):326-330.
- Guagnini F.S., Colodel E.M., Pescador C.A., Correa A.M.R., Rozza D.B. & Driemeier D. 2006. Fotossensibilização por *Senecio* sp. (Asteraceae) em bovinos no Rio Grande do Sul. I Encontro Nacional de Diagnóstico Veterinário (Endivet), 27-31 mar. (CD).
- Hammerschmitt M.E., Giaretta P.R., Tessele B., Panziera W., Martins T.B., Vielmo A., Leon R.M. & Barros, C.S.L. 2014. Apresentação clínico-patológica atípica de intoxicação por *Senecio* spp. em um bezerro. VIII Encontro Nacional de Diagnóstico Veterinário (Endivet) e II Encontro Internacional de Sanidade de Animais de Produção (Enisap), Cuiabá, MT. Disponível em: <https://www2.ufrb.edu.br/apa/documentos/category/7-intoxicacoes?download=72:6715>.
- Hind D.J.N. 1993. A Checklist of the Brazilian Senecioneae (Compositae). *Kew Bull.* 48:279-295.
- Ilha M.R., 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.
- Karam F.S.C., Méndez M.C., Jarenkow J.A. & Riet-Correa F. 2002. Fenologia de quatro espécies tóxicas de *Senecio* (Asteraceae) na região Sul do Rio Grande do Sul. *Pesq. Vet. Bras.* 22(1):33-39.

- 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, Brasil. *Pesq. Vet. Bras.* 24(4):191-198.
- Karam F.C., Schild A.L. & Mello J.R.B. 2011. Intoxicação por *Senecio* spp. em bovinos no Rio Grande do Sul: condições ambientais favoráveis e medidas de controle. *Pesq. Vet. Bras.* 31(7):603-609.
- Lucena R.B., Rissi D.R., Maia L.A., Flores M.M., Dantas A.F.A., 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.
- Mallmann C.A., Santurio J.M., Almeida C.A., Fontana F., Mostardeiro C.P. & Stefanon E.C. Automation of the analytical procedure for the simultaneous determination of aflatoxins AFB1, AFB2, AFG1 and AFG2. X International Iupac Symposium on Mycotoxins and Phycotoxins. Guarujá, São Paulo, 2000. P.35.
- Motta A.C., Rivero G.R., Schild A.L., Riet-Correa F., Méndez M.C. & Ferreira J.L. 2000. Fotossensibilização hepatógena em bovinos no Sul do Rio Grande do Sul. *Ciênc. Rural.* 30:143-149.
- 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 Sci. Vet.* 35(2):213-218.
- Pierezan F., Oliveira Filho J.C., Carmo P.M., Lucena R.B., Rissi D.R., Togni M. & Barros C.S.L. 2010. Surto de aflatoxicose em bezerros no Rio Grande do Sul. *Pesq. Vet. Bras.* 30(5):418-422.
- Pierezan F., Oliveira Filho J.C., Carmo P.M., Aires A.R., Souza T.M., Mallmann C.A. & Barros C.S.L. 2012. Intoxicação experimental por aflatoxina em bezerros. *Pesq. Vet. Bras.* 32(7):607-618.
- Pilati C. & Barros C.S.L. 2007. Intoxicação experimental por *Senecio brasiliensis* (Asteraceae) em equinos. *Pesq. Vet. Bras.* 27(7):287-296.
- Radostits O.M., Gay C.C., Hinchcliff K.W. & Constable P.D. 2007. Diseases associated with toxins in plants, fungi, cyanobacteria, plant-associated bacteria, and venoms in ticks and vertebrate animals, p.1850-1920. In: *Ibid* (Eds.), *Veterinary Medicine*. 10th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia. 2156p.
- Riet-Correa F. & Medeiros R.M.T. Intoxicações por plantas em ruminantes no Brasil e no Uruguai: importância econômica, controle e riscos para a saúde pública. 2001. *Pesq. Vet. Bras.* 21(1):38.
- Riet-Correa F. & Méndez M.C. 2007. Intoxicação por plantas e micotoxinas, p.99-221. In: Riet-Correa F., Schild A.L., Lemos R.A.A. & Borges J.R. (Eds), *Doenças de Ruminantes e Equídeos*. Vol.2. 3^a ed. Pallotti, Santa Maria. 694p.
- 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.
- Santos J.C.A., Riet-Correa F., Simões S.V.D. & Barros C.S.L. 2008. Patogênese, sinais clínicos e patologia das doenças causadas por plantas hepatotóxicas em ruminantes e equinos no Brasil. *Pesq. Vet. Bras.* 28(1):1-14.
- Stalker M.J. & Hayes M.A. 2007. Liver and biliary system, p.297-388. In: Maxie M.G. (Ed.), *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals*. Vol.2. 5th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia.
- Stigger A.L., Estima-Silva P., Fiss L., Coelho A.C.B., Santos B.L., Gardner D.R., Marcolongo-Pereira C. & Schild A.L. 2014. *Senecio madagascariensis* Poir. (Asteraceae): uma nova causa de seneciose em bovinos no Sul do Rio Grande do Sul. *Pesq. Vet. Bras.* 34(9):851-855.

- Tennant B.C. & Center S.A. 2008. Hepatic function, p.379-412. In: Kaneco J.J., Harvey J.W. & Bruss M.L. (Eds), *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 6th ed. Academic Press/Elsevier, Philadelphia. 916p.
- Tokarnia C.H. & Döbereiner J. 1984. Intoxicação experimental por *Senecio brasiliensis* (Compositae) em bovinos. *Pesq. Vet. Bras.* 4(2):39-65.
- Tokarnia C.H., Brito M.F., Barbosa J.D., Peixoto P.V. & Döbereiner J. 2012^a. *Senecio* spp., p.177-191. In: *Ibid.* (Eds), *Plantas Tóxicas do Brasil para Animais de Produção*. 2^a 43d. Editora Helianthus, Rio de Janeiro. 566p.
- Tokarnia C.H., Brito M.F., Barbosa J.D., Peixoto P.V. & Döbereiner J. 2012^b. Plantas/micotoxinas fotossensibilizantes, p.305-348. In: *Ibid.* (Eds), *Plantas Tóxicas do Brasil para Animais de Produção*. 2^a 43d. Editora Helianthus, Rio de Janeiro. 566p.
- 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.

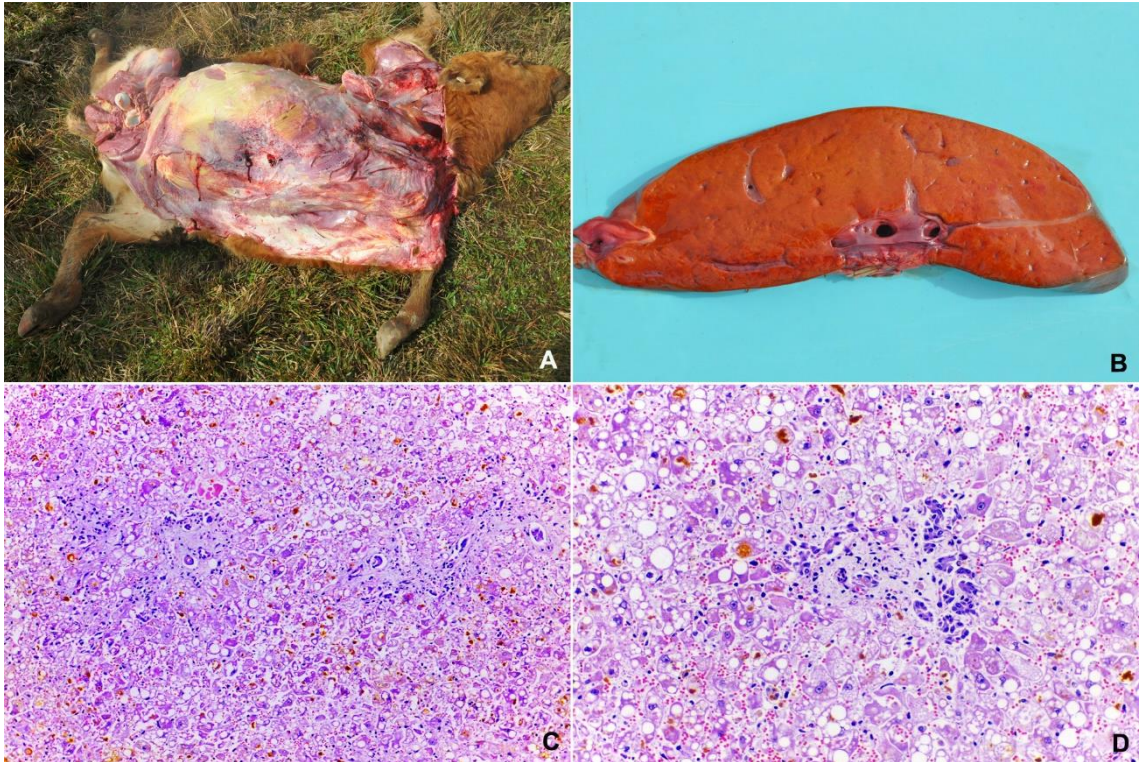


Fig.1. **(A)**. Bezerra intoxicada por *Senecio brasiliensis* submetida à necropsia no início do surto. Observe a leve icterícia e áreas de hemorragia no tecido subcutâneo. **(B)**. Superfície de corte do fígado do bovino da figura A. Esse representou o primeiro padrão de lesão hepática observado nesse surto (Padrão 1). Note que o parênquima hepático está difusamente alaranjado. **(C)**. Aspecto histológico do fígado com o Padrão 1. Observa-se acentuada degeneração vacuolar difusa de hepatócitos e marcada bilestase. Note que nesse padrão a proliferação do epitélio ductal e de tecido conjuntivo fibroso são leves. HE, obj.10x. **(D)**. Maior aumento da Figura 1C, demonstrando os numerosos vacúolos de diferentes tamanhos no interior do citoplasma de hepatócitos, que por vezes deslocam o núcleo. Há ainda acentuada bilestase. No centro dessa imagem há um espaço porta com leve fibrose e proliferação de ductos biliares. HE, obj.20x.

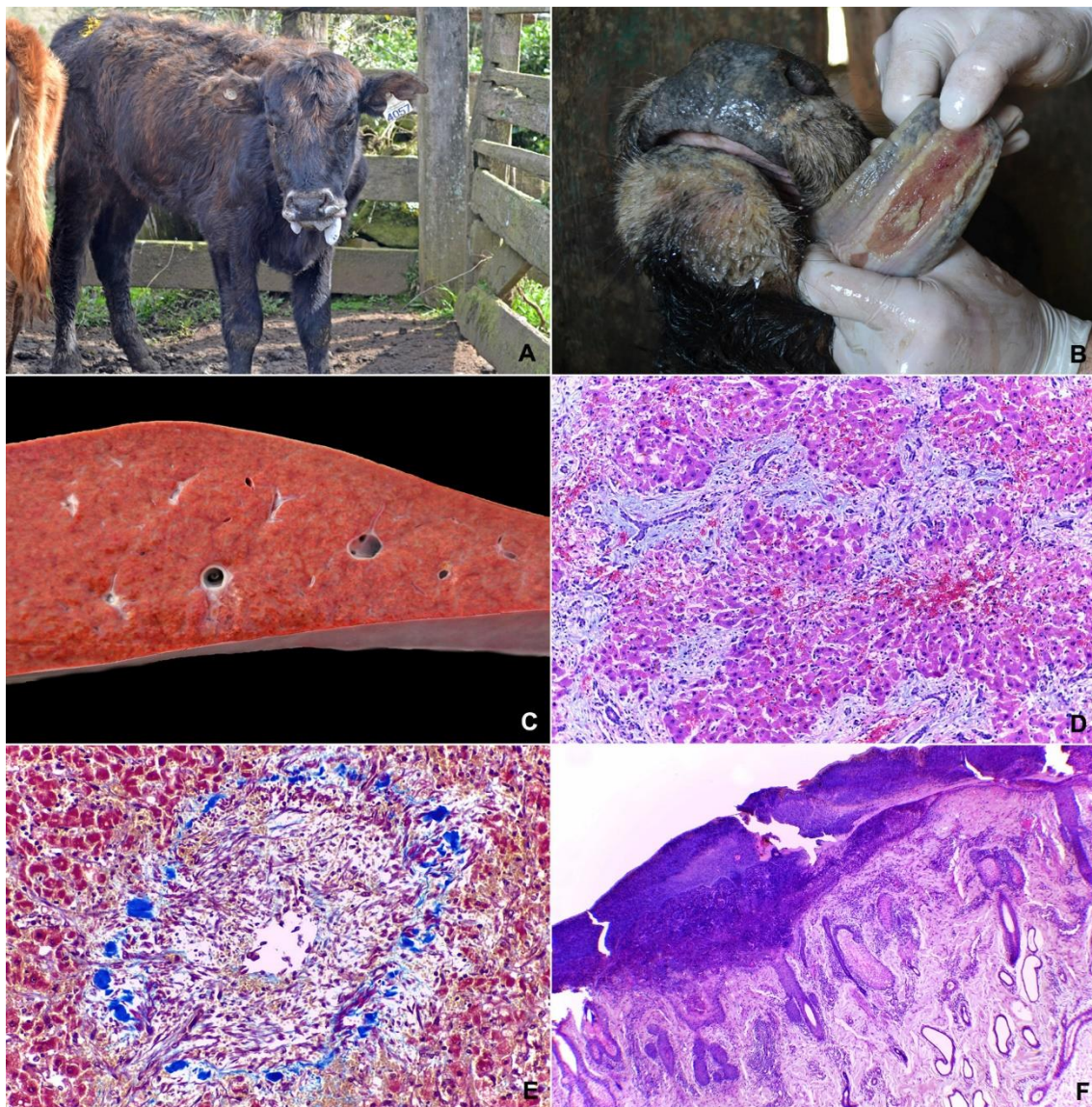


Fig.2. (A). Bovino intoxicado por *Senecio brasiliensis* com sinal clínico de fotossensibilização, dois meses após o início do surto. Observe que o animal apresenta intensa salivação. (B). Superfície ventral da língua do bovino da figura A, demonstrando área extensa de ulceração com áreas de deposição de fibrina (glossite diftérica ventral). (C). Superfície de corte do fígado dos bovinos com o segundo padrão de lesão hepática (Padrão 2). Observe a leve irregularidade do parênquima e a presença de áreas mais claras intercaladas com áreas avermelhadas. (D). Lesões histológicas visualizadas no fígado dos bovinos com o Padrão 2. Note a acentuada fibrose periportal e a marcada proliferação de ductos biliares. A proliferação de tecido conjuntivo fibroso é intensa, disseca os hepatócitos remanescentes e ocasionalmente une os espaços porta (fibrose em ponte). Nessa imagem há ainda áreas de moderada necrose hepatocelular e hemorragia. HE, obj.10x. (E). Veia centrolobular circundada por tecido conjuntivo fibroso (lesão veno-oclusiva), corado em azul na técnica de tricrômico de Masson, obj.20x. (F). Pele de um bovino com fotossensibilização. Observa-se área focalmente extensa de úlcera da epiderme, associada à grande quantidade de detritos celulares e infiltrado inflamatório predominantemente neutrofílico. O infiltrado inflamatório invade a derme superficial e circunda alguns anexos. HE, obj.10x.

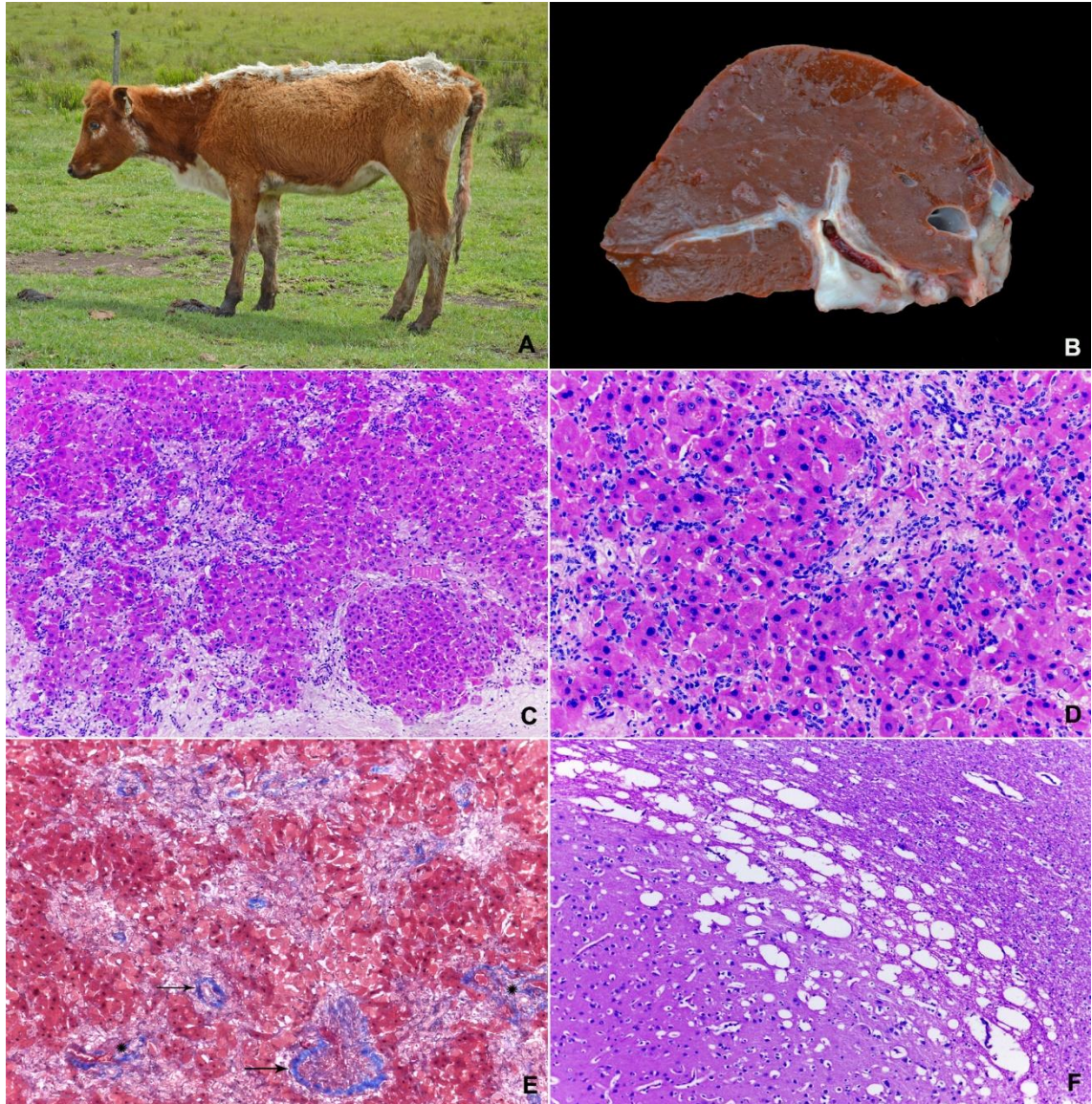


Fig.3. (A). Bovino intoxicado por *Senecio brasiliensis* sete meses após o início do surto. Note que o bovino está acentuadamente magro, com os pelos arrepiados e com fezes secas aderidas na cauda (sinal de diarreia). **(B).** Superfície de corte do fígado dos bovinos com o terceiro padrão de lesão hepática (Padrão 3), demonstrando coloração difusamente acastanhada. **(C).** Aspecto histológico do Padrão 3. Nessa imagem observe a acentuada proliferação de ductos biliares e de tecido conjuntivo fibroso. Próximo ao canto inferior direito da imagem é possível visualizar um nódulo de regeneração, caracterizado por um grupo de hepatócitos circundados por tecido fibroso. Essa característica regenerativa da lesão designou um aspecto mais crônico da intoxicação. HE, obj.10x. **(D).** Maior aumento da Figura C, demonstrando acentuada fibrose, proliferação de ductos biliares e megacitose. HE, obj.20x. **(E).** Tecido conjuntivo fibroso corado em azul pela técnica de tricrômico de Masson. Observe a acentuada proliferação fibrosa nos espaços porta (asteriscos) e circundando algumas veias centrolobulares (lesões veno-oclusivas [setas]). Obj.10x. **(F).** Acentuada vacuolização (status spongiosus) na junção entre a substância cinzenta e a substância branca subcortical do telencéfalo frontal de um dos bovinos intoxicados e que apresentou o terceiro padrão de lesão hepática. HE, obj.10x.

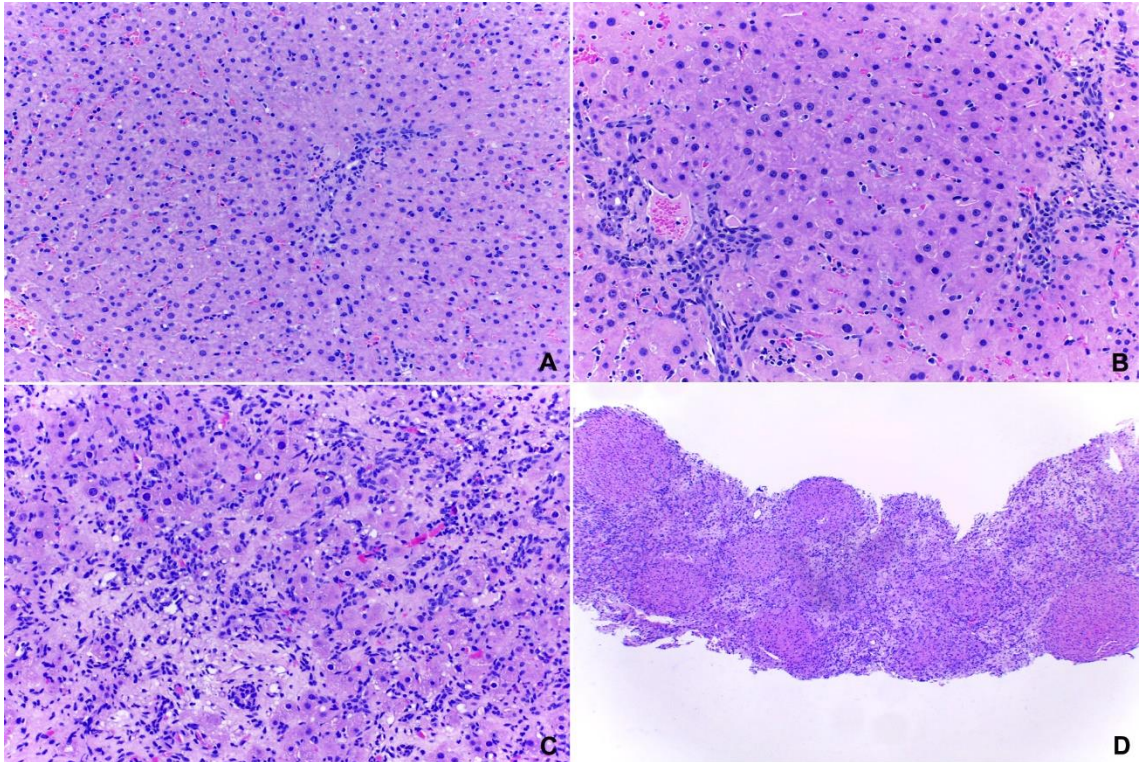


Fig. 4. Aspectos histológicos observados nos bovinos submetidos à biópsia hepática. **(A)**. Bovinos com lesões hepáticas iniciais. Observa-se leve a moderada megalocitose, associada à discreta fibrose periportal e proliferação de ductos biliares. HE, obj. 20x. **(B)**. Bovinos com lesões hepáticas moderadas. Note que a megalocitose, a proliferação de ductos biliares e a fibrose periportal são mais proeminentes do que na figura A. HE, obj. 20x. **(C)**. Bovinos severamente afetados. Nesse padrão, o parênquima hepático foi praticamente substituído por acentuada proliferação de ductos biliares e tecido conjuntivo fibroso, que disseca os hepatócitos remanescentes. Observe ainda acentuada megalocitose. HE, obj. 20x. **(D)**. Fragmento de fígado retirado durante a biópsia de um bovino com lesões graves, demonstrando os numerosos nódulos de regeneração. HE, obj. 4x.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Os resultados aqui apresentados permitem concluir que intoxicação por *Senecio* spp. constitui uma importante causa de morte em bovinos no Rio Grande do Sul, e geralmente a doença está associada a erros no manejo.
- Fotossensibilização representa uma manifestação clínica frequente da doença e sempre que presente deve-se suspeitar de intoxicação por *Senecio* spp.
- Morfologicamente podem ser observados diferentes padrões de lesão hepática de acordo com a evolução da doença.
- Na doença subaguda, no qual há predomínio de lesões hepáticas necróticas e degenerativas, o diagnóstico macroscópico e microscópico inicial da intoxicação pode ser dificultado.
- Testes bioquímicos de função hepática, principalmente de GGT, auxiliam no diagnóstico. Entretanto, deve-se atentar porque em alguns casos da doença os bovinos podem apresentar parâmetros normais.
- Biópsia hepática representa o melhor método de diagnóstico na identificação de bovinos vivos doentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BANDARRA, P.M. et al. Sheep production as a *Senecio* spp. control tool. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 32, n. 10, p. 1017-1022, 2012.
- BARROS, C.S.L. et al. *Senecio* spp. poisoning in cattle in southern Brazil. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 34, n. 3, p. 241-246, 1992.
- BARROS, C.S.L. et al. Biópsia hepática no diagnóstico da intoxicação por *Senecio brasiliensis* (Asteraceae) em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 27, n. 1, p. 53-60, 2007.
- CORRÊA, A.M.R. et al. *Senecio brasiliensis* (Asteraceae) poisoning in Murrah buffaloes in Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 28, n. 3, p. 187-189, 2008.
- CRUZ, C.E.F. et al. Fireweed (*Senecio madagascariensis*) poisoning in cattle. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 1, p. 10-12, 2010.
- DRIEMEIER, D. et al. Seneciose em bovinos. **A Hora Veterinária**, v. 10, n. 59, p. 3-30, 1991.
- GAVA, A.; BARROS, C.S.L. *Senecio* spp. poisoning of horses in southern Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 17, n. 1, p. 36-40, 1997.
- GIARETTA, P.R. et al. Seneciosis in cattle associated with photosensitization. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, n. 5, p. 427-432, 2014a.
- GIARETTA, P.R. et al. Clinical and pathological aspects of chronic *Senecio* spp. poisoning in sheep. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, n. 10, p. 967-973, 2014b.
- GRECCO, F.B. Aspectos epidemiológicos e padrões de lesões hepáticas em 35 surtos de intoxicação por *Senecio* spp. em bovinos no sul do Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 5, p. 389-397, 2010.
- GRECCO, F.B. et al. Seneciose crônica em ovinos no sul do Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 31, n. 4, 2011.
- HIND, D.J.N. A Checklist of the brazilian Senecioneae (Compositae). **Kew Bulletin**, v. 48, n. 2, p. 279-295, 1993.
- ILHA, M.R.S. et al., Intoxicação espontânea por *Senecio brasiliensis* (Asteraceae) em ovinos no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 21, n. 3, p. 123-128, 2001.
- KARAM, F.S.C. et al. Aspectos epidemiológicos da seneciose na região sul do Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 24, n. 4, p. 191-198, 2004.

KARAM, F.C. Intoxicação por *Senecio* spp. em bovinos no Rio Grande do Sul: condições ambientais favoráveis e medidas de controle. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 31, n. 7, p. 603-609, 2011.

KISSMANN, K.G.; GROTH, D. *Senecio* L, In: ____ (Eds.), **Plantas infestantes e nocivas -tomo II**. 2ª ed. São Paulo: Basf, 2000. p. 402-407.

LUCENA, R.B. et al. Doenças de bovinos no Sul do Brasil: 6.706 casos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 5, p. 428-434, 2010.

McLEAN, E.K. The toxic actions of pyrrolizidine (*Senecio*) alkaloids. **Pharmacological Reviews**, v., 22, p. 429-483, 1970.

MÉNDEZ, M.C. et al. Intoxicação por *Senecio* spp. (Compositae) em bovinos no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 7, n. 2, p. 51-56, 1987.

PANZIERA, W. et al. Intoxicação natural por *Senecio brasiliensis* em equinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 37, n. 4, p. 313-318, 2017.

PILATI, C.; BARROS, C.S.L. Intoxicação experimental por *Senecio brasiliensis* (Asteraceae) em equinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 27, n. 7, p. 287-296, 2007.

RIET-CORREA, F.; MEDEIROS, R.M.T. Intoxicações por plantas em ruminantes no Brasil e no Uruguai: importância econômica, controle e riscos para a saúde pública. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 21, n. 1, p. 38-42, 2001.

RISSI, D.R. et al. Intoxicações por plantas e micotoxinas associadas a plantas em bovinos no Rio Grande do Sul: 461 casos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 27, n. 7, p. 261-268, 2007.

STIGGER, A.L. et al. *Senecio madagascariensis* Poir. (Asteraceae): uma nova causa de seneciose em bovinos no Sul do Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, n. 9, p. 851-855, 2014.

STIGGER, A.L. et al. Controle de *Senecio madagascariensis* e de *Senecio brasiliensis* pela utilização de pastejo com ovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, n. 1, p. 29-36, 2018.

TOKARNIA, C.H. et al. *Senecio* spp. In: ____ (Eds.). **Plantas tóxicas do Brasil para animais de produção**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Editora Helianthus, 2012. p. 177-191.

TORRES, M.B.A.; COELHO, K.I.R. Experimental poisoning by *Senecio brasiliensis* in calves: quantitative and semi-quantitative study on changes in the hepatic extracellular matrix and sinusoidal cells. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 28, n. 1, p. 43-50, 2008.