

Biópsia hepática como método diagnóstico para intoxicação por plantas que contém swainsonina¹

Brena P. Rocha², Matheus O. Reis³, David Driemeier³, Daniel Cook⁴, Lázaro M. Camargo⁵, Franklin Riet-Correa⁶, Joaquim Evêncio-Neto⁷ e Fábio S. Mendonça^{7*}

ABSTRACT.- Rocha B.P., Reis M.O., Driemeier D., Cook D., Camargo L.M., Riet-Correa F., Evêncio-Neto J. & Mendonça F.S. 2016. [**Liver biopsy as diagnostic method for poisoning by swainsonina-containing plants.**] Biópsia hepática como método diagnóstico para intoxicação por plantas que contém swainsonina. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 36(5):373-377. Universidade Federal Rural de Pernambuco, Rua Dom Manoel de Medeiros s/n, Dois Irmãos, Recife, PE 52171-900, Brazil. E-mail: fabio.mendonca@pq.cnpq.br

With the aim to investigate the use of hepatic biopsies for the diagnosis of poisoning by swainsonine-containing plants, dry leaves of *Ipomoea marcellia* containing 0.02% of swainsonine were administered to goats. Group I, with six goats, ingested 4g/kg of dry plant (0.8mg of swainsonina/kg) daily until the observation of the first neurologic signs. Two goats that did not receive the plant were used as control (Group II). Hepatic biopsies with the Menghini needle were performed by the percutaneous technique at day zero and at weekly intervals after the start of the administration of *I. marcellia*. Biopsy samples were fixed in 10% formaline, processed routinely, and stained by hematoxylin-eosin and by lectins histochemistry. Hepatocellular vacuolization similar to those described in cases of lysosomal storage disease were identified in all goats of Group I from the seven day of plant consumption in the samples satained with hematoxylin-eosin. Using lectin histochemistry, consistent labellings were observed with *Concanavalia ensiformis* (Con-A) e *Triticum vulgare* (WGA). It is concluded that routinely histological evaluation of liver biopsies can be used in the diagnosis of poisoning by swainsonine containing plants, even in goats without clinical signs, and lectin histochemistry which can be used as supplementary diagnostic method.

INDEX TERMS: Poisonous plants, lysosomal storage disease, swainsonina, plant poisoning, liver biopsy.

RESUMO.- Neste trabalho objetivou-se avaliar a técnica de biópsia hepática como um teste de valor diagnóstico para intoxicações por plantas que contém swainsonina.

Para isso, reproduziu-se experimentalmente a doença com as folhas secas de *Ipomoea marcellia* contendo 0,02% de swainsonina em caprinos. O Grupo I foi constituído por 6 caprinos que receberam a planta misturada a ração na dose de 4g/kg (0,8mg de swainsonina/kg) até a observação dos primeiros sinais clínicos neurológicos. Outros dois caprinos que não receberam a planta na dieta constituíram o grupo controle (Grupo II). Foram realizadas biópsias hepáticas pela técnica percutânea cega com agulha de Menghini, no dia zero e com intervalos semanais nos caprinos do experimento. As biópsias hepáticas foram fixadas em formol tamponado 10%, processadas rotineiramente, coradas pela hematoxilina-eosina e histoquímica de lectinas. Vacuolização hepatocelular similar àquelas descritas em caso de doença de depósito lisossomal foram identificadas em todos os caprinos do Grupo I no 7º dia de experimento nas amostras coradas pela hematoxilina-eosina. Em relação à histoquímica de lectinas, marcações consistentes foram obtidas com as lectinas *Concanavalia ensiformis* (Con-A) e

¹ Recebido em 29 de setembro de 2015.

Aceito para publicação em 12 de fevereiro de 2016.

² Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), Rua Dom Manoel de Medeiros s/n, Dois Irmãos, Recife, PE 52171-900, Brasil.

³ Setor de Patologia Veterinária (SPV), Departamento de Patologia Clínica Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS 91540-000, Brasil.

⁴ Poisonous Plant Research Laboratory, Agricultural Research Service, United States Department of Agriculture, 1150 E. 1400 N., Logan, UT 84341, USA.

⁵ Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Cuiabá (Unic), Av. Manuel José de Arruda 3100, Jardim Europa, Cuiabá, MT 78065-900, Brasil.

⁶ Estación Experimental La Estanzuela, INIA, Ruta 50 Km 11, Colonia, Uruguay.

⁷ Laboratório de Diagnóstico Animal, Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, UFRPE, Recife, PE 52171-900, Brasil. *Autor para correspondência: fabio.mendonca@pq.cnpq.br

Triticum vulgare (WGA). Concluiu-se que a avaliação histológica rotineira de biópsias hepáticas pode ser usada no diagnóstico de intoxicações por plantas que contêm swainsonina, mesmo em caprinos que não apresentam sinais clínicos, e que a histoquímica de lectinas pode ser usada como método diagnóstico complementar.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Plantas tóxicas, doença de depósito lisossomal, swainsonina, ruminantes, intoxicação por plantas, biópsia hepática.

INTRODUÇÃO

No Brasil, as plantas que contêm swainsonina compõem um grupo muito importante de plantas tóxicas devido aos sérios prejuízos econômicos que provoca à pecuária (Oliveira Júnior et al. 2013). Nas regiões Sul e Sudeste, esse grupo é representado por *Sida carpinifolia*, que causa intoxicação em caprinos, ovinos, bovinos e equinos (Driemeier et al. 2000, Colodel et al. 2002a, 2002b, Loretto et al. 2003). Na Ilha de Marajó, a intoxicação por *I. carnea* subsp. *fistulosa* é a intoxicação mais importante para caprinos (Oliveira et al. 2009) e, no Centro-Oeste, essa planta muito difundida no Pantanal, causa intoxicações em bovinos (Antoniassi et al. 2007). Porém, é na região semiárida nordestina que se concentra a maioria dos surtos espontâneos de intoxicação. Nessa região, *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa* (Oliveira et al. 2009), *Ipomoea riedelii*, *Ipomoea sericophylla* (Barbosa et al. 2006, 2007), *Ipomoea marcellia* (= *Ipomoea* aff. *verbascoidea*) (Mendonça et al. 2012) e *Turbina cordata* (Dantas et al. 2007) são plantas tóxicas importantes para caprinos e ocasionalmente, ovinos, bovinos e equinos (Oliveira Júnior et al. 2013).

Nas condições de campo, o diagnóstico da intoxicação por plantas que contêm swainsonina é realizado pela presença das plantas nas pastagens e pela presença de animais que apresentam quadro de disfunção cerebelar. A doença deve ser confirmada por meio de lesões histológicas, que consistem principalmente em vacuolizações citoplasmáticas, ocasionadas pelo acúmulo de oligossacarídeos não processados em neurônios, principalmente das células de Purkinje do cerebelo, mas também neurônios do córtex cerebral, tálamo, mesencéfalo e medula espinhal. Vacuolização no epitélio dos túbulos renais, nas células foliculares da tireóide, hepatócitos e células acinares pancreáticas também podem ser observadas (Lima et al. 2013, Oliveira Júnior et al. 2013). Utilizando-se histoquímica de lectinas, é possível ainda determinar quais oligossacarídeos foram acumulados e realizar a correlação entre a presença, quantidade, gravidade e a extensão das lesões nos tecidos afetados (Mendonça et al. 2012).

Quando é feito um diagnóstico de intoxicação por plantas que contêm swainsonina num rebanho, é provável que vários animais que não apresentam sinais clínicos já estejam subclínicamente afetados. Portanto, em surtos de intoxicação por esse grupo de plantas, o uso da biópsia hepática pode ser indicado para identificar animais que as estejam consumindo, mas que ainda não apresentam sinais clínicos da doença. Por esse motivo, este trabalho teve o objetivo de avaliar a técnica de biópsia hepática como um teste de valor diagnóstico para intoxicações por plantas que contêm swainsonina.

MATERIAL E MÉTODOS

Os procedimentos com animais foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade de Cuiabá (Registro nº 175 CEP/UNIC).

As folhas de *Ipomoea marcellia* foram coletadas, secas à sombra, trituradas e acondicionadas em sacos de nylon. O peso das folhas secas representou 40% das folhas verdes. A concentração de swainsonina e calysteginas nas folhas dessecadas de *I. marcellia* foi mensurada por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa como previamente descrito por Gardner et al. (2001).

No experimento foram utilizados oito caprinos machos; clinicamente saudáveis, com idade entre 6-9 meses e peso entre 16-21 kg. Desses animais coletou-se sangue e o soro foi destinado à dosagem de AST (aspartato aminotransferase), GDH (glutamato desidrogenase) e GGT (gamaglutamiltranspeptidase). Trinta dias antes do início do experimento os caprinos receberam medicação antiparasitária, foram numerados ao acaso e mantidos em baias individuais, visando à adaptação e observação clínica. No início da manhã, recebiam ração comercial, suplemento mineral, feno de tifton (*Cynodon dactylon*) e água *ad libitum*.

Após o período de adaptação os caprinos foram distribuídos em dois grupos: Grupo I, constituído pelos Caprinos 1-6 [receberam misturadas à ração *I. marcellia* dessecada contendo 0,02% de swainsonina na dose de 4g/kg (0,8mg de swainsonina/kg) até que os primeiros sinais clínicos neurológicos fossem observados. Após isso, o fornecimento da planta foi suspenso. O Grupo II constituiu o grupo controle, constituído pelos Caprinos 7-8, que ficaram sob as mesmas condições de manejo que os caprinos do Grupo I, porém não receberam *I. marcellia* na dieta.

Biópsias hepáticas foram realizadas no dia zero e com intervalos semanais em todos os caprinos, totalizando sete coletas em cada animal. Utilizou-se a técnica de biópsia hepática percutânea cega com agulha de Menghini. Para isso, uma agulha de Menghini foi introduzida no sentido crânio-ventral, no 11º espaço intercostal direito, no ponto de interseção com uma linha imaginária paralela à coluna vertebral, partindo da extremidade lateral da tuberosidade ilíaca. Após ultrapassar a parede torácica a agulha foi introduzida no parênquima hepático, por dois a três centímetros para que se procedesse à coleta das amostras. Em cada procedimento, as biópsias foram repetidas até se obter um fragmento de tecido com tamanho adequado para avaliação histológica. Os fragmentos oriundos das biópsias hepáticas foram fixados em formol tamponado 10%, processados rotineiramente para inclusão em parafina e cortados a três micrômetros de espessura. Após isso, as lâminas foram coradas pela hematoxilina-eosina (HE) e submetidas à técnica de histoquímica de lectinas.

A análise histológica das lâminas coradas em HE foi realizada em microscopia de luz e as lesões observadas foram classificadas de acordo com o grau de comprometimento dos hepatócitos em grau 0 (ausência de lesões), grau 1 (pequena quantidade de hepatócitos tumefeitos, multivacuolizados (com aspecto espumoso) e com núcleo central), grau 2 (comprometimento moderado de hepatócitos, os quais apresentavam citoplasma distendido multivacuolizado, com núcleo central e picnótico) e grau 3 (maioria dos hepatócitos contendo citoplasma distendido, multivacuolizado, com núcleos picnótico ou carioplásticos) (Quadro 1).

Para a histoquímica de lectinas, as lâminas foram desparafinadas, hidratadas, e incubadas em peróxido de hidrogênio a 10% com metanol por 30 minutos para bloqueio de peroxidases endógenas. Após a lavagem das lâminas com água deionizada, estas ficaram submersas por 40 minutos a 96°C em tampão citrato (pH 6,0) para a recuperação antigênica em panela de pressão digital. O bloqueio de reações inespecíficas foi realizado com leite desnatado Molico® a 5 % por 30 minutos. Os cortes foram incuba-

dos "overnight" com lectinas (Vector Laboratories, Burlingame, Califórnia, 94010, USA) na diluição de 2,5µg/mL em PBS, com exceção da lectina WGA, que foi diluída na proporção de 1,25µl/ml. Foram utilizadas as lectinas *Canavalia ensiformis* agglutinin (Con-A), *Dolichos biflorus* agglutinin (DBA), *Arachis hypogaea* agglutinin (PNA), *Ricinus communis* agglutinin-I (RCA - I), *Ulex europaeus* agglutinin-I (UEA-1), *Triticum vulgare* agglutinin (WGA), Succinyl-WGA (sWGA), *Griffonia simplicifolia* agglutinin 1 (GSA-1), *Pisum sativum* (PSA), *Phaseolus vulgaris* erythroagglutinin (PHA-E) e *Lens culinaris* (LCA) (Lectin Kit Biotinylated BK 1000 e 2000, Vector Laboratories Inc., Burlingame, CA, USA), e posteriormente incubadas com o complexo avidina-biotina-peroxidase (Vector Laboratories Inc.) por 20 minutos. Os cortes foram revelados com

diaminobenzidine (DAB) (DAKO) por 5 minutos ou até atingir coloração marrom e contracorados com hematoxilina de Harris. Para cada lâmina foi realizado um controle negativo onde se seguiram os mesmos procedimentos, porém, sem adição de lectinas.

RESULTADOS

Não se notaram alterações na atividade das enzimas AST, GDH, e GGT nos caprinos previamente ao início deste experimento. No parênquima hepático, lesões características de doença de depósito lisossomal foram identificadas, no 7º dia de consumo da planta, em todos os caprinos que consumiram *Ipomoea marcellia* (Quadro 1). Nessa fase inicial de intoxicação, os animais não apresentaram sinais clínicos neurológicos. Porém, foram observadas lesões hepáticas que foram classificadas como grau 1, contendo pequena quantidade de hepatócitos com vacuolização hepatocelular (Caprinos 1 e 3) (Fig.1 B), ou Grau 2 com moderada quantidade de hepatócitos com vacuolização hepatocelular (Caprinos 2 e 6) (Fig.1C).

Entre 14 e 21 dias de experimento foram observadas lesões classificadas como de Grau 3, contendo a maioria dos hepatócitos com citoplasma distendidos, multivacuolizados e com núcleo picnótico (Fig.1D). Um achado constantemente observado nos caprinos de ambos os grupos foi a presença vacúolos grandes e únicos no citoplasma dos hepatócitos, consistentes com os de lipídose hepática. Sinais clínicos neurológicos característicos de doença de depósito lisossomal foram observados a partir do 27º dia de consu-

Quadro 1. Grau de comprometimento dos hepatócitos de caprinos intoxicados experimentalmente por *Ipomoea marcellia*

Caprino nº	Dia zero	Intensidade das lesões						
		1ª coleta	2ª coleta	3ª coleta	4ª coleta	5ª coleta	6ª coleta	7ª coleta
01	0	1	2	3	3*	3*	3*	2*
02	0	2	2	3	3*	3*	3*	2*
03	0	1	3	3	3*	2*	2*	1*
04	0	2	2	3	3*	3*	3*	2*
05	0	3	3	3	3*	3*	2*	2*
06	0	2	2	2	3*	3*	2*	1*
07	0	0	0	0	0	0	0	0
08	0	0	0	0	0	0	0	0

* Presença de sinais clínicos.

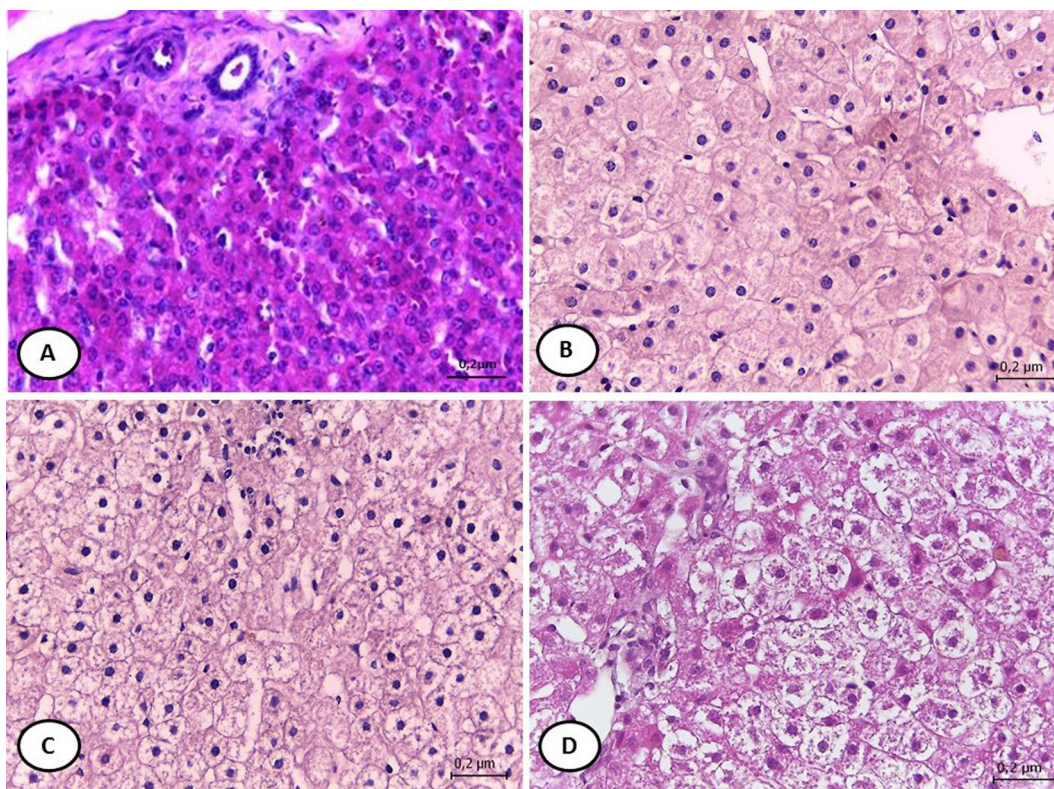


Fig.1. Doença de depósito lisossomal (DDL) induzida pelo consumo de *Ipomoea marcellia* em caprinos. Aspecto histológico das lesões hepáticas. (A) Parênquima hepático de caprino do grupo controle sem evidência de vacuolização hepática. HE, obj.40x. (B) Comprometimento hepático grau 1. Pequena quantidade de hepatócitos tumefeitos, multivacuolizados (com aspecto espumoso) e com núcleo central. HE, obj.40x. (C) Comprometimento hepático grau 2. Comprometimento moderado de hepatócitos, os quais apresentavam citoplasma distendido multivacuolizado, com núcleo central e picnótico. HE, obj.40x. (D) Comprometimento hepático grau 3. Maioria dos hepatócitos contendo citoplasma distendido, multivacuolizado, com núcleos picnótico ou cariólíticos. HE, obj.40x.

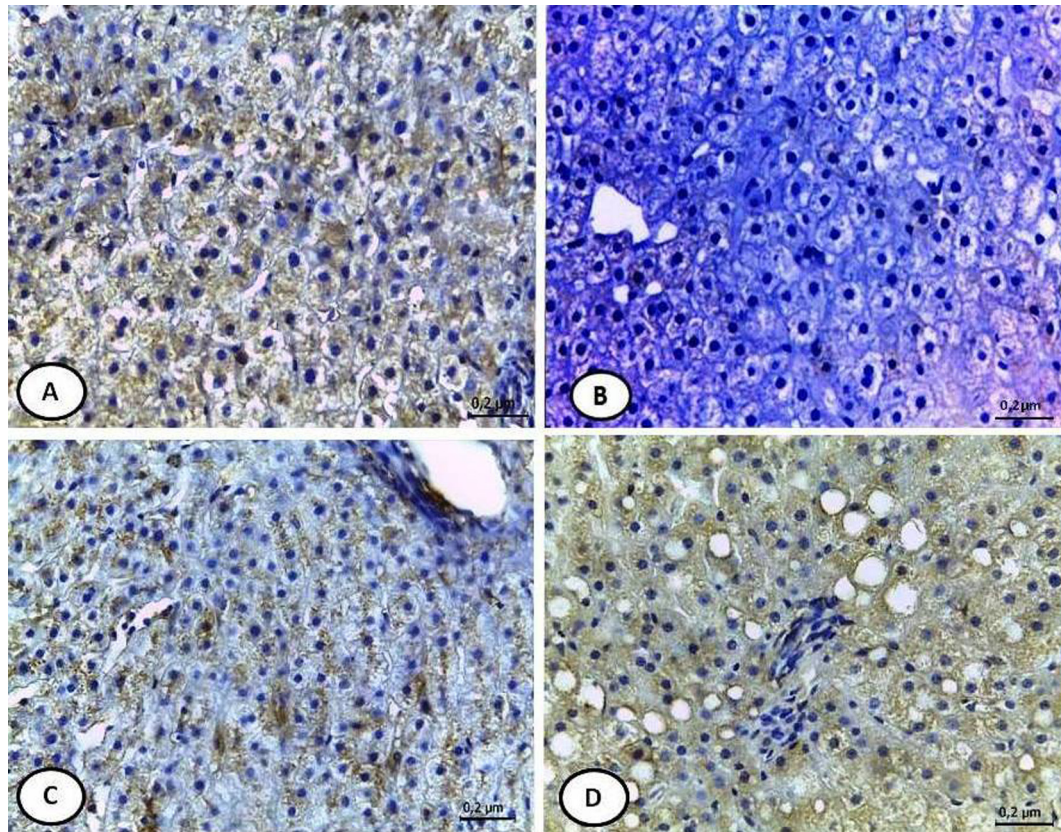


Fig.2. Doença de depósito lisossomal (DDL) induzida pelo consumo de *I. pomoea marcellia* em caprinos. Aspecto histológico das lesões hepáticas marcadas com lectinas. (A) Acentuada reatividade para a lectina Con-A em biópsia hepática com comprometimento grau 2. Obj. 40x. (B) Controle negativo com ausência de reatividade em hepatócitos. Obj.40x. (C) Acentuada reatividade para a lectina WGA em biópsia hepática com comprometimento grau 1. Obj.40x. (D) Acentuada reatividade para a lectina Con-A em biópsia hepática com comprometimento grau 2 com a presença de vacúolos de lipídose hepatocelular (não reativos). Obj.40x.

mo da planta nos Caprinos 1-4 e 6. Caprino 5 apresentou doença clínica a partir do 22º dia de consumo da planta. Os sinais clínicos consistiram principalmente em deficiências proprioceptivas, com alterações de equilíbrio, postura e coordenação. Emagrecimento progressivo, pelos arrepiados, opacos e quebradiços também foram observados.

Em relação à intensidade das lesões hepáticas, não houve diferença significativa quando se compararam as lâminas coradas por hematoxilina-eosina e histoquímica de lectinas. As lâminas coradas por histoquímica de lectinas apresentavam graus variáveis de marcação, desde leves a moderadas. As marcações mais intensas nos hepatócitos dos caprinos do Grupo I foram obtidas com as lectinas Con-A e WGA (Fig.2A e 2C) quando comparadas ao controle negativo (Fig.2B). As lectinas RCA, PNA e DBA mostraram moderada reatividade. As lectinas PSA, UEA I, s-WGA e GSA I apresentaram reatividade leve. As lectinas PHA-E e LCA não apresentaram marcação. As áreas de vacuolização hepatocelular consistentes com lipídose hepática não apresentaram reatividade para as lectinas utilizadas.

DISCUSSÃO

Várias espécies, entre três gêneros da família Fabaceae (Fabales), *Astragalus*, *Oxytropis* e *Swainsona* contém swainsonina e são tóxicas para ruminantes em todo o mundo. Além da família Fabaceae, swainsonina tem sido identificada em

duas outras famílias de plantas: Convolvulaceae (Solana-ceae) Malvaceae (Malvales) (Huang et al. 2003, Cook et al. 2009). Algumas plantas que contêm swainsonina são lactescentes e os animais que as consomem podem ser identificados por apresentarem manchas (nódoas) na boca ocasionadas pela lactescência da planta (Pimentel et al. 2012). Porém, na maioria das vezes, essa avaliação é insuficiente e inespecífica por se aplicar a várias plantas lactescentes, em sua maioria, desprovidas de toxicidade. Outro aspecto importante na epidemiologia da doença é que fungos endofíticos são os responsáveis pela produção da swainsonina, posteriormente absorvida pelas plantas. Sendo assim, plantas não infectadas por fungos não ocasionam doença (Cook et al. 2014). Esses aspectos tornam o diagnóstico das intoxicações mais difícil. Por isso, na maioria dos casos a doença não é diagnosticada antes do aparecimento de disfunção cerebelar.

Nesse sentido, a avaliação histológica das biópsias mostra-se eficiente para identificar precocemente alterações hepatocelulares que caracterizam a intoxicação por plantas que contêm swainsonina. Ressalta-se que essas lesões puderam ser identificadas após sete dias de ingestão da planta, mesmo com concentrações baixas de swainsonina nas folhas de *Ipomoea marcellia* (0,02%). Essa eficácia é bastante importante para o diagnóstico da doença, tendo em vista que a concentração de swainsonina em outras plantas

que provocam doença de depósito lisossomal podem variar muito, i.e. 0,14% e 0,11% em amostras de *I. riedellii* e *I. sericophylla* (Barbosa et al. 2006), 0,14% em *I. martii* (Riet-Correa et al. 2009) e 0,05% em *I. carnea* subsp. *fistulosa* (Adrien et al. 2013).

Notou-se nesse experimento variação de intensidade de lesões hepatocelulares em caprinos que ingeriram a mesma quantidade diária de swainsonina. Fatores individuais podem estar relacionados a essa variação. Mesmo com essa variável, os resultados indicam que as análises morfológicas de biópsias hepáticas podem auxiliar na identificação precoce de caprinos que ingerem plantas que contém swainsonina. Levando isso em consideração, a técnica pode auxiliar os médicos veterinários de campo a identificar caprinos que possuem o hábito de ingerir plantas que contém swainsonina, mas que ainda não estejam apresentando sinais clínicos neurológicos. A identificação precoce desses animais é importante, principalmente porque entre ruminantes ocorre o mecanismo de facilitação social, onde animais que não ingerem determinadas plantas passam a ingeri-las na presença de outros que as ingerem (Riet-Correa & Méndez 2007). Dessa maneira, os caprinos que apresentam doença subclínica podem ser removidos para áreas livres de plantas que contém swainsonina para que se recuperem, evitando assim que a doença se difunda no rebanho.

Em fazendas do semiárido nordestino onde se tem o conhecimento prévio sobre a ocorrência de plantas que contém swainsonina, a presença de vacuolização hepática em caprinos pode ser presumivelmente considerada como decorrente da ingestão de plantas que provocam doença de depósito lisossomal, visto que as lesões não se confundem com as vacuolizações presentes na hepatopatia por lipidose (McGavin & Zachary 2009). A técnica de biópsia hepática pode ainda ser aplicada ao diagnóstico da doença em ruminantes que pastejam em áreas onde não se tem conhecimento da existência de plantas que contém swainsonina. Porém, para confirmação sobre o tipo de resíduo de oligossacarídeo depositado é necessária a utilização da técnica de histoquímica de lectinas (Mendonça et al. 2012). Em casos de suspeita de α -manosídeos as lectinas Con-A e WGA podem ser utilizadas com segurança, pois os resultados desse experimento comprovaram que essas lectinas apresentaram maior intensidade de marcação.

CONCLUSÃO

Conclui-se que a biópsia hepática é eficiente para diagnosticar a doença de depósito lisossomal entre 7 e 20 dias antes do aparecimento dos primeiros sinais clínicos em caprinos intoxicados por *Ipomoea marcellia*.

Agradecimentos.- Trabalho financiado pelo Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para o Controle das Intoxicações por Plantas (Proc. CNPq no. 573534/2008-2).

REFERÊNCIAS

Adrien M.L., Riet-Correa G., Oliveira C.A., Pfister J.A., Cook D., Souza E.G., Riet-Correa F. & Schild A.L. 2013. Conditioned food aversion to *Ipomoea carnea* var. *fistulosa* induced by *Baccharis coridifolia* in goats. *Pesq. Vet. Bras.* 33(8):999-1003.

- Antoniassi N.A.B., Ferreira E.V., Santos C.E.P., Arruda L.P., Campos J.L.E., Nakazato L. & Colodel E.M. 2007. Spontaneous *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa* (Convolvulaceae) poisoning of cattle in the Brazilian Pantanal. *Pesq. Vet. Bras.* 27(10):415-418.
- Barbosa R.C., Riet-Correa F., Medeiros R.M.T., Lima E.F., Barros S.S., Gimeno E.J., Molyneux R.J. & Gardner D.R. 2006. Intoxication by *Ipomoea sericophylla* and *Ipomoea riedellii* in goats in the state of Paraíba, Northeastern Brazil. *Toxicon* 47(4):371-379
- Barbosa R.C., Riet-Correa F., Lima E.F., Medeiros R.M.T., Guedes K.M.R., Gardner D.R., Molyneux R.J. & Melo L.E.H. 2007. Experimental swainsonine poisoning in goats ingesting *Ipomoea sericophylla* and *Ipomoea riedellii* (Convolvulaceae). *Pesq. Vet. Bras.* 27(10):409-414.
- Colodel E.M., Driemeier D., Loretti A.P., Gimeno E.J., Traverso S.D., Seitz A.L. & Zlotowski P. 2002a. Aspectos clínicos e patológicos da intoxicação por *Sida carpinifolia* (Malvaceae) em caprinos no Rio Grande do Sul. *Pesq. Vet. Bras.* 22(2):51-57.
- Colodel E.M., Gardner D.R., Zlotowski P. & Driemeier D. 2002b. Identification of swainsonine as glycoside inhibitor responsible for *Sida carpinifolia* poisoning. *Vet. Hum. Toxicol.* 44(3):177-178.
- Cook D., Ralphs M.H., Welch K.D. & Stegelmeier B.L. 2009. Locoweed poisoning in livestock. *Rangelands* 31:16-21.
- Cook D., Gardner D.R. & Pfister J.A. 2014. Swainsonine-containing plants and their relationship to endophytic fungi. *J. Agric. Food Chem.* 62(30):7326-7334.
- Dantas A.F.M., Riet-Correa F., Gardner D.R., Medeiros R.M.T., Barros S.S., Anjos B.L. & Lucena R.B. 2007. Swainsonine-induced lysosomal storage disease in goats caused by the ingestion of *Turbina cordata* in Northeastern Brazil. *Toxicon* 49(1):111-116.
- Driemeier D., Colodel E.M., Gimeno E.J. & Barros S.S. 2000. Lysosomal storage disease caused by *Sida carpinifolia* poisoning in goats. *Vet. Pathol.* 37(2):153-159.
- Gardner D.R., Molyneux R.J. & Ralphs M.H. 2001. Analysis of swainsonine: Extraction methods, detection and measurement in populations of locoweeds (*Oxytropis* spp.). *J. Agric. Food Chem.* 49(10):4573-4580.
- Huang Y.Q., Zhang E.Y. & Pan W.F. 2003. Current status of locoweed toxicity. *Shandong Sci.* 16:34-39.
- Lima D.D.C.C., Albuquerque R.F., Rocha B.P., Barros M.E.G., Gardner D.R., Medeiros R.M.T., Riet-Correa F. & Mendonça F.S. 2013. Doença de depósito lisossomal induzida pelo consumo de *Ipomoea verbascoidea* (Convolvulaceae) em caprinos no semiárido de Pernambuco. *Pesq. Vet. Bras.* 33(7):867-872.
- Loretti A.P., Colodel E.M., Gimeno E.J. & Driemeier D. 2003. Lysosomal storage disease in *Sida carpinifolia* toxicosis: an induced mannosidosis in horses. *Equine Vet. J.* 35(5):434-443.
- McGavin M.D. & Zachary J.F. 2009. Bases da patologia em veterinária. 4^a ed. Elsevier, Rio de Janeiro. 1476p.
- Mendonça F.S., Albuquerque R.F., Evêncio-Neto J., Freitas S.H., Dória R.G.S., Boabaid F. M., Driemeier D., Gardner D.R., Riet-Correa F. & Colodel E.M. 2012. Alpha-mannosidosis in goats caused by the swainsonine-containing plant *Ipomoea verbascoidea*. *J. Vet. Diagn. Invest.* 24(1):90-95.
- Oliveira C.A., Barbosa J.D., Duarte M.D., Cerqueira V.D., Riet-Correa F. & Riet-Correa G. 2009. Intoxicação por *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa* (Convolvulaceae) em caprinos na Ilha de Marajó. *Pesq. Vet. Bras.* 29(7):583-588.
- Oliveira Júnior C.A., Riet-Correa G. & Riet-Correa F. 2013. Intoxicação por plantas que contém swainsonina no Brasil. *Ciência Rural* 43(4):653-661.
- Pimentel L.A., Maia L.A., Campos E.M., Dantas A.F.M., Medeiros R.M.T., Pister J.A., Cook D. & Riet-Correa F. 2012. Aversão alimentar condicionada no controle de surtos de intoxicações por *Ipomoea carnea* subsp. *fistulosa* e *Turbina cordata*. *Pesq. Vet. Bras.* 32(8):707-714.
- Riet-Correa F. & Méndez M.D.C. 2007. Intoxicação por plantas e micotoxinas, p.99-219. In: Riet-Correa F., Schild A.L., Lemos A.A. & Borges J.R. (Eds), Doenças de Ruminantes e Eqüídeos. Vol.2. 3^a ed. Pallotti, Santa Maria. 694p.
- Riet-Correa F., Medeiros R.M., Pfister J., Schild A.L. & Dantas A.F. 2009. Poisonings by Plants, Mycotoxins and Related Substances in Brazilian Livestock. Pallotti, Santa Maria. 246p.