

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL**

CARLOS JOSÉ ROCHA TEIXEIRA

**METODOLOGIAS ANALÍTICAS PARA DETERMINAÇÃO DE PLUMBAGINA EM
AMOSTRAS DE FOLHAS E CONTEÚDO RUMINAL PARA O DIAGNÓSTICO DAS
INTOXICAÇÕES POR *Plumbago scandens***

Belo Horizonte

2023

CARLOS JOSÉ ROCHA TEIXEIRA

**METODOLOGIAS ANALÍTICAS PARA DETERMINAÇÃO DE PLUMBAGINA EM
AMOSTRAS DE FOLHAS E CONTEÚDO RUMINAL PARA O DIAGNÓSTICO DAS
INTOXICAÇÕES POR *Plumbago scandens***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciência Animal da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal

Orientador: Prof. Dr. Benito Soto-Blanco

Belo Horizonte

2023

T266m Teixeira, Carlos José Rocha ,1994-
Metodologias analíticas para determinação de plumbagina em amostras de folhas e conteúdo ruminal para o diagnóstico das intoxicações por *Plumbago scandens* /Carlos José Rocha Teixeira. – 2023.
82f: il

Orientador: Benito Soto-Blanco
Dissertação (Mestrado) apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária da UFMG, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Bibliografias: f:50 a 79.

1. Ruminante - Teses - 2. Cromatografia - Teses - 3. Veterinária - Teses
I. Soto-Blanco, Benito - II. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária - III. Título.

CDD – 636.208

Bibliotecária responsável Cristiane Patrícia Gomes CRB 2569
Biblioteca da Escola de Veterinária, UFMG.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE VETERINÁRIA
COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

FOLHA DE APROVAÇÃO

CARLOS JOSÉ ROCHA TEIXEIRA

Dissertação submetida à banca examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIA ANIMAL, como requisito para obtenção do grau de MESTRE em CIÊNCIA ANIMAL, área de concentração Medicina e Cirurgias Veterinárias.

Aprovado(a) em 30 de agosto de 2023, pela banca constituída pelos membros:

Dr.(a). Benito Soto Blanco - Orientador(a)

Dr.(a). Rodrigo Melo Meneses

Dr.(a). Heloisa de Paula Pedroza



Documento assinado eletronicamente por **Benito Soto Blanco, Membro**, em 30/08/2023, às 16:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Heloisa de Paula Pedroza, Usuária Externa**, em 31/08/2023, às 11:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo Melo Meneses, Professor do Magistério Superior**, em 12/09/2023, às 13:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2573345** e o código CRC **50D92240**.

AGRADECIMENTOS

A Deus, primeiramente, por tudo.

A todos que de alguma forma apoiaram até aqui, em especial a Geraldo (*in memoriam*), Roza, Samuel, Douglas, Natália e Theo.

Ao orientador Benito Soto-Blanco, por todo auxílio, todos ensinamentos passados, todas correções necessárias, e pela paciência.

Aos professores da Medicina da Produção, pelos conhecimentos passados.

Aos professores das disciplinas cursadas na UFMG, que muito contribuíram para meu aprendizado e aperfeiçoamento.

A professora que tive na graduação Heloísa Pedroza, pelos incentivos, por todos os ensinamentos passados e por toda ajuda prestada.

A todos os professores que tive na graduação, pelos ensinamentos passados e pelos incentivos.

Aos colegas das disciplinas cursadas na UFMG, por compartilhar conhecimento e contribuir para o aprendizado e aperfeiçoamento.

Ao pessoal do Serviço de Biologia Celular da FUNED, em especial a Silvia e Valquíria, pelos conhecimentos passados.

Ao CNPq pela bolsa e pelo financiamento ao projeto.

Esta dissertação teve apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), por meio da Chamada CNPq N° 02/2021 - Apoio à Pesquisa Científica, Tecnológica e de Inovação: Bolsas de Mestrado e Doutorado (Processo: 400843/2021-8) e da Chamada CNPq/MCTI/FNDCT N° 18/2021 - Universal (processo 403739/2021-7).

RESUMO

Plumbago scandens, popularmente conhecida como louco, caataia, caapomonga, e erva-do-diabo, é uma planta pertencente à família Plumbaginaceae, ocorrendo em todas as regiões do Brasil. Foi descrita como tóxica para bovinos e caprinos. A intoxicação é caracterizada por lesões cáusticas no trato digestório anterior. *P. scandens* possui em sua composição uma naftoquinona denominada plumbagina, que apresenta elevada atividade citotóxica. O objetivo deste trabalho foi desenvolver metodologias analíticas para determinação dos níveis de plumbagina em amostras de folhas, caule e conteúdo ruminal, para utilização como marcador químico auxiliar no diagnóstico laboratorial de intoxicação. Foi desenvolvida uma metodologia utilizando cromatografia em camada delgada (CCD) e outra utilizando cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). A presença de *U. brizantha*, *M. maximum*, silagem de milho e conteúdo ruminal não apresentou nenhum interferente para a plumbagina nas duas metodologias. A metodologia por CCD gera resultados qualitativos, mas é de simples implantação e baixo custo. A metodologia de CLAE desenvolvida neste estudo apresentou excelente precisão e sensibilidade, sendo o que LD foi 0,01 µg/mL e o LQ foi 0,05 µg/mL. Amostras de folhas e caule de *P. scandens* avaliadas apresentaram elevados níveis de plumbagina ($0,261 \pm 0,087\%$ e $0,327 \pm 0,055\%$, respectivamente), enquanto em *Plumbago auriculata* (planta ornamental muito utilizada) as folhas não apresentaram níveis detectáveis da toxina, e baixas concentrações foram encontradas em algumas amostras de caule (até 0,000114%). Assim, estas metodologias poderão ser utilizadas para confirmar ou descartar o consumo de *P. scandens* em casos de animais suspeitos da intoxicação.

Palavras-chave: ruminantes; plantas tóxicas; perturbações digestivas; diagnósticos diferenciais; cromatografia.

ABSTRACT

Analytical methodologies for the determination of plumbagin in samples of leaves and ruminal contents for the diagnosis of poisoning by *Plumbago scandens*

Plumbago scandens is a plant belonging to the Plumbaginaceae family, occurring in all regions of Brazil. It has been described as toxic to cattle and goats. Intoxication is characterized by caustic lesions in the upper digestive tract. *P. scandens* contains a naphthoquinone named plumbagin, which presents high cytotoxic activity. The objective of this work was to develop analytical methodologies for determining the levels of plumbagin in samples of leaves, stems, and rumen content, to be used as an auxiliary chemical marker in the laboratory diagnosis of intoxication. A methodology was developed using thin layer chromatography (TLC) and another using high performance liquid chromatography (HPLC). The presence of *U. brizantha*, *M. maximum*, corn silage and ruminal content did not interfere with plumbagin in any of the two methodologies. The TLC methodology generates qualitative results but is simple to implement and has a low cost. The HPLC methodology developed in this study showed excellent precision and sensitivity, where limit of detection was 0.01 µg/mL and limit of quantification was 0.05 µg/mL. Leaf and stem samples of *P. scandens* evaluated showed high levels of plumbagin ($0.261 \pm 0.087\%$ and $0.327 \pm 0.055\%$, respectively), while leaves of *Plumbago auriculata* (a widely used ornamental plant) did not show detectable levels of the toxin and some stem samples showed low levels (up to 0.000114%). Thus, these methodologies can be used to confirm or rule out the consumption of *P. scandens* in cases of animals suspected of poisoning.

Keywords: ruminants; poisonous plants; digestive diseases; differential diagnoses; chromatography.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| Figura 1. <i>Plumbago scandens</i> | 25 |
| Figura 2. Corrida cromatográfica em camada delgada de padrão de plumbagina (1), <i>Plumbago scandens</i> (2), <i>Urochloa brizantha</i> (3), <i>U. brizantha</i> + <i>P. scandens</i> (4), <i>Megathyrsus maximum</i> (5), <i>M. maximum</i> + <i>P. scandens</i> (6), silagem de milho (7) e silagem de milho + <i>P. scandens</i> (8). Aparência sob luz natural: a plumbagina na linha do meio da imagem (seta preta) apresenta coloração amarela. | 37 |
| Figura 3. Corrida cromatográfica em camada delgada de padrão de plumbagina (1), <i>P. scandens</i> (2), <i>U. brizantha</i> (3), <i>U. brizantha</i> + <i>P. scandens</i> (4), <i>M. maximum</i> (5), <i>M. maximum</i> + <i>P. scandens</i> (6), silagem de milho (7) e silagem de milho + <i>P. scandens</i> (8). Estimulação por lâmpada de fluorescência (254 nm): a plumbagina na linha do meio da imagem (seta branca) apresenta fluorescência marrom-avermelhada. | 38 |
| Figura 4. Corrida cromatográfica em camada delgada de padrão de plumbagina (1), <i>P. scandens</i> (2), <i>U. brizantha</i> (3), <i>U. brizantha</i> + <i>P. scandens</i> (4), <i>M. maximum</i> (5), <i>M. maximum</i> + <i>P. scandens</i> (6), silagem de milho (7) e silagem de milho + <i>P. scandens</i> (8). Aparência após aspersão com solução de KOH a 5% em etanol: a plumbagina na linha do meio da imagem (seta preta) apresenta coloração magenta visível à luz natural..... | 39 |
| Figura 5. Cromatograma de padrão isolado de plumbagina. | 40 |
| Figura 6. Espectro UV-visível da plumbagina. | 41 |
| Figura 7. Curva de linearidade das leituras em CLAE da plumbagina nas concentrações de linearidade de 0,05 a 250 µg/mL. | 43 |
| Figura 8. Cromatograma de folhas de <i>Plumbago auriculata</i> , sem a presença de pico de plumbagina ou qualquer outra substância que possa ser interferente..... | 44 |
| Figura 9. Cromatograma de folhas de <i>Plumbago scandens</i> , mostrando o pico de plumbagina (seta). | 45 |
| Figura 10. Cromatograma de folhas de <i>Urochloa brizantha</i> , sem a presença de pico de plumbagina ou qualquer outra substância que possa ser interferente..... | 46 |
| Figura 11. Cromatograma de folhas de <i>Megathyrsus maximum</i> , sem a presença de pico de plumbagina ou qualquer outra substância que possa ser interferente..... | 47 |
| Figura 12. Cromatograma de amostra de silagem de milho, sem a presença de pico de plumbagina ou qualquer outra substância que possa ser interferente..... | 47 |
| Figura 13. Cromatograma de amostra de conteúdo ruminal, sem a presença de pico de plumbagina ou qualquer outra substância que possa ser interferente..... | 48 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|--|----|
| Quadro 1. Plantas tóxicas que afetam majoritariamente o trato gastrointestinal de animais de produção no Brasil, para as quais já foi descrita a ocorrência de intoxicação espontânea..... | 17 |
| Quadro 2. Plantas que afetam majoritariamente outros órgãos/sistemas do organismo, mas também afetam o trato gastrointestinal..... | 20 |
| Quadro 3. Plantas que apresentam toxicidade experimental a animais de produção, cujo quadro clínico cursa com perturbações ao trato gastrointestinal..... | 24 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Recuperação de plumbagina adicionada a folhas de <i>Plumbago auriculata</i> | 44 |
| Tabela 2. Recuperação de plumbagina adicionada a amostras de conteúdo ruminal. | 48 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|----------------|--|
| BVD | Diarreia viral bovina |
| CCD | Cromatografia de camada delgada |
| CCDAE | Cromatografia de camada delgada de alta eficiência |
| CG | Cromatografia gasosa |
| CG/MS | Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas |
| CLAE | Cromatografia líquida de alta eficiência |
| cm | Centímetro |
| CNF | Carboidratos não fibrosos |
| DAD | Detector de arranjo de diodos |
| FUNED | Fundação Ezequiel Dias |
| g | Grama |
| HPLC | High performance liquid chromatography |
| KOH | Hidróxido de potássio |
| LD | Limite de detecção |
| LQ | Limite de quantificação |
| mAU | Milli-absorbance units (unidades de mili-absorbância) |
| MFA | Monofluoracetato de sódio |
| mm | Milímetro |
| nm | Nanômetro |
| PDR | Proteínas degradáveis no rúmen |
| pH | Percentual de hidrogênio |
| PLB | Plumbagina |
| R ² | Coefficiente de correlação |
| TLC | Thin layer chromatography |
| UFMG | Universidade Federal de Minas Gerais |
| UV | Ultravioleta |
| v/v | Volume/volume |
| µg | Micrograma |

SUMÁRIO

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | INTRODUÇÃO: | 12 |
| 2 | OBJETIVOS | 14 |
| 3 | REVISÃO DE LITERATURA..... | 15 |
| 3.1 | Plantas tóxicas..... | 15 |
| 3.2 | Epidemiologia das intoxicações..... | 15 |
| 3.3 | Plantas tóxicas de importância pecuária | 16 |
| 3.4 | Plantas que provocam perturbações ao sistema digestório..... | 16 |
| 3.4.1 | <i>Plumbago scandens</i> | 24 |
| 3.5 | Diagnósticos diferenciais de intoxicação por plantas que afetam o trato gastrointestinal | 26 |
| 3.5.1 | Intoxicação por arsênio | 26 |
| 3.5.2 | Intoxicação aguda por flúor..... | 26 |
| 3.5.3 | Intoxicações por micotoxinas..... | 27 |
| 3.5.4 | Acidose ruminal aguda..... | 27 |
| 3.5.5 | Distúrbios abdominais não infecciosos ou secundários | 27 |
| 3.5.6 | Doenças infecciosas que cursam com distúrbios do trato gastrointestinal..... | 28 |
| 3.5.7 | Doenças parasitárias que provocam perturbações digestórias | 28 |
| 3.6 | Diagnóstico de intoxicações por plantas..... | 28 |
| 3.7 | Pesquisa de compostos em plantas do gênero <i>Plumbago</i> | 31 |
| 4 | MATERIAL E MÉTODOS | 33 |
| 4.1 | Isolamento do padrão de plumbagina | 33 |
| 4.2 | Análises por cromatografia em camada delgada (CCD)..... | 33 |
| 4.3 | Análises por cromatografia líquida de alta performance (CLAE)..... | 34 |
| 5 | RESULTADOS E DISCUSSÃO | 36 |
| 5.1 | Isolamento do padrão de plumbagina | 36 |
| 5.2 | Metodologia utilizando CCD..... | 36 |

| | | |
|-----|----------------------------------|----|
| 5.3 | Metodologia utilizando CLAE..... | 39 |
| 6 | CONCLUSÕES | 49 |
| | REFERÊNCIAS | 50 |

1 INTRODUÇÃO:

Diversas espécies de plantas podem ser tóxicas para animais de produção após serem consumidas sob condições naturais. As intoxicações por estas plantas podem resultar em perdas econômicas diretas, como queda no desempenho ou óbito, e/ou perdas econômicas indiretas, como custos de tratamento de animais acometidos, controle e prevenção de novos casos de intoxicação (Tokarnia *et al.*, 2000).

As pesquisas para identificação dos princípios tóxicos responsáveis pela toxicidade das plantas ainda têm muito a avançar, visto que significativa parte das espécies de plantas tóxicas ainda possuem seus princípios tóxicos desconhecidos. O isolamento e a identificação dos princípios tóxicos das plantas responsáveis por provocar quadros de intoxicação em animais de produção contribui para uma melhor compreensão do mecanismo de ação dos mesmos (Barbosa *et al.*, 2007; Leal, 2018), além de servir como marcador auxiliar no diagnóstico das intoxicações, quando for possível o seu isolamento em amostras de tecidos ou fluidos provenientes de animais suspeitos de intoxicação, em conjunto com os aspectos epidemiológicos, clínicos e patológicos (Pedroza, 2015; Marinho, 2022). A identificação de compostos tóxicos para utilização como marcador auxiliar para diagnóstico apresenta grande valia, principalmente em plantas que provocam sintomatologia pouco específica, como é o caso das plantas que afetam o trato gastrointestinal.

Plumbago scandens, popularmente conhecida como louco, caataia, caapomonga, e erva-do-diabo, é uma planta pertencente à família Plumbaginaceae, ocorrendo em todas as regiões do Brasil (Funez, 2023). Foi descrita como experimentalmente tóxica para bovinos (Tokarnia e Dobereiner, 1982), além de apresentar toxicidade natural com comprovação experimental em caprinos (Medeiros *et al.*, 2001). Os principais sinais clínicos apresentados pelos animais intoxicados foram sialorreia, taquicardia, dispneia, edema submandibular, timpanismo, pigmentação cinza escura da mucosa oral, anorexia, atonia ruminal, cólicas, fezes secas ou amolecidas, e coloração escura da urina. Na necropsia, foram observados edema em parede ruminal, desprendimento da mucosa e congestão, além de pigmentação cinza escura na mucosa do trato digestório anterior (Tokarnia e Dobereiner, 1982; Medeiros *et al.*, 2001). *P. scandens* possui em sua composição uma naftoquinona denominada plumbagina, que tem vasta atividade biológica descrita (Lima *et al.*, 1968; Thakor e Janathia, 2022). Como a plumbagina apresentou elevada atividade citotóxica em estudos *in vitro* (Lin *et al.*, 2003; Neves, 2023) e promoveu lesões histopatológicas em segmentos de duodeno e íleo em estudo *ex vivo* (Bothiraja *et al.*, 2012), é provável que seja a responsável pelos quadros de intoxicação dos animais domésticos.

Diversas metodologias analíticas foram desenvolvidas para identificação da plumbagina em amostras de plantas e extratos vegetais. No entanto, uma dificuldade para a confirmação do diagnóstico em casos de intoxicações naturais por *P. scandens* é a falta de metodologia analítica que permita a identificação da plumbagina nos animais intoxicados, estabelecendo de forma inequívoca que houve o consumo da planta. Neste estudo foram desenvolvidas metodologias para detecção da plumbagina em plantas e em amostras de conteúdo ruminal utilizando cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e cromatografia em camada delgada (CCD), adaptando metodologias desenvolvidas para plantas ou outras amostras. Estas metodologias poderão ser utilizadas para confirmar ou descartar o consumo de *Plumbago* em casos de animais suspeitos da intoxicação. As técnicas de CLAE propiciam resultados quantitativos. Por outro lado, a CCD gera resultados qualitativos e é menos sensível, mas é de simples implantação e de menor custo, o que viabiliza sua implantação em grande número de laboratórios.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O objetivo deste trabalho foi desenvolver metodologias analíticas para determinação dos níveis de plumbagina em amostras de folhas, caules e conteúdo ruminal, para utilização como marcador químico auxiliar no diagnóstico laboratorial de intoxicação.

2.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos foram:

- desenvolver uma metodologia para identificação de plumbagina em conteúdo ruminal utilizando cromatografia em camada delgada (CCD);
- desenvolver uma metodologia para quantificação de plumbagina em folhas, caules e conteúdo ruminal utilizando cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE);
- determinar os níveis de plumbagina em folhas e caules de *Plumbago scandens* e *Plumbago auriculata*.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Plantas tóxicas

O metabolismo das plantas pode formar compostos secundários, que não apresentam função específica para o crescimento ou reprodução das mesmas (Osweiler, 1996). Estes compostos podem provocar diversas alterações nos organismos que consomem as plantas que os produzem, sendo, portanto, considerados adjuvantes de sobrevivência por impedir que as plantas sejam consumidas até a extinção, devido aos efeitos nocivos que podem variar desde baixa palatabilidade ou digestibilidade, danos moderados que resulte em aversão à planta, e até adoecimento ou óbito dos animais que as consomem (Sánchez-Sánchez e Morquecho-Contreras, 2017).

Os diversos metabólitos secundários produzidos pelas plantas são amplamente estudados devido aos seus potenciais efeitos farmacológicos, dentre eles, para uso na agropecuária como inseticidas, uso na indústria cosmética como aromatizantes, e na indústria farmacêutica para desenvolvimento de novos fármacos para tratamentos de doenças em animais e humanos (Acamovic e Brooker, 2005; Twaij e Hasan, 2022).

Todas as plantas produzem compostos secundários, que podem apresentar potencial efeito tóxico para organismos que as consomem. No entanto, a grande maioria das plantas não apresenta significativa importância toxicológica para animais domésticos ou humanos, devido a concentração baixa de compostos tóxicos, e/ou a inativação das substâncias potencialmente tóxicas durante o processo de preparo do vegetal para uso na alimentação (Liener, 1969; D'Mello *et al.*, 1991).

O termo planta tóxica de importância pecuária é utilizado para designar plantas que tem o potencial de serem consumidas em condições naturais, e em quantidade suficiente para provocar intoxicações em animais de produção e, conseqüentemente, resulte em perdas econômicas diretas, como queda no desempenho ou óbito, e/ou perdas econômicas indiretas, como custos de tratamento de animais acometidos, controle e prevenção de novos casos de intoxicação (Tokarnia *et al.*, 2000).

3.2 Epidemiologia das intoxicações

Os casos de intoxicação por plantas geralmente ocorrem em situações que animais estão submetidos à privação de alimentos, privação de água que diminui a percepção da

palatabilidade e a capacidade de seleção. Para haver a intoxicação, o animal deverá ter acesso à planta tóxica. Um fator agravante que propicia a ocorrência de surtos de intoxicação é a facilitação social, que ocorre quando um animal inicia o consumo de determinada planta e induz outros animais do rebanho ao consumo por meio do comportamento coletivo (Riet-Correa *et al.*, 2012).

Fatores como estágio vegetativo, parte da planta, época do ano e ocorrência de fatores estressantes podem afetar a toxicidade das plantas, bem como a idade, sexo, raça, pigmentação da pele, estado nutricional e de saúde podem afetar a sensibilidade individual dos animais às toxinas das plantas (Tokarnia *et al.*, 2000).

3.3 Plantas tóxicas de importância pecuária

O número de espécies de plantas tóxicas de importância pecuária aumenta constantemente devido a novas pesquisas que são realizadas na área (Pessoa *et al.* 2013). Riet-Correa *et al.* (2023) descreve a ocorrência de 162 espécies de plantas tóxicas de importância pecuária no Brasil, entretanto, após a publicação deste trabalho, Perosa *et al.* (2023) descreveram a toxicidade natural e experimental de *Melanthera latifolia*, que ainda não havia sido reportada como tóxica, e não era descrita entre as espécies de plantas tóxicas de importância pecuária. Com isso, até o presente momento são descritas pelo menos 163 espécies de plantas tóxicas de importância pecuária no Brasil.

Para fins didáticos, as plantas tóxicas de importância pecuária são agrupadas de acordo com o principal quadro clínico provocado e o sistema afetado nos animais que as consomem, e divididas em subgrupos de acordo com a característica das lesões provocadas, e também de acordo com o princípio tóxico contido (Tokarnia *et al.*, 2000, 2012). Riet-Correa *et al.* (2023) fizeram um compilado das publicações sobre plantas tóxicas de importância pecuária da América do Sul, reunindo as atualizações sobre novas espécies consideradas tóxicas e identificação de princípios tóxicos. Estes autores ressaltaram que até a publicação desse trabalho, 42% das plantas descritas como tóxicas de importância pecuária na América do Sul ainda tem seus princípios tóxicos desconhecidos, destacando a importância da realização de mais estudos na área.

3.4 Plantas que provocam perturbações ao sistema digestório

No Brasil, atualmente são descritas mais de 80 espécies de plantas com potencial de provocar perturbações digestivas em maior ou menor intensidade a animais de produção, para as quais já foi relatada a ocorrência de intoxicação natural e/ou experimental, considerando as plantas tóxicas de importância pecuária que afetam primariamente o trato gastrointestinal, as plantas que afetam majoritariamente outros sistemas e também provocam perturbações digestivas, e as plantas com relatos de toxicidade experimental. O quadro clínico-patológico de perturbações digestivas resultante da intoxicação pela maioria destas plantas apresenta significativas semelhanças, consistindo principalmente nos sinais clínicos de cólica, alterações na motilidade do trato gastrointestinal, alterações na característica das fezes, que podem se apresentar secas, amolecidas ou diarreicas, frequentemente escuras, e timpanismo. Na necropsia, animais acometidos podem apresentar rubor em mucosas do trato gastrointestinal, além de edemas, úlceras, e desprendimento da camada mucosa dos pré estômagos (Tokarnia *et al.*, 2012; Riet-Correa *et al.*, 2023).

O Quadro 1 a seguir agrupa as plantas tóxicas que afetam majoritariamente o trato gastrointestinal de animais de produção, para as quais há relatos de ocorrência de intoxicação espontânea no Brasil.

Quadro 1. Plantas tóxicas que afetam majoritariamente o trato gastrointestinal de animais de produção no Brasil, para as quais já foi descrita a ocorrência de intoxicação espontânea

| Planta | Composto responsável pela intoxicação | Regiões de ocorrência da planta | Referências |
|---|--|--|--|
| <i>Baccharis coridifolia</i> e <i>B. megapotâmica</i> | Tricotecenos macrocíclicos | Sul e sudeste | Tokarnia e Dobereiner, 1975; Habermehl <i>et al.</i> , 1985; Silveira <i>et al.</i> , 1999; Rissi <i>et al.</i> , 2005; Rozza <i>et al.</i> , 2006; Alda <i>et al.</i> , 2009; Pedroso <i>et al.</i> , 2010; Oliveira Filho <i>et al.</i> , 2011; Panziera <i>et al.</i> , 2015; Barros e Jarvis, 2022 |
| <i>Baccharis vulneraria</i> (sin. <i>Baccharidastrum triplinervium</i>), | Desconhecido | Sul, sudeste e cento-oeste | Langohr <i>et al.</i> , 2005; Costa <i>et al.</i> , 2022; Heiden, 2023 |

Continua

Quadro 2. Plantas tóxicas que afetam majoritariamente o trato gastrointestinal de animais de produção no Brasil, para as quais já foi descrita a ocorrência de intoxicação espontânea (continuação)

| Planta | Composto responsável pela intoxicação | Regiões de ocorrência da planta | Referências |
|--|--|--|--|
| <i>Centratherum</i> spp. | Desconhecido | Todas as regiões do Brasil | Yassaki, 2006; Medeiros <i>et al.</i> , 2009; Marques <i>et al.</i> , 2023 |
| <i>Dieffenbachia</i> spp. | Cristais de oxalato de cálcio | Todas as regiões do Brasil (planta ornamental) | Tokarnia <i>et al.</i> , 1995; Dantas <i>et al.</i> , 2007; Nogueira e Andrade, 2011; Pessoa <i>et al.</i> , 2017 |
| <i>Distimake macrocalyx</i> (sin. <i>Merremia macrocalyx</i>) | Desconhecido | Todas as regiões do Brasil | Brito <i>et al.</i> , 2019; Petrongari, 2023 |
| <i>Jatropha curcas</i> e <i>J. ribifolia</i> | Ésteres diterpenoides de forbol, curcina | Todas as regiões do Brasil | Oliveira <i>et al.</i> , 2008; Pimentel <i>et al.</i> , 2012; Burrows e Tyrl, 2013; Madureira <i>et al.</i> , 2014; Bigio <i>et al.</i> , 2023 |
| <i>Luetzelburgia auriculata</i> | Desconhecido | Nordeste, norte, centro-oeste e sudeste | Mello <i>et al.</i> , 2010; Cardoso, 2023 |
| <i>Medicago sativa</i> | Altos teores de CNF e PDR | Todas as regiões do Brasil (planta forrageira) | Rassini, 1998; Tokarnia <i>et al.</i> , 2000 |
| <i>Megathyrsus maximum</i> (sin. <i>Panicum maximum</i>) | Altos teores de CNF | Todas as regiões do Brasil (planta forrageira) | Cerqueira <i>et al.</i> , 2009; Riet-Correa <i>et al.</i> , 2011; Souza <i>et al.</i> , 2017; França <i>et al.</i> , 2021; Silva, 2023 |
| <i>Melia azedarach</i> | Tetranortriterpenos | Todas as regiões do Brasil | Oelrichs <i>et al.</i> , 1983; Mendez <i>et al.</i> , 2002; Flores, 2023 |
| <i>Nierembergia linariifolia</i> (sin. <i>N. hippomanica</i>) | Desconhecido | Sul | Sallis <i>et al.</i> , 2003; Vignoli-Silva e Mentz, 2023a |

Continua

Quadro 3. Plantas tóxicas que afetam majoritariamente o trato gastrointestinal de animais de produção no Brasil, para as quais já foi descrita a ocorrência de intoxicação espontânea (continuação)

| Planta | Composto responsável pela intoxicação | Regiões de ocorrência da planta | Referências |
|---|--|---|--|
| <i>Phytolacca decandra</i> | Desconhecido | Todas as regiões do Brasil | Ecco <i>et al.</i> , 2001 |
| <i>Plumbago scandens</i> | Plumbagina | Todas as regiões do Brasil | Lima <i>et al.</i> , 1968; Tokarnia e Dobereiner, 1982; Medeiros <i>et al.</i> , 2001; Lin <i>et al.</i> , 2003; Bothiraja <i>et al.</i> , 2012; Kumar <i>et al.</i> , 2015; Thakor e Janathia, 2022, Funez, 2023; Neves, 2023 |
| <i>Portulaca elatior</i> e <i>P. oleracea</i> | Desconhecido | Todas as regiões do Brasil | Galiza <i>et al.</i> , 2011; Oliveira Neto <i>et al.</i> , 2017; Oliveira, 2020; Neves, 2022; Santos e Hassemer, 2023 |
| <i>Raulinoreitzia tremula</i> (<i>Eupatorium tremulum</i>) | Desconhecido | Sul, sudeste e nordeste | Lucioli <i>et al.</i> , 2007; Souza, 2007, Hattori, 2023 |
| <i>Ricinus communis</i> | Ricina | Todas as regiões do Brasil | Tokarnia <i>et al.</i> , 2000; Albuquerque <i>et al.</i> , 2014; Fonseca e Soto-Blanco, 2014; Montão <i>et al.</i> , 2018; Machado <i>et al.</i> , 2022 |
| <i>Simarouba versicolor</i> | Desconhecido | Norte, nordeste, centro-oeste e sudeste | Santos <i>et al.</i> , 2013; Devecchi <i>et al.</i> , 2023 |
| <i>Sisyrinchium platense</i> | Desconhecido | Centro-oeste e sul | Mendez <i>et al.</i> , 1993; Eggers e Inácio, 2023 |
| <i>Tanaecium dichotomum</i> (sin. <i>Arrabidaea corallina</i>) | Desconhecido | Norte, nordeste centro-oeste e sudeste | Pessoa <i>et al.</i> , 2010; Frazão, 2023 |

Continua

Quadro 4. Plantas tóxicas que afetam majoritariamente o trato gastrointestinal de animais de produção no Brasil, para as quais já foi descrita a ocorrência de intoxicação espontânea (continuação)

| Planta | Composto responsável pela intoxicação | Regiões de ocorrência da planta | Referências |
|--|--|--|---|
| <i>Trifolium pratense</i> e <i>T. repens</i> | Altos teores de CNF e PDR | Todas as regiões do Brasil (planta forrageira) | Tokarnia <i>et al.</i> , 2000; Rocha <i>et al.</i> , 2007; Dalto <i>et al.</i> , 2009 |

Intoxicações por outras espécies de plantas tóxicas que afetam majoritariamente outros sistemas do organismo podem cursar também com perturbações digestivas em maior ou menor intensidade, como cólicas, timpanismo, alterações nas características das fezes, e/ou lesões no trato gastrointestinal. As intoxicações por plantas que causam anemia hemolítica, plantas nefrotóxicas e plantas neurotóxicas podem cursar também com quadros de diarreia e/ou timpanismo (Tokarnia *et al.*, 2000), e intoxicações por plantas hepatotóxicas frequentemente são acompanhadas de perturbações digestivas, caracterizadas por cólicas, alterações na motilidade do trato gastrointestinal, e alterações na característica das fezes, que podem se apresentar diarreicas ou ressecadas, frequentemente escuras (Santos *et al.*, 2008). O Quadro 2 a seguir agrupa as plantas cuja intoxicação, além da patologia principal provocada, também provocam quadro clínico-patológico relacionado ao trato gastrointestinal.

Quadro 5. Plantas que afetam majoritariamente outros órgãos/sistemas do organismo, mas também afetam o trato gastrointestinal

| Planta | Toxicidade principal | Regiões de ocorrência | Referências |
|--|-----------------------------|------------------------------|--|
| <i>Acanthocladus brasiliensis</i> (sin. <i>Polygala klotzschii</i>) | Neurotóxica | Centro-oeste, sudeste e sul | Tokarnia <i>et al.</i> , 1976; Pastore, 2023 |
| <i>Amaranthus blitum</i> , <i>A. hybridus</i> e <i>A. spinosus</i> | Nefrotóxicas | Todas as regiões do Brasil | Ferreira <i>et al.</i> , 1991; Tokarnia <i>et al.</i> , 2000; Stigger <i>et al.</i> , 2013; Andrade Neto <i>et al.</i> , 2016; Senna, 2023 |
| <i>Argythamnia desertorum</i> (sin. <i>Ditaxis desertorum</i>) | Anemia hemolítica | Nordeste e sudeste | Tokarnia <i>et al.</i> , 1997; Külkamp e Ornelas, 2023 |

Continua

Quadro 6. Plantas que afetam majoritariamente outros órgãos/sistemas do organismo, mas também afetam o trato gastrointestinal (continuação)

| Planta | Toxicidade principal | Regiões de ocorrência | Referências |
|---|--|--|--|
| <i>Casearia commersoniana</i> | Neurotóxica | Norte, nordeste, centro-oeste e sudeste | Bezerra <i>et al.</i> , 2012; Marquete e Medeiros, 2023 |
| <i>Cestrum</i> spp., <i>C. axillare</i> , <i>C. corymbosum</i> , <i>C. intermedium</i> e <i>C. parqui</i> | Hepatotóxicas (insuficiência hepática aguda) | Todas as regiões do Brasil | Santos <i>et al.</i> , 2008; Marinho, 2022; Vignoli-Silva e Mentz, 2023b |
| <i>Combretum glaucocarpum</i> (sin. <i>Thiloa glaucocarpa</i>) | Nefrotóxica | Norte, nordeste e sudeste | Tokarnia <i>et al.</i> , 2000; Helayel <i>et al.</i> , 2017; Ribeiro <i>et al.</i> , 2023 |
| <i>Copernicia Prunifera</i> | Hepatotóxica, nefrotóxica | Norte, nordeste e centro-oeste | Andrade <i>et al.</i> , 2008; Vianna, 2023 |
| <i>Cycas revoluta</i> | Hepatotóxica (insuficiência hepática aguda) | Todas as regiões do Brasil (planta ornamental) | Ferreira <i>et al.</i> , 2015 |
| <i>Dodonaea viscosa</i> | Hepatotóxica (insuficiência hepática aguda) | Nordeste, sudeste e sul | Cattani <i>et al.</i> , 2004; Carvalho <i>et al.</i> , 2008 |
| <i>Enterolobium contortisilicium</i> , <i>E. gummiferum</i> e <i>E. timbouva</i> | Fotossensibilização hepatógena, abortamentos | Nordeste, centro-oeste, sudeste e sul | Tokarnia <i>et al.</i> , 1999, 2012; Carvalho, 2003; Costa <i>et al.</i> , 2009; Gadelha <i>et al.</i> , 2015; Leal <i>et al.</i> , 2017 |
| <i>Hovenia dulcis</i> | Neurotóxica | Nordeste, centro-oeste, sudeste e sul | Cardoso <i>et al.</i> , 2015; Lima <i>et al.</i> , 2023 |
| <i>Kalanchoe</i> spp. | Cardiotóxica | Todas as regiões do Brasil (planta ornamental) | Nascimento, 2017 |

Continua

Quadro 7. Plantas que afetam majoritariamente outros órgãos/sistemas do organismo, mas também afetam o trato gastrointestinal (continuação)

| Planta | Toxicidade principal | Regiões de ocorrência | Referências |
|--|--|--|--|
| <i>Lessingianthus rubricaulis</i> (sin. <i>Vernonia rubricaulis</i>) e <i>L. mollissimus</i> (sin. <i>V. mollissima</i>) | Hepatotóxicas (insuficiência hepática aguda) | Todas as regiões do Brasil | Brum <i>et al.</i> , 2002; Santos <i>et al.</i> , 2008; Loeuille <i>et al.</i> , 2023 |
| <i>Melanthera latifolia</i> | Hepatotóxica (insuficiência hepática aguda) | Todas as regiões do Brasil | Mondin, 2023; Perosa <i>et al.</i> , 2023 |
| <i>Myoporum laetum</i> | Hepatotóxica | Todas as regiões do Brasil (planta ornamental) | Bonel-Raposo, 2004; |
| <i>Myrocarpus frondosus</i> | Fotossensibilização hepatógena | Nordeste, sudeste e sul | Tineli, 2021; Sartori, 2023 |
| <i>Nerium oleander</i> | Cardiotóxica | Todas as regiões do Brasil (planta ornamental) | Tokarnia <i>et al.</i> , 2000; Soto-Blanco <i>et al.</i> , 2006; Pedroso <i>et al.</i> , 2009; Souza <i>et al.</i> , 2018; Botelho <i>et al.</i> , 2019; Soto-Blanco, 2021 |
| <i>Pombalia calceolaria</i> (sin. <i>Hybanthus calceolaria</i>) | Neurotóxica | Norte, nordeste, centro-oeste e sudeste | Carvalho <i>et al.</i> , 2014; Paula-Souza, 2023 |
| <i>Pterodon emarginatus</i> | Hepatotóxica (insuficiência hepática aguda) | Norte, nordeste, centro-oeste e sudeste | Cruz <i>et al.</i> , 2012; Sant'Ana <i>et al.</i> , 2012; Carvalho <i>et al.</i> , 2023 |
| <i>Ruehssia megalantha</i> (sin. <i>Marsdenia megalantha</i>) | Neurotóxica | Nordeste | Geraldo Neto, 2017; Espírito Santo <i>et al.</i> , 2023 |

Continua

Quadro 8. Plantas que afetam majoritariamente outros órgãos/sistemas do organismo, mas também afetam o trato gastrointestinal (continuação)

| Planta | Toxicidade principal | Regiões de ocorrência | Referências |
|--|---|--|---|
| <i>Senecio brasiliensis</i> , <i>S. oxyphyllus</i> , <i>S. heterotrichus</i> , <i>S. selloi</i> , <i>S. madagascariensis</i> , <i>S. tweediei</i> , <i>S. desiderabilis</i> e <i>S. cisplatinus</i> | Hepatotóxicas (fibrose hepática) | Sul e sudeste | Karam <i>et al.</i> , 2011; Panziera <i>et al.</i> , 2018 |
| <i>Sessea brasiliensis</i> | Hepatotóxica (insuficiência hepática aguda) | Sudeste | Canella <i>et al.</i> , 1968; Soares <i>et al.</i> , 2023 |
| <i>Sida planicaulis</i> (sin. <i>Sida carpinifolia</i>) | Neurotóxica | Nordeste, centro-oeste, sudeste e sul | Furlan <i>et al.</i> , 2008; Bovini, 2023 |
| <i>Stryphnodendron obovatum</i> , <i>S. coriaceum</i> , <i>S. adstringens</i> , <i>S. fissuratum</i> , e <i>S. rotundifolium</i> | Fotossensibilização hepatógena, abortamentos | Todas as regiões do Brasil | Tokarnia <i>et al.</i> 1991, 2000; Brito <i>et al.</i> , 2001; Scalon, 2007; Aguiar-Filho <i>et al.</i> , 2013; Santos <i>et al.</i> , 2020 |
| <i>Talisia esculenta</i> | Neurotóxica | Todas as regiões do Brasil | Melo <i>et al.</i> , 2019; |
| <i>Trema micranthum</i> (sin. <i>Trema micranta</i>) | Hepatotóxica (insuficiência hepática aguda) | Todas as regiões do Brasil | Traverso <i>et al.</i> , 2004; Machado, 2023 |
| <i>Urochloa arrecta</i> (sin. <i>Brachiaria radicans</i>) | Anemia hemolítica | Todas as regiões do Brasil (planta forrageira) | Tokarnia <i>et al.</i> , 2002; Gava <i>et al.</i> , 2010; Bianco <i>et al.</i> , 2015; Jayme <i>et al.</i> , 2022 |
| <i>Xanthium</i> spp. | Hepatotóxicas (insuficiência hepática aguda) | Norte, nordeste, sudeste e sul | Santos <i>et al.</i> , 2008; Alves, 2023 |

Diversas plantas possuem toxicidade experimental a animais de produção, que cursam dentre outras patologias, com perturbações ao sistema digestório, sem, no entanto, haver relatos na literatura confirmando a ocorrência espontânea de intoxicação em condições naturais. As

plantas que apresentam toxicidade experimental cujo quadro clínico cursa com perturbações digestivas são agrupadas no Quadro 3 a seguir.

Quadro 9. Plantas que apresentam toxicidade experimental a animais de produção, cujo quadro clínico cursa com perturbações ao trato gastrointestinal

| Planta | Locais de ocorrência | Referências |
|--|--|--|
| <i>Allamanda cathartica</i> | Todas as regiões do Brasil (planta ornamental) | Tokarnia <i>et al.</i> , 1995; Nogueira e Andrade, 2011 |
| <i>Asclepias</i> spp. | Todas as regiões do Brasil | Rapini, 2000; Tokarnia <i>et al.</i> , 1972, 2001 |
| <i>Baccharis dracunculifolia</i> | Centro-oeste, nordeste, sudeste e sul | Habermehl <i>et al.</i> , 1985; Tokarnia <i>et al.</i> , 2000; Budel <i>et al.</i> , 2004; Heiden, 2023 |
| <i>Casimirella ampla</i> e <i>C. rupestris</i> (sin. <i>Humiranthera</i> spp.) | Norte, nordeste e centro-oeste | Döbereiner e Tokarnia, 1982; Amorim, 2023 |
| <i>Colocasia antiquorum</i> | Todas as regiões do Brasil (planta ornamental) | Tokarnia <i>et al.</i> , 1995, Nogueira e Andrade, 2011 |
| <i>Coutoubea ramosa</i> | Norte, nordeste, centro-oeste e sudeste | Tokarnia e Döbereiner, 1981; Pott e Afonso, 2000; Calió, 2023 |
| <i>Rhododendron</i> spp. | Todas as regiões do Brasil (planta ornamental) | Tokarnia <i>et al.</i> , 1995, Nogueira e Andrade, 2011 |
| <i>Riedeliella graciliflora</i> | Centro-oeste, sudeste e nordeste | Górniak <i>et al.</i> , 1995; Pott e Afonso, 2000; Riet-Correa <i>et al.</i> , 2001; Miranda <i>et al.</i> , 2012; Moura, 2023 |
| <i>Schultesia guianensis</i> | Norte, nordeste, centro-oeste e sudeste | Tokarnia <i>et al.</i> , 1994; Everling e Calió, 2023 |
| <i>Thevetia peruviana</i> | Todas as regiões do Brasil (planta ornamental) | Tokarnia <i>et al.</i> , 1995, Nogueira e Andrade, 2011 |
| <i>Vernonanthura nudiflora</i> (sin. <i>Vernonia nudiflora</i>) | Sul | Döbereiner e Tokarnia, 1984; Castro <i>et al.</i> , 2023 |

3.4.1 *Plumbago scandens*

Plumbago scandens (Figura 1), popularmente conhecida como louco, caataia, caapomonga e erva-do-diabo, é uma planta pertencente à família Plumbaginaceae, ocorrendo em todas as regiões do Brasil (Funez, 2023). Foi descrita como experimentalmente tóxica para bovinos (Tokarnia e Dobereiner, 1982), além de apresentar toxicidade natural com comprovação experimental em caprinos (Medeiros *et al.*, 2001). Os principais sinais clínicos apresentados pelos animais intoxicados foram sialorreia, taquicardia, dispneia, edema submandibular, timpanismo, pigmentação cinza escura da mucosa oral, anorexia, atonia ruminal, cólicas, fezes secas ou amolecidas, e coloração escura da urina. Na necropsia, foram observados edema em parede ruminal, desprendimento da mucosa e congestão, além de pigmentação cinza escura na mucosa do trato digestório anterior (Tokarnia e Dobereiner, 1982; Medeiros *et al.*, 2001).



Figura 1. *Plumbago scandens*.

P. scandens possui em sua composição uma naftoquinona denominada plumbagina, que tem vasta atividade biológica descrita (Lima *et al.*, 1968; Thakor e Janathia, 2022). A

plumbagina apresenta elevada atividade citotóxica para diversas linhagens celulares cultivadas *in vitro* (Lin *et al.*, 2003; Neves, 2023). Em um estudo conduzido com *Plumbago zeylanica*, espécie considerada homônima de *P. scandens*, de 13 compostos isolados (ácido plumbágico e dois de seus glicosídeos, plumbagina e outras quatro naftoquinonas, e cinco cumarinas), apenas a plumbagina apresentou potente atividade citotóxica contra 7 diferentes linhagens celulares (Lin *et al.*, 2003). Além disto, a toxicidade aguda de diferentes extratos das raízes de *P. zeylanica* em ratos foi proporcional ao conteúdo de plumbagina (Kumar *et al.*, 2015). Ainda, a avaliação histopatológica de segmentos de duodeno e íleo de ratos incubados com plumbagina isolada revelou infiltração celular, danos nas vilosidades e no epitélio, junções intercelulares, dilatação do lúmen e destruição das glândulas submucosas (Bothiraja *et al.*, 2012). Assim, é provável que a plumbagina seja a substância responsável pelos quadros de intoxicação dos animais domésticos.

3.5 Diagnósticos diferenciais de intoxicação por plantas que afetam o trato gastrointestinal

3.5.1 Intoxicação por arsênio

A ingestão de arsênio, que pode ser oriundo de contaminações de água ou alimentos com arsenicais inorgânicos ou orgânicos, como pesticidas arsenicais, resíduos de mineração, tintas e cinzas de materiais como pilhas e madeira tratada ou pintada pode resultar intoxicações, que podem resultar em morte súbita, perturbações digestivas como diarreia e diarreia sanguinolenta, ataxia, desidratação, dispneia, sialorreia, hematúria e icterícia. As alterações patológicas incluem ulcerações em mucosas e edema de submucosas do trato gastrointestinal, gastroenterite hemorrágica, e petéquias na mucosa da bexiga (Döbereiner *et al.*, 1967; Bergeland *et al.*, 1976; Riviere *et al.*, 1981; Bertin *et al.*, 2013; Golçalves, 2015; Gonçalves *et al.*, 2017).

3.5.2 Intoxicação aguda por flúor

Podem ocorrer casos de intoxicação aguda por flúor em situações de contaminações ambientais por efluentes a base de flúor, erros de manejo na formulação de minerais ou quando animais tem acesso a componentes a base de flúor, como fluorsilicato de sódio, que é usado para floretação de água em estações de tratamento e nas indústrias de pigmentos, cerâmicas e vidros, Foi descrito que animais intoxicados por fluorsilicato de sódio apresentam sialorreia,

tremores musculares, cólica, diarreia e polidipsia. Na necropsia, foram observados úlceras, rubor e desprendimento da camada mucosa de pré-estômagos, rubor difuso, ulcerações e edema na mucosa do abomaso, e necrose em tecido linfoide. Durante a realização das necropsias, foi notado odor forte semelhante a derivados de petróleo exalado pelos cadáveres. A intoxicação foi reproduzida em condições experimentais cursando com achados clínico-patológicos semelhantes à intoxicação natural. (Lucioli *et al.*, 2007).

3.5.3 Intoxicações por micotoxinas

Micotoxinas produzidas por fungos que contaminam grãos e silagens, como as aflatoxinas produzidas por fungos do gênero *Aspergillus*, as ocratoxinas produzidas por fungos dos gêneros *Aspergillus* e *Penicillium*, e os tricotecenos produzidas por fungos dos gêneros *Fusarium* e *Myrothecium*, podem resultar em distúrbios do trato digestório, além de outras patologias. Os sinais clínicos das micotoxicoses são variáveis de acordo com a micotoxina responsável pelo quadro e a espécie animal afetada (Pierezan *et al.*, 2010; Vedovatto *et al.*, 2020).

3.5.4 Acidose ruminal aguda

Animais que ingerem grandes quantidades de alimentos com alto teor de carboidratos não fibrosos e/ou baixo teor de fibra, como grãos e soro de leite, especialmente em condições de falta de adaptação prévia, podem desenvolver acidose ruminal aguda. Esta acidose ocorre pela alteração no perfil fermentativo do rúmen e consequente queda no pH ruminal. Animais acometidos podem apresentar sinais clínicos de apatia, taquicardia, taquipneia, desidratação, diminuição da temperatura corporal, atonia ruminal, distensão abdominal por líquidos e fezes amolecidas ou diarreia, com coloração cinzenta ou amarelada. Na necropsia, se observa distensão ruminal, congestão de vasos na serosa, rubor em mucosas do trato gastrointestinal, e presença de conteúdo líquido e fétido (Gava *et al.*, 2018; Gebert e Morais, 2022).

3.5.5 Distúrbios abdominais não infecciosos ou secundários

Diversos distúrbios não infecciosos, ou secundários a outras patologias, podem cursar com sinais clínicos de cólica em bovinos. Fatores obstrutivos no intestino delgado, como intussuscepção, vólvulos e torção de raiz mesentérica, podem resultar em quadros de cólica

com evolução superaguda; nesses casos há presença de gás e líquido em porções anteriores do trato digestório, e as fezes estão escassas. Indigestão simples aguda também induz quadros com sinais clínicos de apatia, anorexia, cólica e diarreia, também com presença de gás e líquido em alças intestinais. Úlceras abomasais perfuradas podem induzir quadros com sinais clínicos de apatia, febre, desidratação, cólica, fezes amolecidas ou diarreicas de coloração escura (melena) e anemia. Quadros de peritonite resultantes de obstruções parciais ou perfurações em segmentos do trato gastrointestinal também podem induzir quadros com sinais de cólica e diarreia. Afecções do sistema gênito-urinário, como pielonefrite aguda, cálculo renal, obstrução uretral, e torção uterina, podem resultar em cólica, mas sem alterações relacionadas ao tubo digestório. A realização do exame clínico permite a identificação dos sistemas afetados, e exames complementares, como laparotomia, necropsia e exames laboratoriais podem ser necessários para exclusão de diagnósticos diferenciais (Divers e Peek, 2008).

3.5.6 Doenças infecciosas que cursam com distúrbios do trato gastrointestinal

Diversas doenças infecciosas podem cursar com perturbações ao sistema digestório, e devem ser incluídas nos diagnósticos diferenciais das intoxicações por plantas que afetam o trato gastrointestinal. Se destacam a diarreia viral bovina (BVD) (Fino *et al.*, 2012), as clostridioses, especialmente as infecções por *Clostridium difficile* e toxinfecções por sorovares de *Clostridium perfringens* (Lobato *et al.*, 2013; Pires *et al.*, 2015; Quevedo, 2015), a febre catarral maligna (Garmatz *et al.*, 2004; Mendonça *et al.*, 2008; Cunha *et al.*, 2014), a leucose enzoótica bovina (Braga *et al.*, 1998; Silva *et al.*, 2022), a paratuberculose, ou doença de Johne (Yamasaki *et al.*, 2013; Belo Reis *et al.*, 2015; Setim *et al.*, 2023), as salmoneloses (Vargas, 2016; Molossi *et al.*, 2019), e a tuberculose (Barreto, 2017).

3.5.7 Doenças parasitárias que provocam perturbações digestórias

Dentre as doenças parasitárias que cursam com manifestações clínicas de diarreia, se destacam as parasitoses por diversas espécies de *Eimeria* (Martins *et al.*, 2020), e parasitoses por nematódeos, dos gêneros *Trichostrongylus*, *Cooperia* e *Ostertagia* (Bowman, 2010).

3.6 Diagnóstico de intoxicações por plantas

O quadro clínico apresentado por animais intoxicados por plantas que causam perturbações ao sistema digestório é significativamente semelhante para a maioria das espécies de plantas descritas. Além disso, as intoxicações por micotoxinas ou por agentes químicos e os distúrbios digestórios infecciosos e não-infecciosos podem apresentar sinais clínicos mais ou menos semelhantes às provocadas nas intoxicações por plantas (Stegelmeier *et al.*, 2009). Assim, é de grande importância a avaliação dos fatores epidemiológicos envolvidos, juntamente com os sinais clínicos, alterações patológicas e realização de exames complementares para diagnosticar corretamente a etiologia da causa de perdas econômicas em questão.

Para o correto diagnóstico de intoxicação por plantas, é importante o conhecimento prévio sobre as plantas tóxicas existentes na região em que ocorreu o problema, e que tenham potencial de provocar o quadro clínico observado no animal afetado. Devem ser sempre levados em consideração os fatores epidemiológicos, como histórico de manejo com os animais, ocorrência de fatores que permitiram acesso a plantas tóxicas ou substâncias tóxicas, época do ano, disponibilidade de alimentos, além da presença da planta suspeita com sinais de ter sido consumida. Devem ser avaliados também os aspectos clínicos e patológicos, como os sinais clínicos apresentados, a evolução do quadro e os achados de necropsia e laboratoriais, para descartar os possíveis diagnósticos diferenciais que cursem com quadro semelhante (Evans, 2020; Stegelmeier *et al.*, 2020).

Para plantas hepatotóxicas que causam fibrose hepática, a realização de biópsia hepática em animais aparentemente saudáveis, após ocorrência de casos de intoxicação no rebanho pode apresentar utilidade para identificar animais com lesão hepática antes da manifestação dos sinais clínicos. Este procedimento possibilita o envio dos animais acometidos ao abate antes que venham a óbito naturalmente, a fim de reduzir as perdas econômicas (Barros *et al.*, 2007).

A identificação de fragmentos da planta suspeita de provocar a intoxicação em conteúdo digestório por meio de análise microscópica se mostra como ferramenta para confirmação da ingestão da planta, e contribui para se estabelecer o diagnóstico de intoxicação por planta juntamente com aspectos epidemiológicos, clínicos e patológicos. Cid *et al.* (2003) descreveram uma metodologia para determinar a presença de fragmentos de *Baccharis coridifolia*, *Cestrum parqui* e *Pascalina (Wedelia) glauca* em trato digestório e fezes de ovinos experimentalmente intoxicados, obtendo êxito na identificação dos fragmentos em conteúdo do trato digestório. Cid *et al.* (2011) descreveram a utilização deste método para detectar a presença de fragmentos de *Asclepias mellodora* em conteúdo digestório de ovinos experimentalmente intoxicados. Estes autores relataram que o rúmen e o retículo são os locais

mais adequados para coleta de material para análise, e que as amostras podem ser detectadas quando a morte ocorre até 5 dias após a ingestão da planta. Esta análise pode ser utilizada para confirmar a ingestão da planta, mas não para confirmar de forma isolada se a planta foi a responsável pela morte. Apesar das limitações, a análise microscópica serve como uma ferramenta auxiliar para diagnóstico, especialmente quando a carcaça do animal não está em boas condições para outros exames.

Para plantas que possuem descritos os seus compostos químicos, e principalmente quando os princípios tóxicos são conhecidos, a identificação destes em amostras de tecidos, fluidos ou conteúdo do trato digestório provenientes de animais com suspeita de intoxicação também se mostra como ferramenta auxiliar para o correto diagnóstico de intoxicação por planta. É possível a realização de análises de conteúdo ruminal e órgãos por meio de técnicas de cromatografia disponíveis para detecção de compostos originários de plantas, desde que estejam disponíveis metodologias adequadas (Evans, 2020). Dentre as metodologias disponíveis, são citados a seguir alguns exemplos. Pedroza (2015) isolou monofluoracetato (MFA) em *Psychotria hoffmanseggiana* e em amostras de fígado e conteúdo ruminal de bovino intoxicado por esta planta, o que auxiliou no estabelecimento do diagnóstico e confirmação da toxicidade da planta. Lee *et al.* (2020) descreveram o isolamento de alcaloides originários das plantas tóxicas *Delphinium barbeyi*, *Lupinus leucophyllus* e *Zigadenus paniculatus* em amostras de sangue, conteúdo ruminal total, líquido ruminal e líquido ocular em caprinos experimentalmente intoxicados pelas plantas descritas, em conteúdo ruminal total e líquido ruminal de vacas fistuladas experimentalmente intoxicadas com doses subletais, e em conteúdo ruminal de bovino que foi a óbito com suspeita de intoxicação natural por *Delphinium* sp. Marinho (2022) isolou dois glicosídeos diterpenoides em amostras de *Cestrum axillare* e *Cestrum mariquitense*, e isolou um destes compostos em amostras de fluido ruminal de animais intoxicados naturalmente e experimentalmente por estas plantas, e descreve que este composto é um bom marcador auxiliar para o diagnóstico de intoxicações por plantas do gênero *Cestrum*.

Metodologias de cromatografia são métodos físico-químicos amplamente utilizadas para separação, identificação e quantificação de substâncias, onde as substâncias são transportadas pelo eluente, denominado fase móvel, através da fase estacionária, que retém por mais ou menos tempo as substâncias transportadas pela fase móvel, durante a corrida cromatográfica (Collins *et al.*, 1997; Peres, 2002).

A cromatografia de camada delgada (CCD) produz resultados qualitativos, podendo ser utilizada para determinar se há ou não a presença de determinada substância em uma amostra testada. Apresenta menor sensibilidade, porém apresenta baixo custo de implantação e

execução. Consiste em depositar o preparado da amostra a ser testada em placa cromatográfica contendo a fase estacionária com auxílio de capilar, seguido de colocação da placa em cuba e imersão em eluente utilizado como fase móvel, e após a corrida cromatográfica, a placa pode ser lida sob luz natural, ou revelada através de luz ultravioleta ou pulverização de substâncias reagentes, a depender da substância a ser avaliada, onde diferentes substâncias aparecerão em diferentes alturas da placa, e poderão apresentar diferentes cores. A cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) produz resultados quantitativos, com alta sensibilidade, podendo ser utilizada para identificar e quantificar substâncias em amostras. Consiste em adicionar a amostra ao cromatógrafo, que será misturada aos solventes utilizados como fase móvel, que em seguida são bombeados através de uma coluna contendo a fase estacionária, com tempo determinado de corrida cromatográfica, e em seguida passam por um detector para identificação das substâncias (Collins *et al.*, 1997; Wolfender, 2009).

3.7 Pesquisa de compostos em plantas do gênero *Plumbago*

O composto denominado plumbagina (5-hydroxy-2-methyl-1,4-napthoquinone) foi isolado inicialmente de *Plumbago europea*, *Plumbago zeylanica* e *Plumbago rosea*, por Dulong D'Astafor em 1828 (Fieser e Dunn, 1936). Burt-Davy (1912) descreveu a plumbagina como uma substância de ação irritante e purgativa, capaz de provocar em humanos sintomas de cólica, tenesmo, vômito, estranguria, sonolência e sinais neurológicos discretos. Lima *et al.* (1968) isolaram plumbagina de *P. scandens*. Heble *et al.* (1974) cultivaram células isoladas de *P. zeylanica* e, após diferenciação em tecidos, descreveram que as raízes apresentam maiores concentrações de plumbagina em comparação com outros tecidos. Paiva *et al.* (2002) realizaram estudo fitoquímico de *P. scandens* e *P. auriculata* por meio de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), no qual identificaram flavonoides e a naftoquinona plumbagina. Ainda no mesmo estudo, foi relatado que a plumbagina ocorreu em maior quantidade nas folhas em *P. scandens*, e no caule em *P. auriculata*. Paiva *et al.* (2003) realizaram um compilado de dados sobre bioatividade de compostos de plantas da família Plumbaginaceae, descrevendo que plantas do gênero *Plumbago* são vastamente utilizadas com fins medicinais ao redor do mundo, e que a naftoquinona plumbagina possui descrição de ação antibacteriana, antifúngica, antimalárica, antitumoral, antiviral, leishmanicida, inseticida e tripanocida, dentre outras. Paiva *et al.* (2004) avaliaram diferentes formas de extração de plumbagina a partir das raízes de *P. scandens* para posterior quantificação por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG/MS). Dorni *et al.* (2007) descreveram método para quantificação de plumbagina

em *P. zeylanica*, *P. rosea* e *Plumbago capensis* por meio de cromatografia em camada delgada de alta eficiência (CCDAE). Esta metodologia foi considerada pelos autores como sendo mais barata e de mais fácil execução do que CLAE, para poder ser utilizada como rotina para pesquisa deste composto e sua quantificação em fármacos e fitoterápicos que utilizem esta substância.

Apesar do isolamento da plumbagina e da vasta descrição na literatura de sua bioatividade, ainda não está disponível uma metodologia analítica que permita a identificação da plumbagina em amostras de conteúdo ruminal. Esta determinação poderia ser utilizada para confirmar ou descartar o consumo de *Plumbago* em casos de animais suspeitos da intoxicação.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Isolamento do padrão de plumbagina

Para o desenvolvimento das metodologias analíticas, foi isolada e purificada a plumbagina. A metodologia utilizada foi baseada na descrita por Singh e colaboradores (2020). Foram coletadas raízes de *P. scandens*, que foram lavadas, secas e trituradas. Em seguida, estas raízes foram misturadas com etanol 99% e maceradas por 48 horas com agitação manual a cada 12 horas, aproximadamente. Após este período, a mistura foi filtrada para separação da porção líquida, e o resíduo sólido foi extraído novamente com etanol. Os filtrados obtidos foram juntados e o solvente foi removido em evaporador rotativo para obtenção do extrato etanólico.

Posteriormente, o extrato etanólico foi submetido a fracionamento por meio de cromatografia em coluna. O extrato foi dissolvido em hexano para ser aplicado em coluna de vidro de 50 mL contendo sílica gel 60 como fase estacionária. O fracionamento foi realizado com gradiente de 0, 2,5, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 e 100% de acetato de etila e hexano. As frações foram monitoradas por CCD, e as frações contendo plumbagina em maiores concentrações foram misturadas. A plumbagina obtida foi novamente cromatografada para elevar a pureza do composto isolado. A confirmação da identidade da plumbagina isolada foi obtida por CCD e por análise por CLAE com identificação do perfil obtido por espectro UV, comparando com informações da literatura (Paiva *et al.*, 2002; Rodrigues *et al.*, 2006; Unnikrishnan *et al.*, 2008; Satheeshkumar *et al.*, 2014) e com padrão puro comercial (TRC-P627000-100MG, Toronto Research Chemicals, Toronto, ON, Canadá). A determinação da pureza da plumbagina isolada foi determinada por CLAE, comparando com padrão puro comercial.

4.2 Análises por cromatografia em camada delgada (CCD)

As amostras utilizadas para a CCD foram folhas de *P. scandens*, *Urochloa brizantha* e *Megathyrsus maximum*, silagem de milho e conteúdo ruminal. O primeiro tipo de amostra foi utilizado para identificação da presença da plumbagina, enquanto as demais amostras foram utilizadas para determinar se poderia haver algum interferente analítico na amostra. Os volumes de amostra para a extração da plumbagina foram de 0,1g de *P. scandens*, 0,5g das demais amostras, e 0,1g de *P. scandens* misturada a 0,4g de cada uma das demais amostras. Cada amostra foi misturada a 5 ml de acetona, seguido por homogeneização em vórtex por um

minuto, e incubação em banho sonificador por 10 minutos. Em seguida, as amostras foram centrifugadas e a fração líquida foi separada.

Para a corrida cromatográfica, 25 µl do extrato de acetona de cada amostra foram aplicados em placas cromatográficas de vidro (0,25mm, 10x10cm) revestidas de sílica gel não modificada (ADAMANT UV254, Macherey-Nagel, Düren, Alemanha). Após avaliações preliminares, a fase móvel escolhida foi a utilizada por Mallavadhani *et al.* (2002) em uma metodologia desenvolvida para CCDAE. A fase móvel utilizada foi éter de petróleo:acetato de etila (94:6 v/v). Após a corrida cromatográfica, as placas foram examinadas sob luz natural e sob lâmpada de fluorescência no comprimento de onda de 254 nm. Posteriormente, as placas foram aspergidas com solução de hidróxido de potássio (KOH) a 5% em etanol, para nova observação sob luz natural.

4.3 Análises por cromatografia líquida de alta performance (CLAE)

As amostras utilizadas para a CLAE foram folhas e caule de *P. scandens* e *P. auriculata*, folhas de *U. brizantha* e *M. maximum*, silagem de milho e conteúdo ruminal. O primeiro tipo de amostra foi utilizado para identificação da presença da plumbagina, enquanto as demais amostras foram utilizadas para determinar se poderia haver algum interferente analítico na amostra. Os volumes de amostra para a extração da plumbagina foram de 0,1g de *P. scandens*, 1,0g das demais amostras. Cada amostra foi misturada a 10 ml de acetona, seguido por homogeneização em vórtex por um minuto, e incubação em banho sonificador por 10 minutos. Em seguida, as amostras foram centrifugadas e a fração sobrenadante foi separada. Foram misturados 5 ml do sobrenadante com 10 ml de água deionizada, e a mistura foi aplicada em cartucho com resina C8 (Chromabond C8 6ml/500mg, Macherey-Nagel, Düren, Alemanha) previamente condicionados com 3ml de água, 3 ml de metanol e novamente 3 ml de água. Após a aplicação da mistura, os cartuchos foram lavados com 3 ml de água, e a extração foi feita com 1,5 ml de metanol.

Os extratos das amostras foram previamente filtrados em filtro de seringa com poro de 0,22 µm para remoção de qualquer contaminante. A análise da plumbagina foi realizada em sistema CLAE (LC-20A Prominence, Shimadzu, Kyoto, Japão) utilizando coluna com fase estacionária C-8 (Zorbax Eclipse Plus-C8, 4,6 × 150 mm, 5 µm, Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EUA). Para determinação da melhor fase móvel, foram testadas previamente diversas combinações de acetonitrila ou metanol com água, em diferentes fluxos. A partir desta definição prévia, foi empregada como fase móvel acetonitrila:água (50:50 v:v), fluxo de 0,8

ml/min e tempo de corrida cromatográfica de 12 minutos. O detector foi programado para leitura da plumbagina em 264 nm. A identificação da plumbagina foi realizada comparando o tempo de retenção do padrão da plumbagina com a amostra, com confirmação pelo espectro UV (190-600 nm).

Para a validação da técnica analítica de CLAE, foram determinadas a seletividade, a linearidade, os limites de detecção e quantificação, e a recuperação (Codex Alimentarius, 2017; EC, 2019; Passagli *et al.*, 2023b). A avaliação da seletividade foi realizada comparando os cromatogramas oriundos da análise das amostras brancas com aqueles dos padrões de plumbagina, e depois foi feita a mistura do padrão às amostras brancas.

A linearidade foi realizada por meio da comparação da altura dos picos cromatográficos com a concentração do padrão de plumbagina. Para construção da curva analítica foram usadas as concentrações e as alturas dos picos cromatográficos e feita a regressão linear. A curva analítica foi elaborada com o padrão de plumbagina nas concentrações de 0,05; 0,1; 2,5; 5,0; 10; 25; 50; 100 e 250 µg/mL. O limite de detecção foi determinado por meio da relação sinal:ruído de 3:1. A determinação do limite de quantificação foi feita pela relação sinal:ruído de 10:1, em amostras replicadas.

A recuperação foi calculada em porcentagem comparando os valores obtidos pela adição da plumbagina em amostras de folhas de *P. auriculata* e de conteúdo ruminal para atingir as concentrações de 10, 100 e 1000 µg/g. Estas amostras foram processadas pelo método de extração desenvolvido neste trabalho e os valores obtidos na análise cromatográficas foram comparados com as mesmas quantidades finais do padrão de plumbagina que foi injetada no cromatógrafo sem o processo de extração.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Isolamento do padrão de plumbagina

A pureza da plumbagina isolada neste estudo determinada por CLAE comparando com padrão puro comercial foi de 82%.

5.2 Metodologia utilizando CCD

Algumas metodologias analíticas foram desenvolvidas para a identificação e/ou quantificação da plumbagina em amostras de plantas ou seus extratos. Estas metodologias utilizam espectrofotometria (Dohare *et al.*, 2015), CCD (Harborne, 1967; van der Vijver, 1972; Kapadia *et al.*, 2005; Marion Meyer *et al.*, 2007; Yogananth e Jothi Basu, 2009; Ariyanathan *et al.*, 2010), CCDAE (Mallavadhani *et al.*, 2002; Dorni *et al.*, 2007; Unnikrishnan *et al.*, 2008; Dubey *et al.*, 2009; Galal *et al.*, 2013; Usmani *et al.*, 2020; Katoch *et al.*, 2022), CG (Paiva *et al.*, 2004, 2005, 2011; Rajakrishnan *et al.*, 2017; Purwoko *et al.*, 2022), cromatografia líquida (Crouch *et al.*, 1990; Paiva *et al.*, 2002; Hsieh *et al.*, 2005; Wang e Huang, 2005; Rodrigues *et al.*, 2006; Unnikrishnan *et al.*, 2008; Kaewbumrung e Panichayupakaranant, 2012; Galal *et al.*, 2013; Jaisi *et al.*, 2013; Nayak *et al.*, 2015; Pereira *et al.*, 2015; Andhale *et al.*, 2019; Tiwari *et al.*, 2021; Shukla e Kushwaha, 2023) e imunoensaio (Sakamoto *et al.*, 2008, 2010, 2011).

Na primeira parte deste estudo, foi avaliada a eficácia da extração com acetona de amostras de folhas e do conteúdo ruminal para identificação da plumbagina por meio CCD. Para isso, inicialmente foram levantadas as metodologias disponíveis para corrida cromatográfica disponíveis na literatura. Nas metodologias utilizando CCD ou CCDAE, a fase estacionária utilizada foi sílica gel e as fases móveis utilizadas foram:

- éter de petróleo:acetato de etila – 70:30 (Harborne, 1967) e 94:6 (Mallavadhani *et al.*, 2002);
- hexano:acetato de etila – 5:2 (Marion Meyer *et al.*, 2007) e 8:2 (Unnikrishnan *et al.*, 2008);
- hexano:acetato de etila:metanol:água – 40:10:10:2 (Paiva *et al.*, 2005);
- hexano:metanoato de etila – 9:1 (Kapadia *et al.*, 2005);
- tolueno:ácido acético – 99:1 (Yogananth e Jothi Basu, 2009) e 90:5 (Usmani *et al.*, 2020);
- tolueno:acetato de etila – 75:25 (Dubey *et al.*, 2009) e 80:20 (Ariyanathan *et al.*, 2010; Katoch *et al.*, 2022).

Após algumas avaliações prévias com plumbagina isolada e extratos de *P. scandens* utilizando como fase móvel diversas combinações de éter de petróleo, acetato de etila, hexano

e metanol, foi decidida a utilização de éter de petróleo:acetato de etila (94:6), conforme descrito por Mallavadhani *et al.* (2002). Após a separação cromatográfica, a visualização da plumbagina foi feita em luz natural (apresenta coloração amarela) (Figura 2), por estimulação por lâmpada de fluorescência (254 nm), apresentando fluorescência marrom-avermelhada (Figura 3), e por aspersão com solução de KOH a 5% em etanol, resultando em coloração magenta visível à luz natural (Figura 4). Em algumas amostras de *P. scandens*, foi observada uma fraca fluorescência azul imediatamente abaixo da plumbagina, que possivelmente se trata de epóxido de plumbagina (Marion Meyer *et al.*, 2007).

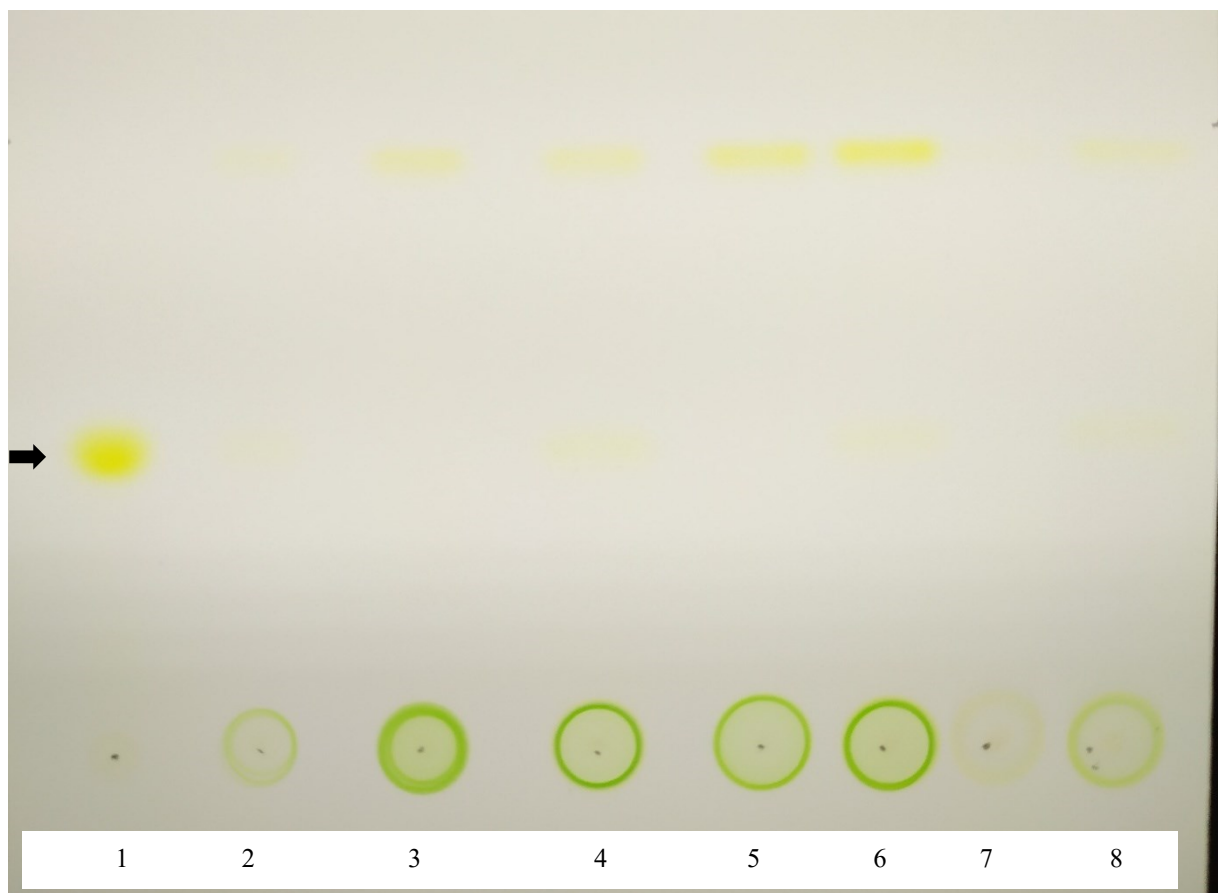


Figura 2. Corrida cromatográfica em camada delgada de padrão de plumbagina (1), *Plumbago scandens* (2), *Urochloa brizantha* (3), *U. brizantha* + *P. scandens* (4), *Megahyrsus maximum* (5), *M. maximum* + *P. scandens* (6), silagem de milho (7) e silagem de milho + *P. scandens* (8). Aparência sob luz natural: a plumbagina na linha do meio da imagem (seta preta) apresenta coloração amarela.

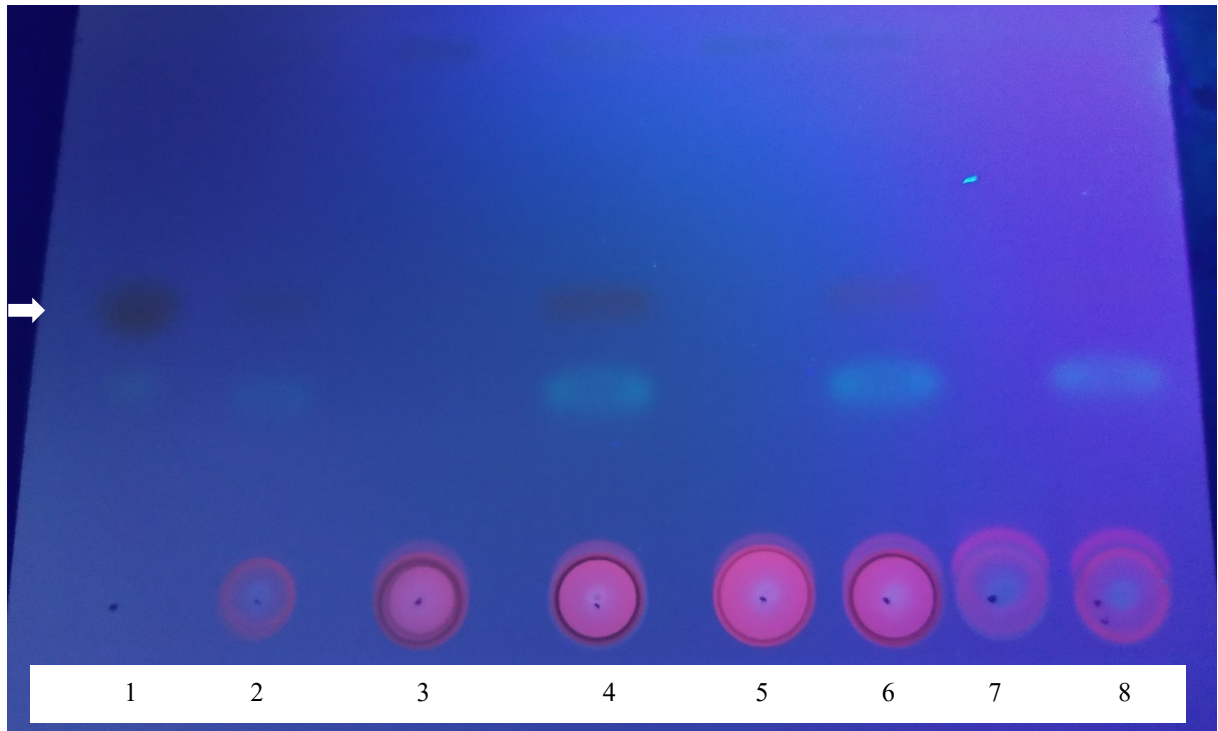


Figura 3. Corrida cromatográfica em camada delgada de padrão de plumbagina (1), *P. scandens* (2), *U. brizantha* (3), *U. brizantha* + *P. scandens* (4), *M. maximum* (5), *M. maximum* + *P. scandens* (6), silagem de milho (7) e silagem de milho + *P. scandens* (8). Estimulação por lâmpada de fluorescência (254 nm): a plumbagina na linha do meio da imagem (seta branca) apresenta fluorescência marrom-avermelhada.

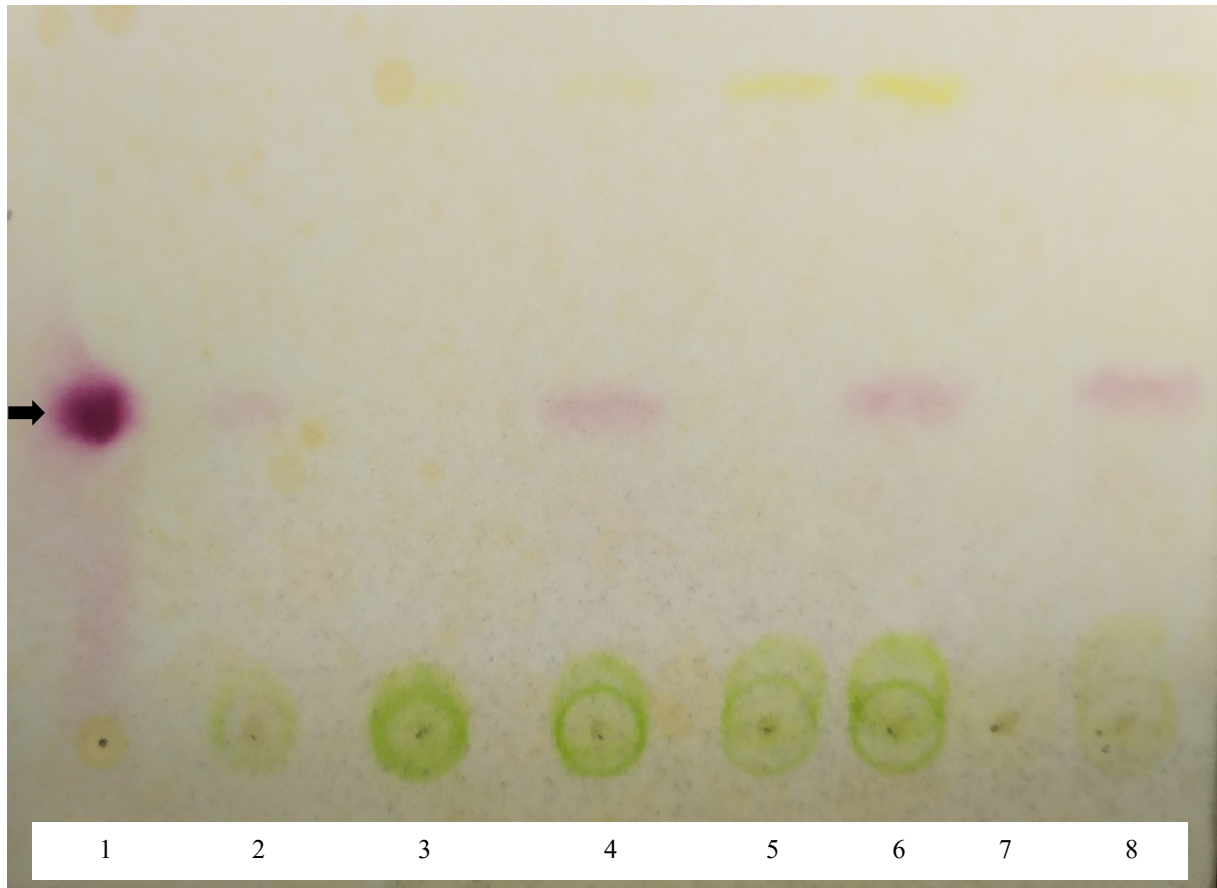


Figura 4. Corrida cromatográfica em camada delgada de padrão de plumbagina (1), *P. scandens* (2), *U. brizantha* (3), *U. brizantha* + *P. scandens* (4), *M. maximum* (5), *M. maximum* + *P. scandens* (6), silagem de milho (7) e silagem de milho + *P. scandens* (8). Aparência após aspensão com solução de KOH a 5% em etanol: a plumbagina na linha do meio da imagem (seta preta) apresenta coloração magenta visível à luz natural.

Na etapa seguinte, foi avaliado se amostras de *U. brizantha*, *M. maximum*, silagem de milho e conteúdo ruminal poderiam conter algum interferente para a análise da plumbagina por CCD. Foi verificado que nenhum dos produtos avaliados produziu interferência nas avaliações. A mistura das folhas de *P. scandens* a estes produtos demonstrou que a plumbagina pode ser detectada de forma eficaz no conteúdo ruminal por meio da metodologia de CCD utilizada.

5.3 Metodologia utilizando CLAE

Na segunda parte deste estudo, foi desenvolvida uma metodologia para identificação e quantificação da plumbagina em amostras de folhas e do conteúdo ruminal por meio CLAE. Foi utilizada a análise por fase reversa com coluna contendo como fase estacionária a resina C8. A maioria dos trabalhos publicados na literatura também utilizou fase reversa, com colunas contendo resinas C18/ODS (Crouch *et al.*, 1990; Hsieh *et al.*, 2005; Wang e Huang, 2005; Unnikrishnan *et al.*, 2008; Kaewbumrung e Panichayupakaranant, 2012; Galal *et al.*, 2013; Jaisi

et al., 2013; Nayak *et al.*, 2015; Pereira *et al.*, 2015; Tiwari *et al.*, 2021; Shukla e Kushwaha, 2023) e C30 (Rodrigues *et al.*, 2006). Todas estas resinas são à base de sílica modificada por reações com organo-siloxanos, resultando em produtos com diferentes tamanhos de cadeia (Kupiec *et al.*, 2013).

Nas metodologias por CLAE em fase reversa, as fases móveis utilizadas foram:

- metanol:solução tampão de ácido acético 0,2M (pH 3,5, com trietilamina), em gradiente (Crouch *et al.*, 1990);
- metanol:água - 90:10 (Hsieh *et al.*, 2005), 65:35 (Shukla e Kushwaha, 2023) e 50:50 (Rodrigues *et al.*, 2006);
- metanol:água, em gradiente (Wang e Huang, 2005; Nayak *et al.*, 2015);
- metanol:fosfato diácido de sódio 5 mM - 9:1 (Unnikrishnan *et al.*, 2008);
- metanol:solução aquosa de ácido acético a 5% - 80:20 (Kaewbumrung e Panichayupakaranant, 2012; Jaisi *et al.*, 2013);
- água:acetonitrila, ambas com 0,05% de ácido fórmico, em gradiente (Galal *et al.*, 2013);
- metanol:solução aquosa de ácido fosfórico a 0,1% - 65:35 (Pereira *et al.*, 2015).

No presente estudo, após avaliações prévias com diversas combinações de acetonitrila, metanol e água, foi definida como fase móvel acetonitrila:água (50:50 v:v). A utilização desta fase móvel com colunas de resina C8 propiciou uma adequada separação da plumbagina (Figura 5), com bom tempo de corrida cromatográfica (12 minutos).

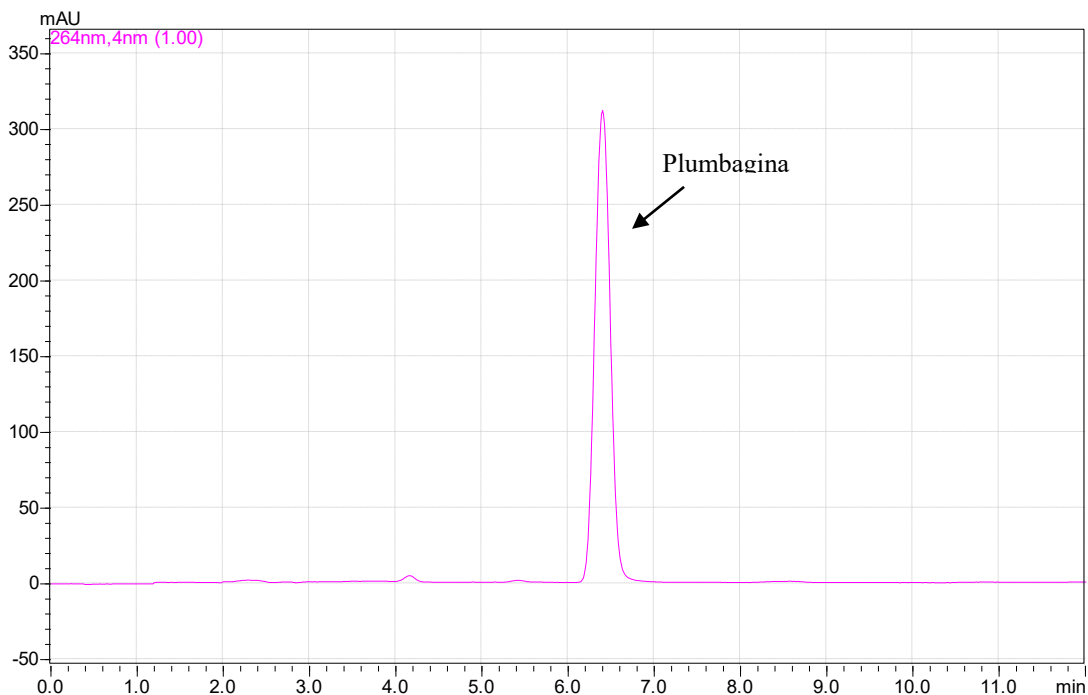


Figura 5. Cromatograma de padrão isolado de plumbagina.

Apenas um trabalho utilizou metodologia por CLAE em fase normal, utilizando coluna com resina de sílica e fase móvel cicloexano:clorofórmio:isopropanol (50:50:1) (Paiva *et al.*, 2002). Para este estudo foi escolhida a realização das análises em fase reversa por ser uma forma bastante usual para avaliação de compostos em toxicologia analítica, propiciando a utilização de materiais que possam ser facilmente aplicados a outros tipos de análises, o que colabora para a redução dos custos.

A detecção da plumbagina nas metodologias por cromatografia líquida disponíveis na literatura foi realizada por meio de detectores UV-visível (Crouch *et al.*, 1990; Paiva *et al.*, 2002; Wang e Huang, 2005; Unnikrishnan *et al.*, 2008; Kaewbumrung e Panichayupakaranant, 2012; Jaisi *et al.*, 2013; Shukla e Kushwaha, 2023), de arranjo de diodos-DAD (Rodrigues *et al.*, 2006; Galal *et al.*, 2013; Nayak *et al.*, 2015; Tiwari *et al.*, 2021), de fluorescência (Pereira *et al.*, 2015) e de espectrometria de massas (Hsieh *et al.*, 2005; Andhale *et al.*, 2019). No presente estudo, a plumbagina foi quantificada por absorbância em 264nm, e a identificação da substância foi confirmada pelo espectro UV (Figura 6). Desta forma, foi possível obter excelente analítica associada à precisão na identificação do analito.

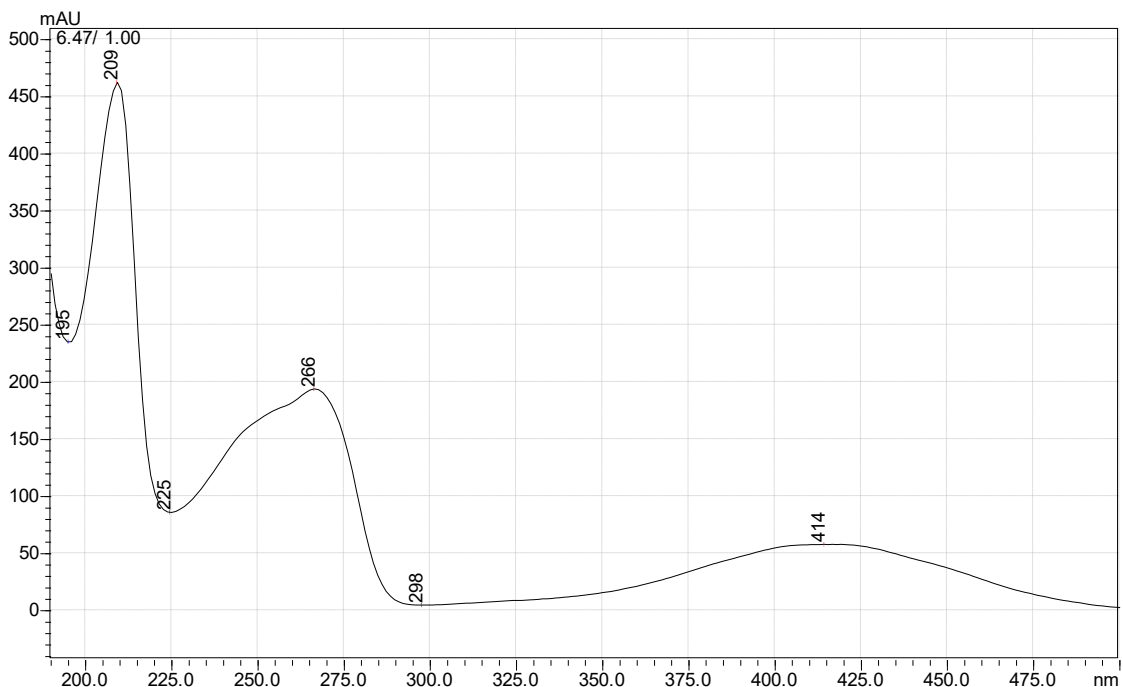


Figura 6. Espectro UV-visível da plumbagina.

A detecção por espectrometria de massas é a forma mais precisa e sensível de identificação de compostos (Passagli *et al.*, 2023a). No entanto, equipamentos com este detector

apresentam elevado custo de obtenção e manutenção, limitando seu acesso. Como os níveis de plumbagina presentes na *P. scandens* são bastante superiores aos limites de detecção e quantificação utilizando o detector UV-visível, este detector pode ser utilizado sem ressalvas para a análise em plantas e em conteúdo ruminal de animais suspeitos de intoxicação. Para maior precisão da análise, a confirmação da identificação da plumbagina no pico cromatográfico pode ser feita pelo espectro ultravioleta ou de fluorescência (Pereira *et al.*, 2015).

Com a utilização dos padrões, a metodologia desenvolvida de CLAE mostrou linearidade de 0,05 a 250 µg/mL, como coeficiente de correlação (R^2) igual a 0,995 (Figura 7). A metodologia de CLAE desenvolvida neste estudo apresentou excelente sensibilidade sendo o que o limite de detecção (LD) foi 0,01 µg/mL e o limite de quantificação (LQ) foi 0,05 µg/mL. Estes valores foram iguais aos obtidos por Galal *et al.* (2013), e estão na mesma faixa de outras metodologias publicadas. Os LD das outras metodologias foram 0,001 (Kaewbumrung e Panichayupakaranant, 2012), 0,003 (Nayak *et al.*, 2015), 0,008 (Pereira *et al.*, 2015), 0,02 (Wang e Huang, 2005) e 0,034 µg/mL (Shukla e Kushwaha, 2023). Com relação aos valores de LQ, os reportados em outras metodologias foram 0,01 (Kaewbumrung e Panichayupakaranant, 2012; Nayak *et al.*, 2015), 0,03 (Pereira *et al.*, 2015), 0,06 (Wang e Huang, 2005) e 0,11 µg/mL (Shukla e Kushwaha, 2023). Por outro lado, valores bem superiores foram obtidos por Tiwari *et al.* (2021), com LD de 2,4 µg/mL e LQ de 7,2 µg/mL.

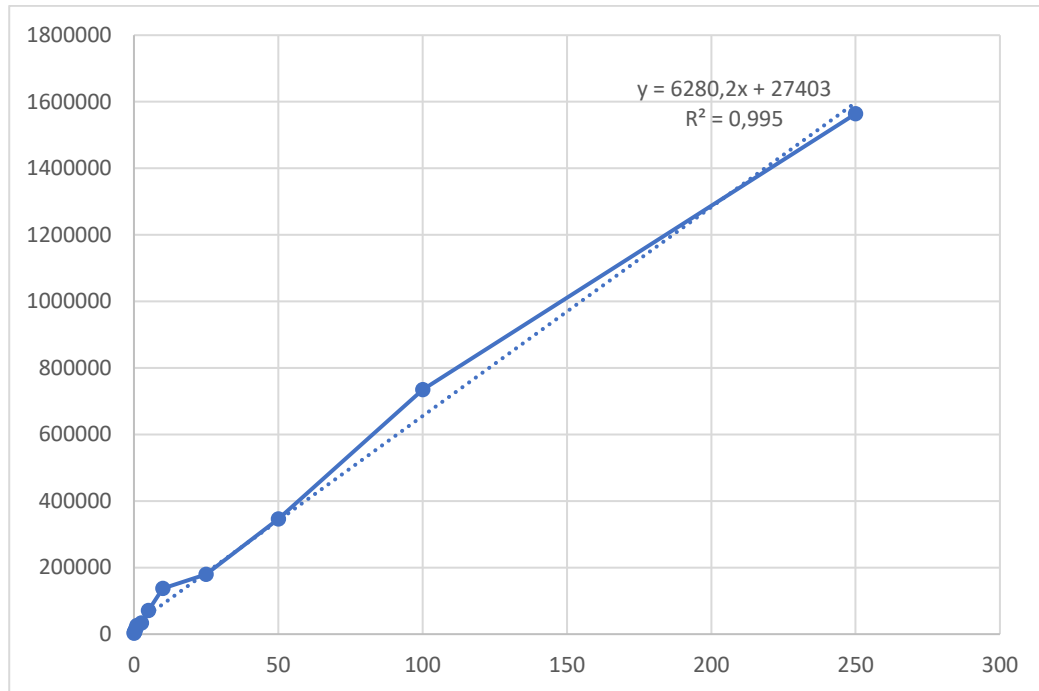


Figura 7. Curva de linearidade das leituras em CLAE da plumbagina nas concentrações de linearidade de 0,05 a 250 µg/mL.

A metodologia desenvolvida foi aplicada para a determinação dos níveis de plumbagina nas folhas de *P. auriculata* e *P. scandens*.

No presente estudo, não foi detectada plumbagina nas folhas de *P. auriculata* (Figura 8), estando de acordo com outros trabalhos da literatura (Harborne, 1967; van der Vijver, 1972; Paiva *et al.*, 2002; Galal *et al.*, 2013). No caule desta planta, foi detectada a plumbagina em apenas quatro das dez amostras testadas, sendo as concentrações nestas quatro amostras bastante baixas ($0,648 \pm 0,494$ µg/g, variando de 0,204 a 1,141 µg/g). Em análises qualitativas por CCD (Harborne, 1967; van der Vijver, 1972) e CCDAE (Paiva *et al.*, 2002), a plumbagina foi detectada nas raízes de *P. auriculata*, mas não nas folhas. Com a utilização de CLAE com detecção UV, as concentrações de plumbagina nas raízes e rizomas desta planta foram de $0,33 \pm 0,34\%$ (equivalente a 3.300 ± 3.400 µg/g), e nas radículas foram de $0,53 \pm 0,77\%$ (equivalente a 5.300 ± 7.700 µg/g), mas esta substância não foi detectada nas folhas (Galal *et al.*, 2013). Por outro lado, Mallavadhani *et al.* (2002) relataram concentrações de 0,15% (1.500 µg/g) nas raízes e 0,02% (200 µg/g) nas folhas utilizando CCD. O motivo para a plumbagina ter sido encontrada nas folhas em apenas um trabalho (Mallavadhani *et al.*, 2002) pode estar relacionada a diferenças na planta entre diferentes regiões, pois os valores obtidos nas raízes também foram bastante diferentes.

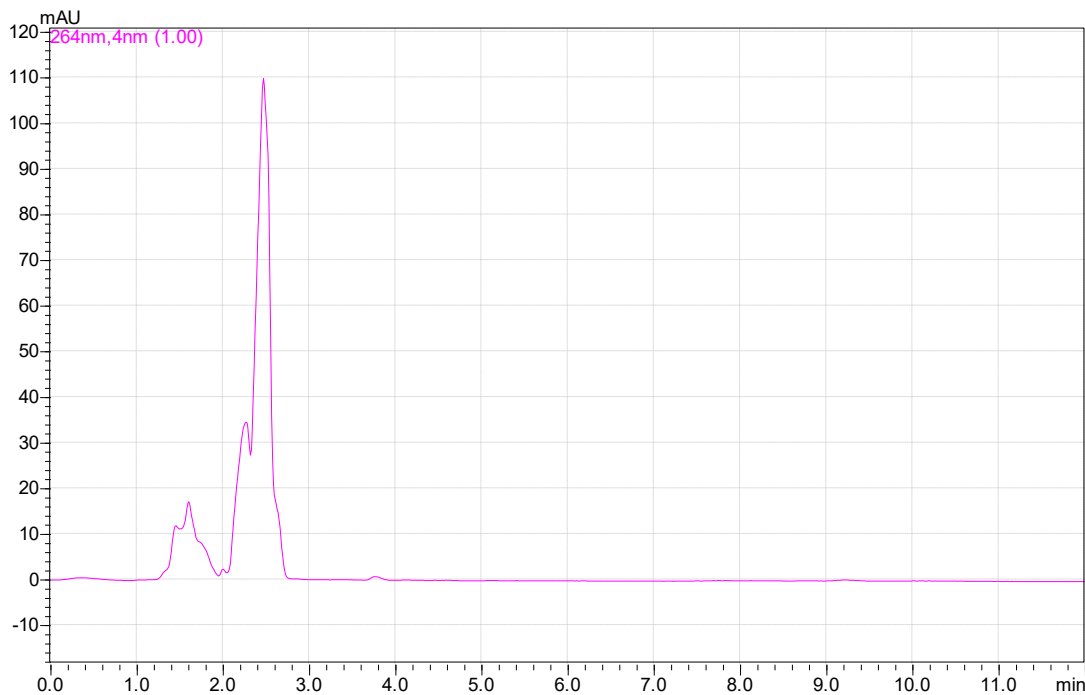


Figura 8. Cromatograma de folhas de *Plumbago auriculata*, sem a presença de pico de plumbagina ou qualquer outra substância que possa ser interferente.

Como não foi encontrada plumbagina nas folhas de *P. auriculata*, estas foram utilizadas como matriz para a determinação da recuperação da plumbagina. A recuperação média obtida foi de 94,1% (Tabela 1). Para um método analítico, a recuperação média é considerada adequada se estiver no intervalo de 70% a 120% (EC, 2019; Passagli *et al.*, 2023b). Assim, a recuperação obtida está adequada para a quantificação da plumbagina em amostras de folhas.

Tabela 1. Recuperação de plumbagina adicionada a folhas de *Plumbago auriculata*.

| Concentração de plumbagina ($\mu\text{g/g}$) | Recuperação (%) |
|--|-----------------|
| 10 | 92,1 |
| 100 | 92,5 |
| 1000 | 97,8 |
| Média | 94,1 |

A metodologia de CLAE desenvolvida foi aplicada a folhas e caules de *P. scandens* (Figura 9). As concentrações de plumbagina obtidas nas folhas foram de $0,261 \pm 0,087\%$, variando de 0,136 a 0,463%, enquanto no caule foram de $0,327 \pm 0,055\%$, variando de 0,236 a 0,421%. Em estudo qualitativo utilizando CCDAE, a plumbagina foi detectada nas raízes de *P. scandens*, mas não nas folhas (Paiva *et al.*, 2002). Estudos quantitativos por meio de CLAE -

UV foram realizados com a espécie homônima *P. zeylanica*. Nas raízes secas desta planta, as concentrações de plumbagina foram variáveis, com relatos de 0,064% a 0,497% (Wang e Huang, 2005), 0,16% (Unnikrishnan *et al.*, 2008), 0,89% (Nayak *et al.*, 2015) e $1,62 \pm 0,25\%$ (Galal *et al.*, 2013). Nas folhas, os valores foram $0,016 \pm 0,084\%$ (Galal *et al.*, 2013). Um trabalho utilizando mensuração por espectrofotometria encontrou valores de plumbagina maiores nas partes aéreas (2,4%) do que nas raízes (1,9%) (Dohare *et al.*, 2015), mas provavelmente se trata de um erro analítico devido a interferentes analíticos presentes na planta que a metodologia descrita evidentemente não é capaz de remover.

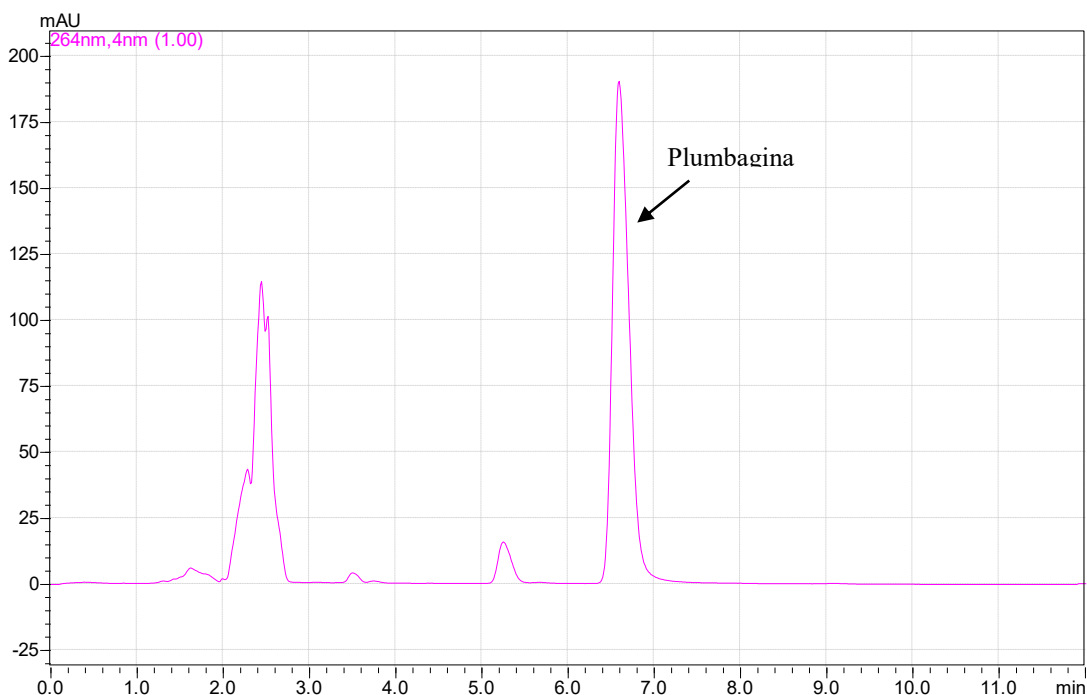


Figura 9. Cromatograma de folhas de *Plumbago scandens*, mostrando o pico de plumbagina (seta).

Em uma avaliação semiquantitativa utilizando CG, as raízes de *P. scandens* apresentaram maiores concentrações de plumbagina na fase de floração do que antes desta fase (Paiva *et al.*, 2011). No presente estudo, as folhas foram coletadas de plantas em floração, mas é possível que também a variação na concentração também ocorra de acordo com a fase vegetativa da planta.

Outro fator que pode interferir na produção de plumbagina é a presença de fungos endofíticos na planta. Comparando *P. zeylanica* com e sem fungos endofíticos, plantas portadoras de *Aspergillus* sp. e *Alternaria* sp. apresentaram aumento nas concentrações de plumbagina em 87,2% e 122,7%, respectivamente, enquanto as portadoras de *Rhizopus* sp. Apresentaram uma redução de 35,4% (Andhale *et al.*, 2019).

Na etapa seguinte, foi avaliado se amostras de *U. brizantha*, *M. maximum*, silagem de milho e conteúdo ruminal poderiam conter algum interferente para a análise da plumbagina por CLAE. Foi verificado que nenhum dos produtos avaliados produziu interferência nas avaliações por CLAE (Figuras 10 a 13).

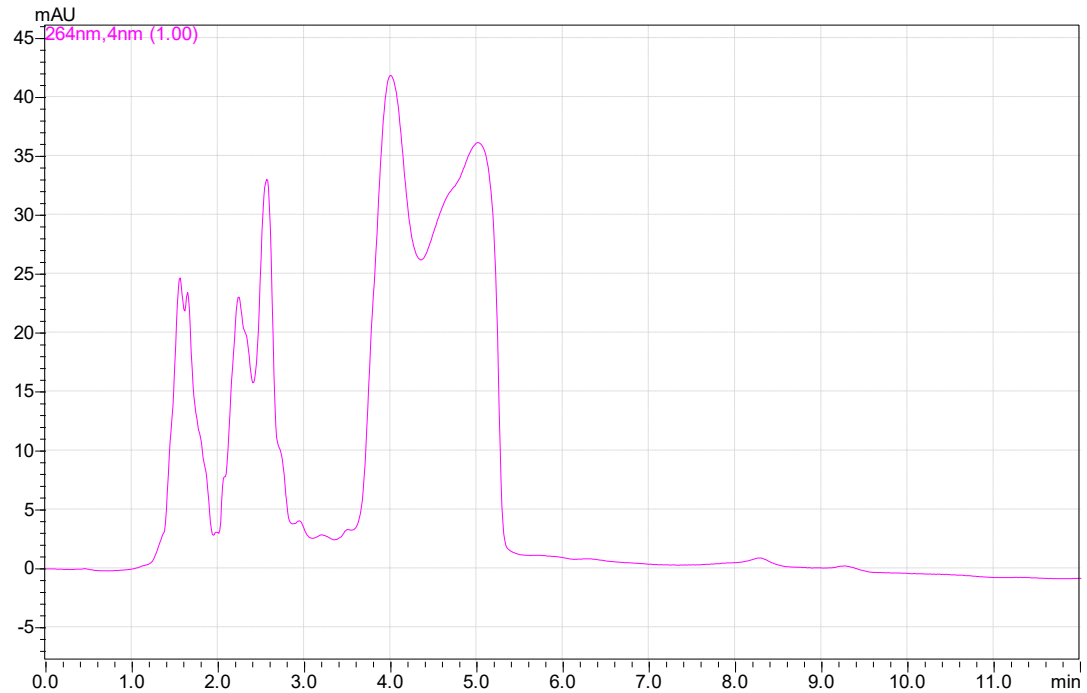


Figura 10. Cromatograma de folhas de *Urochloa brizantha*, sem a presença de pico de plumbagina ou qualquer outra substância que possa ser interferente.

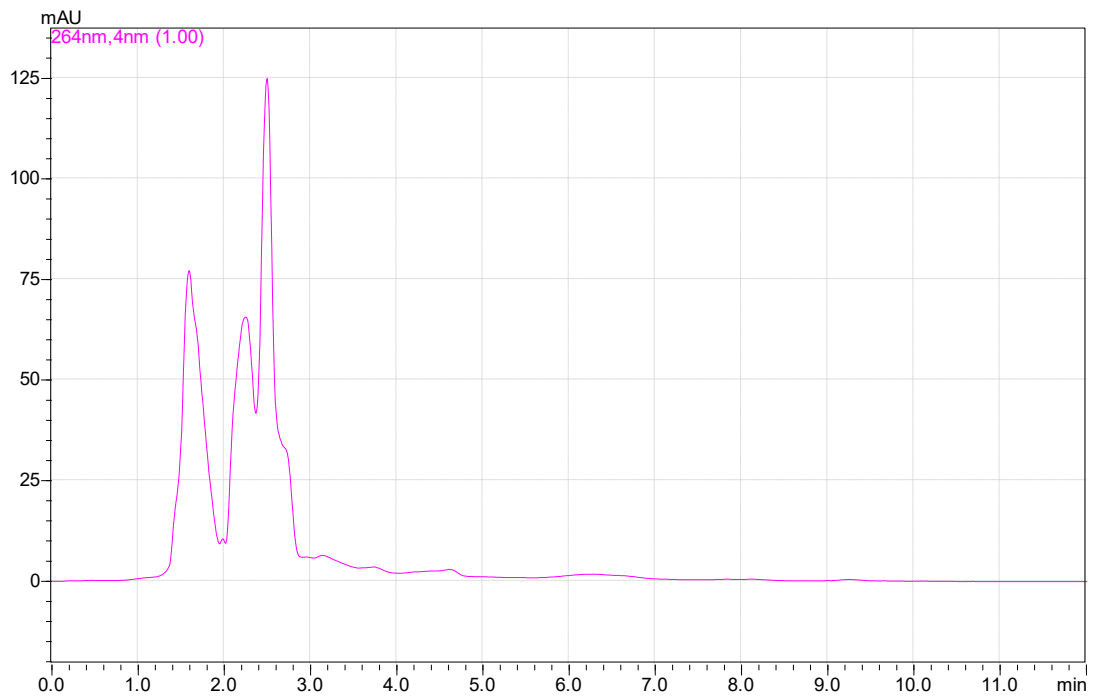


Figura 11. Cromatograma de folhas de *Megathyrsus maximum*, sem a presença de pico de plumbagina ou qualquer outra substância que possa ser interferente.

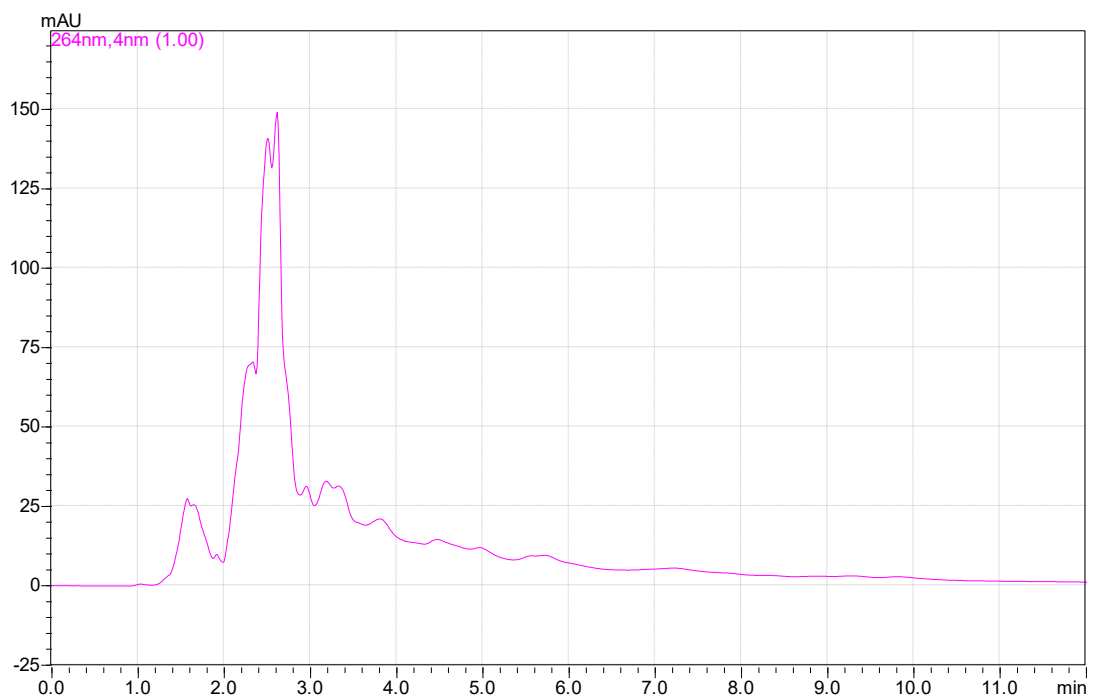


Figura 12. Cromatograma de amostra de silagem de milho, sem a presença de pico de plumbagina ou qualquer outra substância que possa ser interferente.

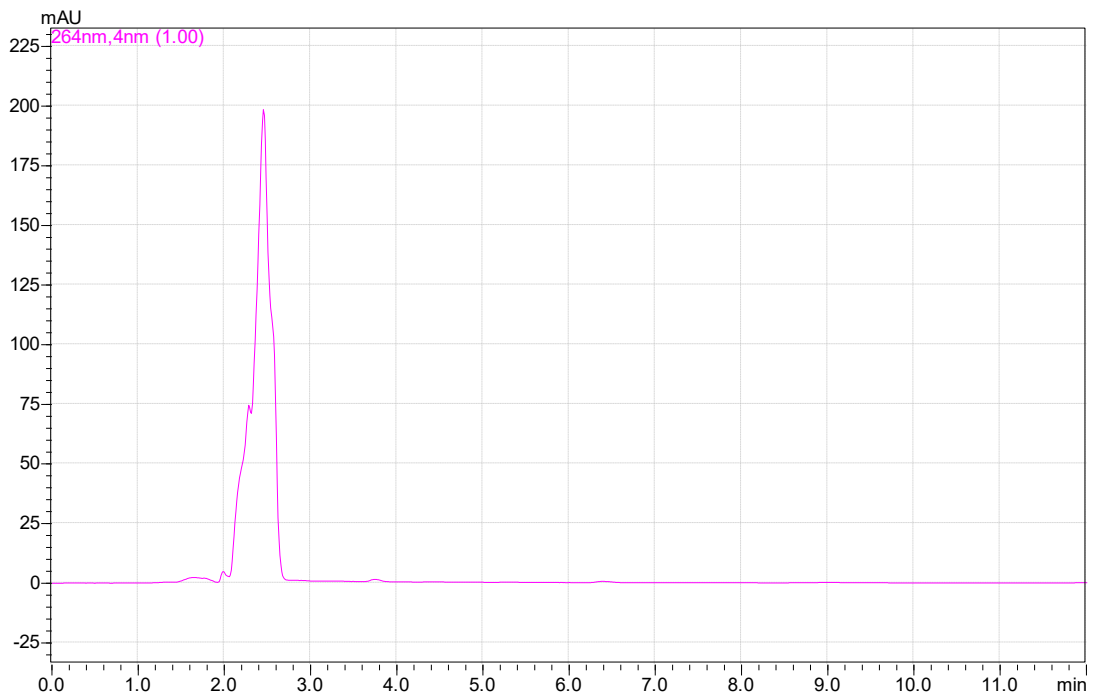


Figura 13. Cromatograma de amostra de conteúdo ruminal, sem a presença de pico de plumbagina ou qualquer outra substância que possa ser interferente.

Como não houve presença de interferentes do conteúdo ruminal e dos principais alimentos nos cromatogramas que aparecessem no tempo do pico da plumbagina, foi adicionada plumbagina a amostras de conteúdo ruminal para determinar a taxa de recuperação deste composto pela metodologia proposta. A recuperação média obtida foi de 101,8% (Tabela 2). Da mesma forma como obtido para amostras de folhas, a recuperação obtida está no intervalo considerado adequado, de 70% a 120% (EC, 2019; Passagli *et al.*, 2023b). Assim, este parâmetro também está adequado para a quantificação da plumbagina em amostras de conteúdo ruminal.

Tabela 2. Recuperação de plumbagina adicionada a amostras de conteúdo ruminal.

| Concentração de plumbagina ($\mu\text{g/g}$) | Recuperação (%) |
|--|-----------------|
| 10 | 101,5 |
| 100 | 101,2 |
| 1000 | 102,9 |
| Média | 101,8 |

6 CONCLUSÕES

A metodologia desenvolvida utilizando cromatografia em camada delgada (CCD) foi eficaz para identificação de plumbagina em folhas conteúdo ruminal.

A metodologia de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) foi sensível e eficaz para quantificação da plumbagina em amostras folhas e conteúdo ruminal.

As folhas e o caule de *Plumbago scandens* apresentaram elevados níveis de plumbagina ($0,261 \pm 0,087\%$ e $0,327 \pm 0,055\%$, respectivamente). Por outro lado, esta substância não foi detectada nas folhas de *Plumbago auriculata*, e baixos níveis (até $0,000114\%$) foram detectados no caule de algumas amostras.

REFERÊNCIAS

ACAMOVIC, T.; BROOKER, J.D. Biochemistry of plant secondary metabolites and their effects in animals. *Proceedings of the Nutrition Society*, v.64, p.403-412, 2005.

AGUIAR FILHO, C.R.; ALBUQUERQUE, R.F.; ROCHA, B.P.; COLODEL, E.M.; LEMOS, R.A.A.; RIET-CORREA, F.; EVÊNCIO NETO, J.; MENDONÇA, F.S. Avaliação da toxicidade das favas de *Stryphnodendron fissuratum* (Mimosoideae) em vacas gestantes. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.33, n.5, p.607-612, 2013.

ALBUQUERQUE, S.S.C.; ROCHA, B.P.; ALBUQUERQUE, R.F.; OLIVEIRA, J.S.; MEDEIROS, R.M.T.; RIET-CORREA, F.; EVÊNCIO NETO, J.; MENDONÇA, F.S. Spontaneous poisoning by *Ricinus communis* (Euphorbiaceae) in cattle. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.34, n.9, p.827-831, 2014.

ALDA, J.L.; SALLIS, E.S.V.; NOGUEIRA, C.E.W.; SOARES, M.P.; AMARAL, L.; MARCOLONGO-PEREIRA, C.; FREY, J. F.; SCHILD, A.L. Intoxicação espontânea por *Baccharis coridifolia* (Compositae) em equinos no Rio Grande do Sul. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.29, n.5, p.409-414, 2009.

ALVES, M. *Xanthium* in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB80771>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

AMORIM, B.S. *Casimirella* in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB8022>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

ANDHALE, N.B.; SHAHNAWAZ, M.; ADE, A.B. Fungal endophytes of *Plumbago zeylanica* L. enhances plumbagin content. *Botanical Studies*, v.60, n.1, art.21, 2019.

ANDRADE, G. A. P.; BARBOSA, R. R.; BATISTA, J. S.; SOTO-BLANCO, B. Intoxicação pelas folhas de carnaúba, *Copernicia prunifera* (Palmae) em ruminantes. *Ciência Animal Brasileira*, v.9, n.2, p.396-401, 2008.

ANDRADE NETO, A. Q.; SOUZA, J. C. A.; MENDONÇA, C. L.; RIET-CORREA, F.; MELO NETO, G. B.; CAJUEIRO, J. F. P.; AFONSO, J. A. B. Intoxicação natural por *Amaranthus spinosus* (Amaranthaceae) em bovinos no agreste do estado de Pernambuco. *Ciência Veterinária nos Trópicos*, v.19, n.1, p.31-39, 2016.

ARIYANATHAN, S.; SARASWATHY, A.; RAJAMANICKAM, G.V. Quality control standards for the roots of three *Plumbago species*. *Indian Journal Pharmaceutical Sciences*, v.72, n.1, p.86-91, 2010.

BARBOSA, R. R.; RIBEIRO FILHO, M. R.; SILVA, I. P.; SOTO-BLANCO, B. Plantas tóxicas de interesse pecuário: importância e formas de estudo. *Acta Veterinaria Brasilica*, v.1, n.1, p.1-7, 2007.

BARRETO, E.C. Tuberculose em bovinos no sertão paraibano no período de 2006 a 2015. 2017. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em medicina veterinária) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal da Paraíba, Areia, 2017. 39P.

BARROS, C.S.L.; CASTILHOS, L.M.L.; RISSI D.R.; KOMMERS, G.D.; RECH, R.R. Biópsia hepática no diagnóstico da intoxicação por *Senecio brasiliensis* (Asteraceae) em bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.27, n.1, p.53-60, 2007.

BARROS, C.S.L.; JARVIS, B.B. Livestock Intoxication by *Baccharis*. In: FERNANDES, G.W.; OKI, Y.; BARBOSA, M. (eds) *Baccharis*. Springer, Cham. 2021. https://doi.org/10.1007/978-3-030-83511-8_15

BELO REIS, A.S.; BRITO, M.F.; BEZERRA JR, P.S.; FONSECA JR, A.A.; UBIALI, D.G.; MOTA, R.A.; LEITE, R.C; BARBOSA, J.D. Diagnóstico de paratuberculose por biópsia retal em búfalos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.35, n.10, p.823-828, 2015

BERGELAND, M.E.; RUTH, G.R.; STACK, R.L.; EMERICK, R.J. Arsenic toxicosis in cattle associated with soil and water contamination from mining operations. *Proceedings, Annual Meetings, American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians*, v.19, 1976.

BERTIN, F.R.; BASELER, L.J.; WILSON, C.R.; KRITCHEVSKY, J.E.; TAYLOR, S.D., Arsenic Toxicosis in Cattle: Meta-Analysis of 156 Cases. *Journal Veterinary Internal Medical*, v.27, p.977-981, 2013.

BEZERRA, C. W. C.; MEDEIROS, R. M. T.; RIVERO, B. R. C.; DANTAS, A. F. M.; AMARAL, F. R. C. Plantas tóxicas para ruminantes e equídeos da microrregião do Cariri Cearense. *Ciência Rural*, v.42, n.6, p.1070–1076, 2012.

BIANCO, S.; CARVALHO, L.B.; BIANCO, M.S.; YAMAUCHI, A.K.F. Crescimento e nutrição mineral de *Urochloa arrecta*. *Planta Daninha*, v.33, n.1, p.33-40, 2015.

BIGIO, N.C.; SECCO, R.S.; MOREIRA, A.S. *Jatropha* in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB17580>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

BONEL-RAPOSO, J. Estudo histológico e ultra-estrutural das lesões hepáticas e alterações enzimáticas causadas pela intoxicação por *Myoporum laetum* em ovinos e bovinos. 2004. Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2004. 64P.

BOTELHO, A.F.M.; PIEREZAN, F.; SOTO-BLANCO, B.; MELO, M.M. A review of cardiac glycosides: Structure, toxicokinetics, clinical signs, diagnosis and antineoplastic potential. *Toxicon*, v.158, p.63-68, 2019.

BOTHIRAJA, C.; PAWAR, A.P.; DAMA, G.Y.; JOSHI, P.P.; SHAIKH, K.S. Novel solvent-free gelucire extract of *Plumbago zeylanica* using non-everted rat intestinal sac method for improved therapeutic efficacy of plumbagin. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, v.66, n.1, p.35-42, 2012.

BOVINI, M.G. *Sida* in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB9227>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

BOWMAN, D. D. *Georgis Parasitologia Veterinária*. 9ª ed. Elsevier. 448p. 2010.

BRAGA, F.M; VAN DER LAAN, C; SCHUCH, L.F; HALFEN, D.C. Infecção pelo vírus da leucose enzootica bovina (BLV). *Ciência Rural*, v.28, n.1, p.163-172, 1998.

BRITO L.B.; SILVA FILHO G.B.; CHAVES H.A.S.; NASCIMENTO A.L.O.; BRAGA T.C.; PFISTER J.; RIET CORREA F.; MENDONÇA F.S. Spontaneous and experimental poisoning by *Merremia macrocalyx* (Convolvulaceae) in cattle. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.39, n.7, p.447-453, 2019.

BRITO, M.F.; TOKARNIA, C.H.; PEIXOTO, P.V.; SILVA, H.K.; NOGUEIRA, M. Intoxicação experimental pelas favas de *Stryphnodendron obovatum* (Leg. Mimosoideae) em bovinos. 1. Caracterização do quadro clínico. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.21, n.1, p.9-17, 2001.

BRUM, K.B.; PURISCO, E.; LEMOS, R.A.A.; RIET-CORREA, F. Intoxicação por *Vernonia rubricaulis* em bovinos no Mato Grosso do Sul. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 22, n.3, p.119-128, 2002.

BUDEL, J. M.; DUARTE, M. R.; SANTOS, C. A. M.; FARAGO, P. V. Morfoanatomia Foliar e Caulinar de *Baccharis dracunculifolia* DC., Asteraceae. *Acta Farmaceutica Bonaerense*, v.23, n.4, p.477-483, 2004.

BURROWS, G. E.; TYRL, R. J. *Toxic Plants of North America* 2nd ed. John Wiley & Sons, Inc. 1986p. 2013.

BURTT-DAVY, J. Plant poisons-II. *Agricultural Journal of the Union of South Africa*, v.3, n. 2, p.219-223, 1912.

CALIÓ, M.F. *Coutoubea* in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB17746>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

CANELLA, C.F.C.; TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J. Intoxicação por *Sessea brasiliensis* Toledo em bovinos. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, v.3, n.1, p.333-340, 1968.

CARDOSO, D.B.O.S. *Luetzelburgia* in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB29740>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

CARDOSO, T.C.; EMMERICH, T.; WICPOLT, N.S.; OGLIARI, D.; TRAVERSO, S.D.; GAVA, A. Intoxicação experimental pelos frutos de uva-Japão, *Hovenia dulcis* (Rhamnaceae), em bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.35, n.2, p.115-118, 2015.

CARVALHO, C.S.; CARDOSO, D.B.O.S.; LIMA, H.C. *Pterodon* in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB29842>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

CARVALHO, F. K. L.; NASCIMENTO, E. M.; ROCHA, B. P.; MENDONÇA, F. S.; VESCHI, J. L. A.; SILVA, S. M. M. S.; MEDEIROS, R. M. T.; RIET-CORREA, F. *Hybanthus calceolaria* poisoning in cattle. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v.26, p.1-4, 2014.

CARVALHO, P. E. R. Vassoura-vermelha: *Dodonaea viscosa*. In: CARVALHO, P. E. R. *Espécies arbóreas brasileiras*. Brasília: Embrapa Informação Tecnológica; Colombo: Embrapa Florestas, v.3, p. 519-526, 2008.

CARVALHO, P. E. R. Timbaúva: *Enterolobium contortisliquum*. In: CARVALHO, P. E. R. *Espécies arbóreas brasileiras*. Brasília: Embrapa Informação Tecnológica; Colombo: Embrapa Florestas, v.1, p.883-892, 2003.

CASTRO, M.S.; MONGE, M.; SOARES, P.N.; RIVERA, V.L.; DEMATTEIS, M.; SEMIR, J. (in memoriam) *Vernonanthura* in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB105098>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

CATTANI, C.S.O.; COLODEL, E.M.; TRAVERSO, S.D.; CORREA, A.M.R.; DRIEMEIER, D. Intoxicação experimental por *Dodonaea viscosa* (Sapindaceae) em bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.24, n.1, p.31-34, 2004.

CERQUEIRA, V. D.; RIET-CORREA, G.; BARBOSA, J.D.; DUARTE, M. D.; OLIVEIRA, C. M. C.; OLIVEIRA, C. A.; TOKARNIA, C.; LEE, S. T.; RIET-CORREA, F. Colic caused

by *Panicum maximum* toxicosis in equidae in northern Brazil. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v.21, p.882-888, 2009.

CID, M. S.; LOPEZ, T. A.; YAGUEDDU, C.; BRIZUELA, M. A. Acute toxic plant estimation in grazing sheep ingesta and feces. *Journal of Range Management*, v.56, n.4, p.353-357, 2003.

CID, M.S.; INDURAIN, C.; ODRIOZOLA, E.; BRIZUELA, M.A.; LAUGE, M. Diagnose of the ingestion of *Asclepias mellodora* St. Hil. by sheep through microhistological analysis of their digestive contents. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.31, n.2, p.111-116, 2011.

CODEX ALIMENTARIUS. *Guidelines on Performance Criteria for Methods of Analysis for the Determination of Pesticide Residues in Food and Feed*. CXG90-2017. Roma: Food and Agriculture Organization - FAO, 2017. 13p.

COLLINS, C.H.; BRAGA, G.L.; BONATO, P.S. *Introdução a métodos cromatográficos*. 7^a ed. Campinas: Editora da Unicamp, 279p. 1997.

COSTA L.S.; CRISTO T.G.; WITHOEFT J.A.; BILICKI J.V.; PISETTA N.L.; BORTOLUZZI R.L.C.; KLUG C.M.; CASAGRANDE R.A. Spontaneous poisoning by *Baccharis vulneraria* Backer in cattle. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 42:e06961, 2022.

COSTA, R.L.D.; MARINI, A.; TANAKA, D.; BERNDT, A.; ANDRADE, F.M.E. Um caso de intoxicação de bovinos por *Enterolobium Contortisiliquum* (timboril) no Brasil. *Archivos de Zootecnia*, v.58, n.222, p.313-316, 2009.

CROUCH, I.J.; FINNIE, J.F.; VAN STADEN, J. Studies on the isolation of plumbagin from in vitro and in vivo grown *Drosera* species. *Plant Cell, Tissue and Organ Culture*, v.21, n.1, p.79-82, 1990.

CRUZ, R.A.S.; OLIVEIRA, L.P.; CALDEIRA, F.H.B.; MENDONÇA, F.S.; BACHA, F.B.; POTT, A.; LEMOS, R.A.A.; COLODEL, E.M. Intoxicação espontânea e experimental por *Pterodon emarginatus* (Fabaceae Faboideae) em bovinos e experimental em ovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.32, n.11, p.1087-1094, 2012.

CUNHA, V.A.F.; MENEZES, R.V.; MADUREIRA, K.M.; SILVA, D.N.; FARIAS, S.S.; CUNHA-FERNANDES, V.A.; FONTES, T.N.; PEIXOTO, T.C. Febre catarral maligna em um bovino no estado da Bahia. In: *VIII Encontro Nacional de Diagnóstico Veterinário – ENDIVET 2014*, Cuiabá - MT. 2014.

DALTO, A.G.C.; BANDARRA, P.M.; PEDROSO, P.M.O.; GUAGNINI, F.S.; LEAL, J.S.; RAYMUNDO, D.L.; DRIEMEIER, D. Timpanismo espumoso em bovinos leiteiros em pastagens de *Trifolium* sp. (Leg.Caesalpinoideae). *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.29, n.5, p.401-403, 2009.

DANTAS, A.C.; GUIMARÃES, J.A.; CÂMARA, A.C.L.; AFONSO, J.A.B; MENDONÇA, C.L.; COSTA, N.A.; SOUZA, M.I. Intoxicação natural por comigo-ninguém-pode (*Dieffenbachia* sp.) em caprino. *Ciência Veterinária nos Trópicos*, v.10, n.2/3, p.119-123, 2007.

DESHPANDE, J.; LABADE, D.; SHANKAR, K.; KATA, N.; CHAUDHARI, M.; WANI, M.; KHETMALAS, M. In vitro callus induction and estimation of plumbagin content from *Plumbago auriculata* Lam. *Indian Journal of Experimental Biology*, v.52, n.11, p.1122-1127, 2014.

DEVECCHI, M.F.; PIRANI, J.R.; THOMAS, W.W. Simaroubaceae in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB1394>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

DIVERS, T. J.; PEEK, S. F. *Rebhun's Diseases of dary cattle*. Souders Elsevier. 687 p. 2008.

D'MELLO, J. P. F.; DUFFUS, C. M.; DUFFUS, J. H. *Toxic Substances in Crop Plants*. Woodhead Publishing. 339p. 1991.

DÖBEREINER, J.; CAMARGO, W.V.A.; VALENTE, F.A.T.; FILHO, R.A.A.; CANELLA, C.F.C.; TOKARNIA, C.H. Perfuração do abomaso e da parede abdominal na intoxicação de bovinos por arsênio. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, v.2, n.1, p.293-299, 1967.

DÖBEREINER, J.; TOKARNIA, C.H. Intoxicação experimental por *Humirianthera ampla* e *H. rupestris* (Icacinaceae) em bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.2, n.2, p.61-67, 1982.

DÖBEREINER, J.; TOKARNIA, C.H. Intoxicação experimental por *Vernonia nudiflora* (Compositae) em bovinos e ovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.4, n.1, p.5-10, 1984.

DOHARE, B.; JAIN, B.; KHARE, S.; JAIN, K. Comparative estimation of plumbagin in aerial and root part of *Plumbago zeylanica* using UV-Visible spectrophotometric. *UK Pharmaceutical and Biosciences Journal*, v.3, n.3, p.9-14, 2015.

DORNI, A. I. C.; VIDYALAKSHMI, K. S.; VASANTHI, H. R.; RAJAMANICKAM, G.V. HPTLC Method for the Quantification of Plumbagin in Three *Plumbago* Species. *Research Journal of Phytochemistry*, v.1, p.46-51, 2007.

DUBEY, N.; DUBEY, N.; MEHTA, R.; SALUJA, A. K. Determination of psoralen and plumbagin from its polyherbal oil formulations by an HPTLC densitometric method. *Journal of AOAC International*, v.92, n.3, p.779-784, 2009.

EC - European Commission. *Guidance Document on Analytical Quality Control and Method Validation Procedures for Pesticides Residues Analysis in Food and Feed*. SANTE/12682/2019. Bruxelas: DG SANTE, 2019. 46p.

ECCO, R.; BARROS, C. S. L.; IRIGOYEN, L. F. Intoxicação experimental por *Phytolacca decandra* em ovinos. *Ciência Rural*, v.31, n.2, p.319-322, 2001.

EGGERS, L.; INÁCIO, C.D. *Sisyrinchium* in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB36397>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

ESPÍRITO SANTO, F.S.; SANTOS, A.P.B.; RAPINI, A. *Ruehssia* in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB624096>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

EVANS, T. J. Diagnostic Challenges and Guidelines Pertaining to Suspected Ruminant Intoxications. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, v.36 p.509–524, 2020.

EVERLING, J.F.; CALIÓ, M.F. *Schultesia* in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB7785>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

FERREIRA, J.L.M.; RIET-CORREA, F., SCHILD, A.L.; MÉNDEZ, M.C. Intoxicação por *Amaranthus* spp. (Amaranthaceae) em bovinos no Rio Grande do Sul. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.11, n.314, p.49-54, 1991.

FERREIRA, L.E.A.; MACÊDO, A.T.M.; MENDONÇA, C.L.; AMARAL, F.R.C.; SILVA, J.A.B.A. Intoxicação por palmeira-sagu (*Cycas revoluta*) em bovinos no Agreste de Pernambuco. *Revista Brasileira de Ciências Agrárias*, v.10, n.2, p.328-333, 2015.

FIESER, L. F.; DUNN, J. T. Synthesis of Plumbagin. *Journal of the American Chemical Society*, v.58, n.4, p.572–575, 1936.

FINO, T.C; MELO, C.B; RAMOS, A.F; LEITE, R.C. Diarreia Bovina a Vírus (BVD) - Uma breve revisão. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, v.34, n.2, p.131-140, 2012.

FLORES, T.B. Meliaceae in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB23801>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

FONSECA, N.B.S.; SOTO-BLANCO, B. Toxicidade da ricina presente nas sementes de mamona. *Semina: Ciências Agrárias*, v.35, n.3, p.1415–1424, 2014.

FRANÇA, T.N.; CARLETTI, S.M.; ROCHA, J.F.; SANTOS, B.B.N.; OLIVEIRA, M.C.; UBIALI, D.G.; MALAFAIA, P.; PEIXOTO P.V. Poisoning by *Megathyrus maximus* (Sin. *Panicum maximum*) cv. Colônia in horses in the state of Rio de Janeiro. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 41:e06848, 2021.

FRAZÃO, A. *Tanaecium* in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB606942>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

FUNEZ, L.A. Plumbaginaceae in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB12940>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

FURLAN, F.H.; LUCIOLI, J.; VERONEZI, L.O.; TRAVERSO, S. D; GAVA, A. Intoxicação experimental por *Sida carpinifolia* (Malvaceae) em bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.28, n.1, p.57-62, 2008.

GADELHA, I.C.N.; CÂMARA, A.C.L.; PACÍFICO DA SILVA, I.; BATISTA, J.S.; MELO, M.M.; SOTO-BLANCO, B. Toxic effects of the pericarp of the *Enterolobium contortisiliquum* (Vell.) Morong fruit on chicks. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, v.13, n.2, p.135-140, 2015.

GALAL, A.M.; RAMAN, V.; AVULA, B.; WANG, Y.H.; RUMALLA, C.S.; WEERASOORIYA, A.D.; KHAN, I.A. Comparative study of three *Plumbago* L. species (Plumbaginaceae) by microscopy, UPLC-UV and HPTLC. *Journal of Natural Medicines*, v.67, n.3, p.554-561, 2013.

GALIZA, G.J.N.; PIMENTEL, L.A.; OLIVEIRA, D.M.; PIEREZAN, F.; DANTAS, A.F.M.; MEDEIROS, R.M.T.; RIET-CORREA, F. Intoxicação por *Portulaca elatior* (Portulacaceae) em caprinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.31, n.6, p.465-470, 2011.

GARMATZ S.L.; IRIGOYEN L.F.; RECH R.R.; BROWN C.C.; ZHANG J.; BARROS C.S.L. Febre catarral maligna em bovinos no Rio Grande do Sul: transmissão experimental para bovinos e caracterização do agente etiológico. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.24, n.2, p.93-106, 2004.

GAVA, A.; SIMONE DE DEUS, M.R.; BRANCO, J.V.; MONDADORI, A.J.; MARTH, A. Intoxicação espontânea e experimental por *Brachiaria radicans* (tanner-grass) em bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.30, n.3, p.255-259, 2010.

GAVA, A; MOLOSSI, F.A; WICPOLT, N.S; OGLIARI D; CARDOSO,T.C; TRAVERSO, S.D; WISSER, C.S. Soro de leite como causa de alta mortalidade de bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.38, n.4, p.620-623, 2018.

GEBERT, D. T.; MORAIS, G. Acidose ruminal em bovinos. *Revista Inovação – Gestão e Tecnologia no Agronegócio*. v.1, p.234-263, 2022.

GERALDO NETO, S. A. Intoxicação por *Marsdenia megalantha* Goyder & Morillo em animais de produção. 2017. Tese (Doutorado em Ciência Animal) - Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Universidade Federal Rural do Semi-Arido, Mossoró, 2017. 79P.

GONÇALVES, M.A. Aspectos clinicopatológicos da intoxicação por arsênio orgânico em bovinos. 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015. 69P.

GONÇALVES, M.A.; CRUZ, R.A.S.; REIS, M.O.; PAVARINI, S.P.; SONNE, L.; DRIEMEIER, D. Vascular injury in spontaneous subacute toxicosis caused by organic arsenic in cattle. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.37, n.7, p.676-680. 2017.

GÓRNIK, S.L.; DAGLI, M.L.; PERRONE, E.A.; HARAGUCHI, M. The acute toxicity of *Riedeliella graciflora* in calves. *Veterinary and Human Toxicology*, v.37, n.5, p.447-448, 1995.

HABERMEHL, G. G.; BUSAM, L.; HEYDEL, P.; MEBS, D.; TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; SPRAUL, M. Macrocyclic trichothecenes: cause of livestock poisoning by the brazilian plant *Baccharis coridifolia*. *Toxicon*, v.23, n.5, p.731-743, 1985.

HARBORNE, J.B. Comparative biochemistry of the flavonoids-IV. Correlations between chemistry, pollen morphology and systematics in the family Plumbaginaceae. *Phytochemistry*, v.6, n.10, p.1415-1428, 1967.

HATTORI, E.K.O. *Raulinoreitzia* in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB16282>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

HEBLE, M.R.; NARAYANASWAMY, S.; CHADBA, M.S. Tissue differentiation and plumbagin synthesis in variant cell strains of *Plumbago zeylanica* L. in vitro. *PlantScience Letters*, v.2, p.405-409, 1974.

HEIDEN, G. *Baccharis* in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB5151>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

HELAYEL, M. A.; RAMOS, A. T.; GOLONI, A. V.; VEIGA, A. P. M.; MORON, S. E.; VIANA, R. H. O.; CARVALHO JÚNIOR, C. P. Intoxicação espontânea por *Combretum glaucocarpum* Mart. [sin.: *Thiloa glaucocarpa* (Mart.) Eichler] (Combretaceae) em bovinos. *Ciencia Animal Brasileira*, Goiânia, v.18, e-31906. p.1-8, 2017.

HSIEH, Y.J.; LIN, L.C.; TSAI, T.H. Determination and identification of plumbagin from the roots of *Plumbago zeylanica* L. by liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, v.1083, n.1-2, p.141-145, 2005.

JAYME, D. G.; GONÇALVES, L. C.; RAMIREZ, M. A.; MENEZES, R. A. *Gramíneas forrageiras tropicais* 1ª ed. FEPE. Belo Horizonte. 327p. 2022.

KAEBUMRUNG, S.; PANICHAYUPAKARANANT, P. Isolation of three antibacterial naphthoquinones from *Plumbago indica* roots and development of a validated quantitative HPLC analytical method. *Natural Product Research*, v.26, n.21, p.2020-2023, 2012.

KAPADIA, N.S.; ISARANI, S.A.; SHAH, M.B. A simple method for isolation of plumbagin from roots of *Plumbago rosea*. *Pharmaceutical Biology*, v.43, n.6, p.551-553, 2005.

KARAM, F.C.; SCHILD, A.L.; MELLO, J.R.B. 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.

KATOCH, K.; GUPTA, S.; DEY, A.; PANDEY, D.K. Establishment of direct regeneration protocol for *Plumbago auriculata* plantlets and comparative HPTLC analysis of plumbagin. *Nucleus*, v.65, n.3, p.351-358, 2022.

KÜLKAMP, J.; ORNELAS, M.M. *Argythamnia* in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB54173>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

KUMAR, D.; PATIL, P.A.; ROY, S.; KHOLKUTE, S.D.; HEGDE, H.V.; NAIR, V. Comparative toxicity profiles of *Plumbago zeylanica* L. root petroleum ether, acetone and hydroalcoholic extracts in Wistar rats. *Ayu*, v.36, n.3, p.329-334, 2015.

KUPIEC, T.; SLAWSON, M.; PRAGST, F.; HERZLER, M. High-performance liquid Chromatography. In: NEGRUSZ, A.; COOPER, G.A.A. (Eds.). *Clarke's Analytical Forensic Toxicology*. 2 ed. Londres: Pharmaceutical Press, 2013. p.529-551.

LANGOHR I.M.; GAVA A.; BARROS C.S.L. Intoxicação por *Baccharidastrium triplinervium* (Asteraceae) em bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.25, n.4, p.235-238, 2005.

LEAL, P. V. Modelos experimentais para o estudo de princípios ativos de plantas tóxicas e determinação da etiopatogenia de mortalidades em bovinos com causas não determinadas. 2018. Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2018. 107P.

LEAL, P. V.; PUPIN, R. C.; LIMA, S. C.; MELO, G. K. A.; ARAÚJO, M. A.; GOMES, D. C.; BARROS, C. S. L.; LEMOS, R. A. A. Ingestion of the pods of *Enterolobium contortisiliquum* causes hepatogenous photosensitization in cattle. *Toxicon* v.131, p.6-10, 2017.

LEE, S. T.; WELCH, K. D.; STONECIPHER, C. A.; COOK, D.; GARDNER, D. R.; PFISTER, J. A. Analysis of rumen contents and ocular fluid for toxic alkaloids from goats and cows dosed larkspur (*Delphinium barbeyi*), lupine (*Lupinus leucophyllus*), and death camas (*Zigadenus paniculatus*). *Toxicon*, v.176, p.21-29, 2020.

LIENER, I. E. *Toxic Constituents of Plant Foodstuffs*. Academic Press, Californy. 500p. 1969.

LIMA, O.G.; D'ALBUQUERQUE, I.L.; MACIEL, G.M.; MACIEL, M.C. Antimicrobial substances of superior plants. XXVII. Isolation of plumbagin from *Plumbago scandens* L. 8, *Revista do Instituto de Antibióticos, Universidade Federal de Pernambuco*. p.95-97, 1968.

LIMA, R.B. (in memoriam); BARBOSA, M.R.V.; GIULIETTI, A.M.; FIGUEIRA, M. Rhamnaceae in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB121629>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

LIN, L.C.; YANG, L.L.; CHOU, C.J. Cytotoxic naphthoquinones and plumbagic acid glucosides from *Plumbago zeylanica*. *Phytochemistry*, v.62, n.4, p.619-622, 2003.

LOBATO, F.C.F.; SALVARANI, F.M.; GONÇALVES, L.A.; PIRES, P.S; SILVA, R.O.; ALVES, G.G.; NEVES, M.; JÚNIOR, C.A.O.; PEREIRA, P.L.L. Clostridioses dos animais de produção. *Veterinária e Zootecnia*, v.20 (Edição Comemorativa), p.29-48, 2013.

LOEUILLE, B.F.P.; SAAVEDRA, M.M.; ANGULO, M.B.; RIBEIRO, R.N.; DEMATTEIS, M. *Lessingianthus* in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB27159>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

LUCIOLI J.; FURLAN F.H.; MEZARROBA S.; TRAVERSO S. D.; GAVA A. Intoxicação espontânea e experimental por *Eupatorium tremulum* (Asteraceae) em bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.27, n.10, p.442-445, 2007.

LUCIOLI, J; FURLAN, F.H.; MEZARROBA, S; BECHTOLD, S.L.; GAVA, A.; TRAVERSO, S.D. Intoxicação aguda por fluorsilicato de sódio em bovinos no Estado de Santa Catarina. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.27, n.1, p.49-52, 2007.

MACHADO, A.F.P. *Trema* in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB106894>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

MACHADO, M.; QUEIROZ, C.R.R.; WILSON, T.M.; SOUSA, D.E.R.; SOTO-BLANCO, B.; ARMIEN, A.G.; BARROS, S.S.; RIET-CORREA, F.; CASTRO, M.B. Neurological and gastrointestinal manifestations of spontaneous poisoning by *Ricinus communis* in goats. *Toxicon*, v.214, p.74-77, 2022.

MADUREIRA, K.M.; FERREIRA, M.M.; LIMA, E.B.; SILVA, D.N.; JESUS, L.S.; PINTO, M.P.R.; CUNHA, V.A.F.; PEIXOTO, T.C. Intoxicação espontânea por *Jatropha ribifolia* em caprinos no estado da Bahia. In: *VIII Encontro Nacional de Diagnóstico Veterinário – ENDIVET 2014*, Cuiabá - MT. 2014.

MALLAVADHANI, U.V.; SAHU, G.; MURALIDHAR, J. Screening of *Plumbago* species for the bio-active marker plumbagin. *Pharmaceutical Biology*, v.40, n.7, p.508-511, 2002.

MARINHO, J. B. R. Identificação de marcadores químicos para diagnóstico das intoxicações por *Cestrum axillare* (*C. Laevigatum*) e *Cestrum mariquitense*. 2022. Tese (Doutorado em Ciência Animal) – Programa de Pós-Graduação em Ciencia Animal, Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2022. 62f.

MARION MEYER, J.J.; VAN DER KOOY, F.; JOUBERT, A. Identification of plumbagin epoxide as a germination inhibitory compound through a rapid bioassay on TLC. *South African Journal of Botany*, v.73, n.7, p.654-656, 2007.

MARQUES, D.; NAKAJIMA, J.; LOEUILLE, B.F.P. *Centratherum* in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB16045>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

MARQUETE, R.; MEDEIROS, E.V.S.S. Salicaceae in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB14366>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

MARTINS, N.S.; MOTTA, S.P.; SANTOS, C.C.; MOREIRA, A.S.; FARIAS, N.A.R.; RUAS, J.L. Eimeriose em bovinos e ovinos: uma inimiga invisível. *Brazilian Journal of Development*, Curitiba, v.6, n.4, p.19421-19434, 2020.

MEDEIROS, R. M. T.; YASSAKI, J. K. M.; DE ARAUJO, J. A. S.; DANTAS, A. F. M.; RIET-CORREA, F. Poisoning by *Centratherum brachylepis* in ruminants. *Toxicon*, v.54, n.1, p.77-79, 2009.

MEDEIROS, R.M.; BARBOSA, R.C.; LIMA, E.F.; SIMÕES, S.V.; RIET-CORREA, F. Intoxication of goats by *Plumbago scandens* in Northeastern Brazil. *Veterinary and Human Toxicology*, v.43, n.3, p.167-169, 2001.

MELLO, G. W. S.; OLIVEIRA, D. M.; CARVALHO, C. J. S.; CAVALCANTE, M. V. F. L.; COSTA, F. A. L.; RIET-CORREA, F.; SILVA, S. M. M. S. Poisoning of goats by the pods of *Luetzelburgia auriculata*. *Toxicon*, v.55, n.6, p.1115–1118, 2010.

MELO, J.K.A.; SOARES, G.S.L.; RAMOS, T.R.R.; ALMEIDA, V.M.; NASCIMENTO, A.L.O.; SILVA FILHO, G.B.; CHAVES, H.A.S.; MENDONÇA, F.S. Spontaneous poisoning by *Talisia esculenta* in cattle. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.39, n.12, p.949-953, 2019.

MÉNDEZ M.C.; ARAGÃO M.; ELIAS F.; RIET-CORREA F.; GIMENO E.J. Experimental intoxication by the leaves of *Melia azedarach* (Meliaceae) in cattle. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.22, n.1, p.19-24, 2002.

MÉNDEZ, M.C.; DELGADO, P.E.; SANTOS, R.; SECHIN, A.; RIET-CORREA F. Intoxicação experimental por *Sisyrinchium platense* (Iridaceae) em bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.13, n.314, p.77-81, 1993.

MENDONÇA, F.S.; DÓRIA, R.G.S.; SCHEIN, F.B.; FREITAS, S.H.; NAKAZATO, L.; BOABAID, F.M.; PAULA, D.A.J.; DUTRA, V.; COLODEL, E.M. Febre catarral maligna em bovinos no Estado de Mato Grosso. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.28, n.3, p.155-160, 2008.

MIRANDA, M. L. D.; SOUZA, A. F.; RODRIGUES, E. D.; GARCEZ, F. R.; GARCEZ, W. S. Constituintes químicos das folhas de *Riedeliella graciliflora* Harms (Leguminosae). *Quim. Nova*, v.35, n.7, p.1306-1311, 2012.

MOLOSSI, F.A.; CECCO, B.S.; HENKER, L.C.; PHOL, C.B.; CUNY, F.G.; RAITER, J.; DRIEMEIR, D. Estenose e ruptura íleo associada à enterite fibrinonecrótica por *Salmonella* spp. em um bovino. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.39 (Supl.), p.74-75, 2019.

MONDIN, C.A. *Melanthera* in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB16194>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

MONTÃO D.P.; ARAÚJO B.T.S.; SANTOS T.F.S.; LIMA D.B.; GONÇALVES F.T.; DUARTE M.D.; RIET-CORREA G.; BEZERRA JÚNIOR P.S. Accidental poisoning by castor bean (*Ricinus communis*) cake in horses. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.38, n.10, p.1923-1928, 2018.

MOURA, T.M. *Riedeliella* in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB29851>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

NASCIMENTO, N.C.F. Plantas cardiotoxicas em ruminantes no Brasil. 2017. Dissertação (Mestrado em Ciência Veterinária) - Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2017. 88P.

NAYAK, P.; SHARMA, M.; BEHERA, S.N.; THIRUNAVOUKKARASU, M.; CHAND, P.K. High-performance liquid chromatographic quantification of plumbagin from transformed rhizoclones of *Plumbago zeylanica* L.: inter-clonal variation in biomass growth and plumbagin production. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, v.175, n.3, p.1745-1770, 2015.

NEVES, E.G. Caracterização morfológica de beldroega (*Portulaca* spp.). 2022. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Engenharia Agrônoma) - Centro de Ciências Agrárias, Universidade Federal da Paraíba, Areia, 2022. 45P.

NEVES, V. F. Avaliação do potencial quimioterápico de plantas tóxicas por meio de screening fenotípico in vitro. 2023. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Programa de Pós-graduação em Biotecnologia, Fundação Ezequiel Dias, Belo Horizonte, 2023. 118P.

NOGUEIRA, R. M. B.; ANDRADE, S. F. *Manual de Toxicologia Veterinária*. Roca. São Paulo. 336 f. 2011.

OELRICHS, P. B.; HILL, M. W.; VALLELY, P. J.; MACLEOD, J. K.; MOLINSKI, T. F. Toxic tetranortriterpenes of the fruit of *Melia azedarach*. *Phytochemistry*, v.22, n.2, p.531-534, 1983.

OLIVEIRA-FILHO, J.C.; CARMO, P.M.S.; LUCENA, R.B.; PIERZAN, F.; BARROS, C.S.L. *Baccharis megapotamica* var. *weirii* poisoning in water buffalo (*Bubalus bubalis*). *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v.23, n.3, p.610-614, 2011.

OLIVEIRA NETO, T.S.; RIET-CORREA F.; BARBOSA F.M.S.; NASCIMENTO H.H.L.; CARVALHO, L.R.R.A.; ALVES, A.J.; LUCENA R.B. Intoxicação por *Portulaca elatior* (Portulacaceae) em bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.37, n.8, p.785-789, 2017.

OLIVEIRA, A. M. Intoxicação natural e experimental por *Portulaca oleracea* e *Leucaena leucocephala* em pequenos ruminantes. 2020. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Centro de Ciências Agrárias, Universidade Federal da Paraíba, Areia, 2020. 49P.

OLIVEIRA, L.I.; JABOUR, F.F.; NOGUEIRA, V.A.; YAMASAKI, E.M. Intoxicação experimental com as folhas de *Jatropha gossypifolia* (Euphorbiaceae) em ovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.28, n.6, p.275-278, 2008.

OSWEILER, G.D. *Toxicology*. Willians & Wilkins, Philadelphia. 488p. 1996.

PAIVA, S. R.; FONTOURA, L. A.; FIGUEIREDO, M. R.; MAZZEI, J. L.; KAPLAN, M. A. C. Perfil cromatográfico de duas espécies de Plumbaginaceae: *Plumbago scandens* L. E *Plumbago auriculata* Lam. *Química Nova*, v.25, n.5, p.717-721. 2002.

PAIVA, S. R.; MARQUES, S. D. S.; FIGUEIREDO, M. R.; KAPLAN, M. A. Plumbaginales: A pharmacological approach. *Floresta e Ambiente*, v.10, n.1, p.98-105, 2003.

PAIVA, S. R. DE, LIMA, L. A., FIGUEIREDO, M. R., & KAPLAN, M. A. C. Plumbagin quantification in roots of *Plumbago scandens* L. obtained by different extraction techniques. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v.76, n.3, p.499-504, 2004.

PAIVA, S.R.; FIGUEIREDO, M.R.; KAPLAN, M.A. Isolation of secondary metabolites from roots of *Plumbago auriculata* Lam. by countercurrent chromatography. *Phytochemical Analysis*, v.16, n.4, p.278-281, 2005.

PANZIERA, W.; GONÇALVES, M.A.; LORENZETT, M.P.; DAMBORIARENA, P.; ARGENTA, F.F.; LAISSE, C.J.M.; PAVARINI, S.P.; DRIEMEIER, D. Intoxicação natural por *Baccharis megapotamica* var. *weirii* em caprinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.35, n.4, p.360-364, 2015.

PANZIERA, W.; PAVARINI, S.P.; SONNE, L.; BARROS, C.S.L.; DRIEMEIER D. Poisoning of cattle by *Senecio* spp. in Brazil: a review. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.38, n.8, p.1459-1470. 2018.

PASSAGLI, M.; MARINHO, P.A.; LORDEIRO, R.A. Cromatografia e espectrometria de massas. In: PASSAGLI, M. (Ed.). *Toxicologia Forense - Teoria e Prática*. 6ª ed. Campinas: Millenium, 2023a. p.529-554.

PASSAGLI, M.; MARINHO, P.A.; LORDEIRO, R.A. Validação de métodos analíticos. In: PASSAGLI, M. (Ed.). *Toxicologia Forense - Teoria e Prática*. 6ª ed. Campinas: Millenium, 2023b. p.555-571.

PASTORE, J.F.B. *Acanthocladus* in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB103170>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

PAULA-SOUZA, J. *Pombalia* in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB139418>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

PEDROSO, P.M.O.; BANDARRA, P.M.; BEZERRA JÚNIOR, P.S.; RAYMUNDO, D.L.; BORBA, M.R.; LEAL, J.S.; DRIEMEIER, D. Intoxicação natural e experimental por *Nerium oleander* (Apocynaceae) em bovinos no Rio Grande do Sul. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.29, n.5, p.404-408, 2009.

PEDROSO, P.M.O.; BANDARRA, P.M.; FELTRIN, C.; GOMES, D.C.; WATANABE, T.T.N.; FERREIRA, H.H.; DRIEMEIER, D. Intoxicação por *Baccharis megapotamica* var. *weirii* em ovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.30, n.5, p.403-405, 2010.

PEDROZA, H. P. *Psychotria hoffmannseggiana*: uma nova espécie de planta tóxica para bovinos. 2015. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2015. 41P.

PEREIRA, G.; ARVINDEKAR, A.; LADDHA, K. Determination of plumbagin in plant extracts and polyherbal formulations by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Analytical Letters*, v.48, n.18, p.2811-2818, 2015.

PEROSA, F. F.; MENEGATT, J. C. O.; PIVA, M. M.; GRIS, A. H.; SERENA, G. C.; BEGNINI, A. F.; MENDES, R. E.; SONNE, L.; DRIEMEIER, D.; PAVARINI, S. P.; PANZIERA, W. Acute necrotic hepatotoxicity caused by *Melanthera latifolia* (Asteraceae) in cattle. *Toxicon*, v.229, 107131, 2023.

PERES, T.B. Noções básicas de cromatografia. *Biológico*, v.64, n.2, p.227-229, 2002.

PESSOA, C.R.M.; MEDEIROS, R.M.T.; PESSOA, A.F.A.; ARAÚJO, J.A.; DANTAS, A.F.M.; SILVA-CASTRO, M.M.; RIET-CORREA F. Diarreia em caprinos associada ao consumo de *Arrabidaea corallina* (Bignoniaceae). *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.30, n.7, p.547-550, 2010.

PESSOA, C.R.M.; MEDEIROS; R. M. T.; RIET-CORREA, F. Importância econômica, epidemiologia e controle das intoxicações por plantas no Brasil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.33, n.6, p.752-758, 2013.

PESSOA, G.A; MARTINI, A.P.; SANTOS, S.L.; WEBER, P.R.; PAESE, M. LIMA, P.; Silva, J.H.; NOVELLO, G. Intoxicação por *Dieffenbachia seguine* em bovinos. *Revista Acadêmica de Ciência Animal*, v.15, Supl.2, p.S61-62, 2017.

PETRONGARI, F.S.; SIMÕES, A.R. *Distimake* in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB604876>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

PIEREZAN, F.; OLIVEIRA FILHO, J.C.; CARMO, P.M.; LUCENA, R.B.; RISSI, D.R.; TOGNI, M.; BARROS, C.S.L. Surto de aflatoxicose em bezerros no Rio Grande do Sul. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.30, n.5, p.418-422, 2010.

PIMENTEL, L. A.; RIET-CORREA, B.; DANTAS, A. F.; MEDEIROS, R. M. T.; RIET-CORREA, F. Poisoning by *Jatropha ribifolia* in goats. *Toxicon*, v.59, n.5, p.587-591, 2012.

PIRES, P.S.; URIBE, J.A.Z.; CARVALHO, A.U.; SILVA, R.O.S.; SALVARANI, F.M.; MENESES, R.M.; LEITE, L.B.; ALVES, G.G.; GONÇALVES, L.A.; LOBATO, F.C.; FACURY FILHO, E.J. Jejunal hemorrhage syndrome in a Zebu cow in Brazil. *Ciência Rural*, v.45, n.8, p.1476-1479, 2015.

POTT, A.; AFONSO, E. Plantas tóxicas para bovinos em Mato Grosso do Sul. *Embrapa Gado de Corte Divulga* n. 44. Campo Grande, MS. 4p. 2000.

PURWOKO, M.; KARIO SENTONO, H.; PURWANTO, B.; INDARTO, D. Phytochemical evaluation of *Plumbago zeylanica* roots from Indonesia and assessment of its plumbagin concentration. *Folia Medica*, v.64, n.1, p.96-102, 2022.

QUEVEDO, P.S. Clostridioses em ruminantes - revisão. *Revista científica de medicina veterinária*. Ano XII, n.25. 16 f. Julho de 2015.

RAJAKRISHNAN, R.; LEKSHMI, R.; BENIL, P.B.; THOMAS, J.; ALFARHAN, A.H.; RAKESH, V.; KHALAF, S. Phytochemical evaluation of roots of *Plumbago zeylanica* L. and assessment of its potential as a nephroprotective agent. *Saudi Journal of Biological Sciences*, v.24, n.4, p.760-766, 2017.

RAPINI, A. Sistemática: estudos em Asclepiadoideae (Apocynaceae) da Cadeia do Espinhaço de Minas Gerais. 2000. Tese (Doutorado em Botânica) - Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2000. doi: 10.11606/T.41.2000.tde-12122001-085018

RASSINI, J. B. Alfafa (*Medicago sativa* L.): Estabelecimento e cultivo no estado de São Paulo. Embrapa Pecuária Sudeste, *Circular Técnica*, n.16, São Carlos, SP, 19f, 1998.

RIBEIRO, R.T.M.; MARQUET, N.; LOIOLA, M.I.B. Combretaceae in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB103128>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

RIET-CORREA, B.; RIET-CORREA, F.; SIMÕES, S.V.; SILVA, T.D. Alterações digestivas em bovinos mantidos em pastagem de *Panicum maximum* cultivar Tanzânia. *Veterinária e Zootecnia*, v.18, n.3, p.633-635, 2011.

RIET-CORREA, F.; FIORAVANTI, M. C. S.; MEDEIROS, R. M. T. A pecuária brasileira e as plantas tóxicas. *Revista UFG*. Ano XIII n.13. p.83-91, 2012.

RIET-CORREA, F.; GÓRNIAK, S.L.; HARAGUCHI, M.; DAGLI, M.L.Z. Histological changes caused by experimental *Riedeliella graciliflora* (Leg. Papilionoideae) poisoning in cattle and laboratory animals. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.21, n.1, p.5-7, 2001.

RIET-CORREA, F.; MACHADO, M.; MICHELOUD, J. F. Plants causing poisoning outbreaks of livestock in South America: A review. *Toxicon*, X 17 100150. p.1-22, 2023.

RISSI D.R.; RECH R.R.; FIGHERA R.A.; CAGNINI D.Q.; KOMMERS G.D.; BARROS C.S.L. Intoxicação espontânea por *Baccharis coridifolia* em bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.25, n.2, p.111-114, 2005.

RIVIERE, J.E.; BOOSINGER, T.R.; EVERSON, R.J. Inorganic arsenic toxicosis in cattle. *Modern veterinary practice*, v.62, n.3, p.209–211, 1981.

ROCHA, M. G.; QUADROS, F. L. F.; GLIENKE, C. L.; CONFORTIN, A. C. C.; COSTA, V. G.; ROSSI, G. E. Avaliação de espécies forrageiras de inverno na Depressão Central do Rio Grande do Sul. *Revista Brasileira de Zootecnia*, v.36, n.6, (supl.), p.1990-1999. 2007.

RODRIGUES, S.V.; VIANA, L.M.; BAUMANN, W. UV/Vis spectra and solubility of some naphthoquinones, and the extraction behavior of plumbagin from *Plumbago scandens* roots in supercritical CO₂. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, v.385, n.5, p.895-900, 2006.

ROZZA D.B.; RAYMUNDO D.L.; CORRÊA A.M.R.; SEITZ A.L.; DRIEMEIER D.; COLODEL E.M. Intoxicação espontânea por *Baccharis coridifolia* (Compositae) em ovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.26, n.1, p.21-25, 2006.

SAKAMOTO, S.; PUTALUN, W.; TSUCHIHASHI, R.; MORIMOTO, S.; KINJO, J.; TANAKA, H. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using highly-specific monoclonal antibodies against plumbagin. *Analytica Chimica Acta*, v.607, n.1, p.100-105, 2008.

SAKAMOTO, S.; TAURA, F.; PONGKITWITOON, B.; PUTALUN, W.; TSUCHIHASHI, R.; KINJO, J.; TANAKA, H.; MORIMOTO, S. Development of sensitivity-improved fluorescence-linked immunosorbent assay using a fluorescent single-domain antibody against the bioactive naphthoquinone, plumbagin. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, v.396, n.8, p.2955-2963, 2010.

SAKAMOTO, S.; PONGKITWITOON, B.; SASAKI-TABATA, K.; PUTALUN, W.; MAENAKA, K.; TANAKA, H.; MORIMOTO, S. A fluorescent single domain antibody against plumbagin expressed in silkworm larvae for fluorescence-linked immunosorbent assay (FLISA). *Analyst*, v.136, n.10, p.2056-2063, 2011.

SALLIS, E. S. V.; RAFFI, M. B.; PEREIRA, D. I. B.; BARROS, C. S. L. Intoxicação por *Nierembergia hippomanica* em bovinos, Rio Grande do Sul, Brasil. *Revista da FZVA. Uruguaiana*, v.10, n.1, p.126-130, 2003.

SÁNCHEZ-SÁNCHEZ, H.; MORQUECHO-CONTRERAS, A. Chemical Plant Defense Against Herbivores. In: *Herbivores. InTech*. doi:10.5772/67346. 2017.

SANT'ANA, F.J.F.; PERIN, J.N.; BILEGO, U.O.; RABELO R.E.; VULCANI, V.A.S.; PAULA, E.M.N. Intoxicação espontânea por *Pterodon emarginatus* (Fabaceae) em bovinos no Estado de Goiás. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.32, n.6, p.485-489, 2012.

SANTOS A.C.; FACCIN T.C.; CARVALHO N.M.; LEAL P.V.; POTT A.; LEMOS R.A.A. Intoxicação experimental por *Simarouba versicolor* (Simaroubaceae) em ovinos e indução de resistência ao consumo da planta. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.33, n.3, p.299-304, 2013.

SANTOS, I.R.; LIMA, J.C.; OLIVEIRA, F.H.; FERREIRA, H.H.; RAMOS, M.V.V.; SANTOS, A.S. Spontaneous poisoning by *Stryphnodendron rotundifolium* var. *villosum* in cattle. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.40, n.6, p.438-442, 2020.

SANTOS, J. C. A.; RIET-CORREA, F.; SIMÕES, S.V.D.; BARROS, C.S.L. Patogênese, sinais clínicos e patologia das doenças causadas por plantas hepatotóxicas em ruminantes e eqüinos no Brasil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.28, n.1, p.1-14, 2008.

SANTOS, T.V.A.; HASSEMER, G. Portulacaceae in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB20619>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

SARTORI, A.L.B. *Myrocarpus* in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB83493>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

SATHEESHKUMAR, K.; JOSE, B.; DHANYA, B.P.; KRISHNAN, P.N. Prospects of *Plumbago rosea* L. hairy root culture in traditional preparations: a phytochemical comparison with tuberous roots. *Plant Root*, v.8, p.13-23, 2014.

SCALON, V. R. Revisão taxonômica do gênero *Stryphnodendron* Mart. (Leguminosae-Mimosoidea). 2007. Tese (Doutorado em Ciências) Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007. 34P.

SENNA, L.R. *Amaranthus* in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB15406>>. Acesso em: 22 jul. 2023

SETIM, D. H.; BONDAN, C.; CORTESE, C. C.; PERETTI, J. C.; FACIOLI, F. L.; ZANELLA, R.; COSTA, M. M.; MOTTA, A. C. Detection of paratuberculosis in dairy cows from southern Brazil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.43, e07187, 2023.

SHUKLA, B.; KUSHWAHA, P. Development and validation of HPLC method for quantification of plumbagin in *Plumbago zeylanica* L. roots. *Drug Research*, v.73, n.4, p.238-242, 2023.

SILVA, C. *Megathyrus* in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB86869>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

SILVA, R. A.; SALES, G.S.; SANTOS, P.H. M.; SANTOS JUNIOR, R. O.; TOLEDO, L.F.A. Leucose como diagnóstico diferencial de diarreia em vaca leiteira: relato de caso. *Anais da 14ª Jornada Científica e Tecnológica do IFSULDEMINAS* v.14, n.2, 4p, 2022.

SILVEIRA, M. F.; CRUZ, C. E. F.; CERVA, C.; GARCIA, D. M.; RODRIGUES, R.; LORETTI, A. P.; DRIEMEIER, D. Intoxicação por *Baccharis megapotamica* var. *weirii* (compositae) em bovinos no Rio Grande do Sul. In: *Salão de Iniciação Científica (11: 1999) Livro de resumos*. p.122, Porto Alegre. UFRGS, 1999.

SINGH, T.; SHARMA, U.; AGRAWAL, V. Isolation and optimization of plumbagin production in root callus of *Plumbago zeylanica* L. augmented with chitosan and yeast extract. *Industrial Crops and Products*, v.151, art. 112446, 2020.

SOARES, E.L.C.; VIGNOLI-SILVA, M.; MENTZ, L.A. *Sessea* in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB14712>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

SOTO-BLANCO, B. Cardiac glycosides. In: Offermanns, S.; Rosenthal, W. (Eds.). *Encyclopedia of Molecular Pharmacology*. 3a ed. Berlim: Springer-Verlag, 2021. p.410-414.

SOTO-BLANCO, B.; FONTENELE-NETO, J. D.; SILVA, D. M.; REIS, P. F.; NÓBREGA, J. E. Acute cattle intoxication from *Nerium oleander* pods. *Tropical Animal Health and Production*, v.38, n.6, p.451-454, 2006.

SOUZA, L. M.; ANDRADE NETO, A. Q.; SOUZA, J. C. A.; SOUTO, R. J. C.; MENDONÇA, C. L.; DANTAS, A. F. M.; COSTA, N. A.; AFONSO, J. A. B. Intoxicação aguda em bovinos por *Nerium oleander* (Apocynaceae). *Medicina Veterinária (UFRPE)*, Recife, v.12, (maio), Suplemento 1, p.129, 2018.

SOUZA, T. J. T. Determinação da composição química e avaliação preliminar das atividades antioxidante e anticolinesterásica dos óleos voláteis de espécies de *Eupatorium* L. (Asteraceae). 2007. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007. 258P.

SOUZA, T.M.; LOPES, T.V.; WAJNSZTEJN, H.; PAZDIORA, R.D.; RIET-CORREA, F.; FUJIHARA, R.I.; MANSUR, I.M.; SCHONS, S.V. Timpanismo gastrointestinal em equídeos alimentados com *Panicum maximum* com alto conteúdo de amido. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.37, n.10, p.1079-1084, 2017.

STEGELMEIER, B. L.; GREEN, B. T.; PANTER, K. E.; WELCH, K. D.; HALL, J. O. Identifying Plant Poisoning in Livestock. *Rangelands*, v.31, n.1, p.5-9, 2009.

STEGELMEIER, B.L.; DAVIS, T.Z.; CLAYTON, M.J.; GARDNER, D.R. Identifying Plant Poisoning in Livestock in North America. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, v.36, n.3, p.661-671, 2020.

STIGGER, A.L.; MARCOLONGO-PEREIRA, C.; ADRIEN, M.L.; SANTOS, B.L.; FISS, L.; VARGAS JR, S.F.; GRECCO, F.B.; SCHILD, A.L. Intoxicação espontânea por *Amaranthus hybridus* (Amaranthaceae) em bovinos no sul do Rio Grande do Sul. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.33, n.8, p.1004-1008, 2013.

TINELI, T.R. Intoxicação espontânea e experimental por *Myrocarpus frondosus* em bovinos. 2021. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Centro de Ciências Agroveterinárias, Universidade do Estado de Santa Catarina, Lages, 2021. 61P.

THAKOR, N.; JANATHIA, B. Plumbagin: A Potential Candidate for Future Research and Development. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, v.23, n.15, p.1800-1812(13), 2022.

TIWARI, R.; KUMAR, A.; SOLANKI, P.; DHOBI, M.; SUNDARESAN, V.; KALAISELVAN, V.; RAGHUVANSHI, R.S. Analytical quality-by-design (AQbD) guided development of a robust HPLC method for the quantification of plumbagin from *Plumbago*

species. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, v.44, n.11-12, p.529-537, 2021.

TOKARNIA, C. H.; BRITO, M. F.; CUNHA, B. R. M. Intoxicação experimental por *Asclepias curassavica* (Asclepiadaceae) em bovinos. Dados complementares. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.21, n.1, p.1-4, 2001.

TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental em bovinos por “mio-mio”, *Baccharis coridifolia*. *Pesquisa Agropecuária Brasileira, Série Veterinária*, v.10, p.79-97, 1975.

TOKARNIA, C. H.; DOBEREINER, J.; CANELLA, C. F. C. Intoxicação experimental em bovinos por *Asclepias curassavica*. *Pesquisa Agropecuária Brasileira, Série Veterinária*, v.7, p.31.39, 1972.

TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; CANELLA, C. F.C. Intoxicação Experimental por *Polygala Klotzchii* em bovinos. *Pesquisa Agropecuária Brasileira, Série Veterinária*, v.11, n.9. p. 73-86. 1976.

TOKARNIA, C.H., DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P.V. *Plantas Tóxicas do Brasil*. Editora Helianthus, Rio de Janeiro, 320 p. 2000.

TOKARNIA, C.H., DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P.V. Poisonous plants affecting livestock in Brazil. *Toxicon*, v.40, p.1635-1660, 2002.

TOKARNIA, C.H., PEIXOTO, P.V., BARBOSA, J.D., BRITO, M.F.; DÖBEREINER, J. *Plantas Tóxicas do Brasil para Animais de Produção*. 2ª edição. Editora Helianthus, Rio de Janeiro, 586 p. 2012.

TOKARNIA, C.H.; ARMIÉN, A.G.; PEIXOTO, P.V.; BARBOSA, J.D.; BRITO, M.F.; DÖBEREINER, J. Estudo experimental sobre a toxidez de algumas plantas ornamentais em bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.16, n.1, p.5-20, 1996.

TOKARNIA, C.H.; CHAGAS, B.R.; CHAGAS, A.D.; SILVA, H.K. Anemia hemolítica causada por *Ditaxis desertorum* (Euphorbiaceae) em bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.17, n.3/4, p.112-116, 1997.

TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental por *Coutoubea ramosa* (Gentianaceae) em bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.1, n.2, p.55-60, 1981.

TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental por *Plumbago scandens* (Plumbaginaceae) em bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.2, n.3, p.105-112, 1982.

TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J.; DUTRA, I.S.; BRITO, I.S.; CHAGAS, B.R.; FRANÇA, T.N.; BRUST, L.A.G. Experimentos em bovinos com as favas de *Enterolobium contortisiliquum* e *E. timbouva* para verificar propriedades fotossensibilizantes e/ou abortivas. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.19, n.1, p.39-45, 1999.

TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P.V. Aspectos clínico-patológicos complementares da intoxicação por algumas plantas tóxicas brasileiras. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.14, n.4, p.111-122, 1994.

TOKARNIA, C.H.; PEIXOTO, P.V.; GAVA, A.; DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental por *Stryphnodendron coriaceum* (Leg. Mimosoideae) em bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.11, n.112, p.25-29, 1991.

TRAVERSO, S. D.; CORRÊA, A. M. R.; SCHMITZ, M.; COLODEL, E. M.; DRIEMEIER, D. Intoxicação experimental por *Trema micrantha* (Ulmaceae) em bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.24, n.4, p.211-216, 2004.

TWAIJ, B.M.; HASAN, M.N. Bioactive Secondary Metabolites from Plant Sources: Types, Synthesis, and Their Therapeutic Uses. *International Journal of Plant Biology*, v.13, p.4-14, 2022.

UNNIKRISHNAN, K.P.; RAJA, S.S.; BALACHANDRAN, I. A reverse phase HPLC-UV and HPTLC methods for determination of plumbagin in *Plumbago indica* and *Plumbago zeylanica*. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.70, n.6, p.844–847, 2008.

USMANI, Z., MUJEEB, M., QADIR, A.; AQIL, M.; MIR, S.R.; AHMAD, A.; AHMAD, V.; WARSI, M.H.; USMANI, Z. A validated, rapid and cost-efficient HPTLC method for the quantification of plumbagin and its antioxidant activity from the different extracts of *Plumbago zeylanica* L. *JPC - Journal of Planar Chromatography - Modern TLC*, v.33, n.6, p.587-597, 2020.

VAN DER VIJVER, L.M. Distribution of plumbagin in the Plumbaginaceae. *Phytochemistry*, v.11, n.11, p.3247-3248, 1972.

VARGAS, T.P. Caracterização patológica de salmonelose em bovinos. 2016. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina Veterinária) - Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016. 27P.

VEDOVATTO, M.G; BENTO, A.L; KIEFER, C; SOUZA, K.M.R; FRANCO, G.L. Micotoxinas na dieta de bovinos de corte: revisão. *Archivos de Zootecnia*, v.69, n.266, p.234-244, 2020.

VIANNA, S.A. *Copernicia* in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB15706>>. Acesso em: 22 jul. 2023.

VIGNOLI-SILVA, M.; MENTZ, L.A. *Nierembergia* in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB102346>>. Acesso em: 22 jul. 2023a.

VIGNOLI-SILVA, M.; MENTZ, L.A. *Cestrum* in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB14635>>. Acesso em: 22 jul. 2023b.

WANG, Y.C.; HUANG, T.L. High-performance liquid chromatography for quantification of plumbagin, an anti-*Helicobacter pylori* compound of *Plumbago zeylanica* L. *Journal of Chromatography A*, v.1094, n.1-2, p.99-104, 2005.

WOLFENDER, J.L. HPLC in Natural Product Analysis: The Detection Issue. *Planta Medica*, v.75, n.7, p.719-734, 2009.

YAMASAKI, E.M.; BRITO, M.F.; MOTA, R.A.; MCLINTOSH, D.; TOKARNIA, C.H. Paratuberculose em ruminantes no Brasil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.33, n.2, p.127-140, 2013.

YASSAKI, J. K. M. Intoxicação em ruminantes por *Centrathium brachylepis*. 2006. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) - Centro de Saúde e Tecnologia Rural, Universidade Federal de Campina Grande, Patos, 2006. 25P.

YOGANANTH, N.; JOTHI BASU, M. TLC method for the determination of plumbagin in hairy root culture of *Plumbago rosea* L. *Global Journal of Biotechnology & Biochemistry*, v.4, n.1, p.66-69, 2009.