

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**INTOXICAÇÃO POR *Nerium oleander*: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E RELATO DE
CASO EM BOVINOS**

Alexia Amanda Zorzan

PORTO ALEGRE

2022/1

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**INTOXICAÇÃO POR *Nerium oleander*: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E RELATO DE
CASO EM BOVINOS**

Autora: Alexia Amanda Zorzan

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Faculdade de Veterinária como requisito
parcial à obtenção da graduação em Medicina
Veterinária**

Orientador: Prof. Dr. Welden Panziera

PORTO ALEGRE

2022/1

CIP - Catalogação na Publicação

Zorzan, Alexia Amanda
INTOXICAÇÃO POR Nerium oleander: REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA E RELATO DE CASO EM BOVINOS / Alexia
Amanda Zorzan. -- 2022.
25 f.
Orientador: Welden Panziera.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Veterinária, Curso de Medicina Veterinária, Porto
Alegre, BR-RS, 2022.

1. plantas tóxicas. 2. espirradeira. 3.
cardiotóxico. 4. oleandrina. 5. morte súbita. I.
Panziera, Welden, orient. II. Título.

Alexia Amanda Zorzan

**INTOXICAÇÃO POR *Nerium oleander*: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E RELATO DE
CASO EM BOVINOS**

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Welden Panziera - UFRGS
Orientador e Presidente da Comissão

Prof. Dr. David Driemeier - UFRGS
Membro da Comissão

M.V. Fernanda Felicetti Perosa – PPGCV-UFRGS
Membro da Comissão

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família, especialmente aos meus pais, Aldair e Clarice, por todo amor, apoio, dedicação e incentivo em todos os anos da minha vida e de graduação. Vocês são meu maior exemplo de humanidade, dedicação, empatia, caráter, fé e amor pelo campo. Tudo que eu sou e sei hoje é graças a vocês e sou muito grata pela educação (em casa e fora dela) que vocês me proporcionaram. Aos meus irmãos Cristiano, Cleiton e Ana, por todos os anos de companheirismo, amor, amizade e aprendizados. Meus irmãos mais velhos, que ajudaram a me educar e foram meus exemplos de pessoas e profissionais, ao Cristiano que sempre esteve presente e me apoiou mesmo com a distância e ao meu querido Cleiton, que mesmo partindo cedo, está sempre em meu coração e sei que estará sempre cuidando de mim. E a Ana, que cresceu junto comigo e sempre foi minha melhor amiga. Em especial também a minha saudosa avó Lúcia, que é meu grande exemplo de amor e garra. Amo muito todos vocês e obrigada por serem aquilo que eu tenho como maior preciosidade, a família.

Ao meu namorado, Leandro, por todo apoio, incentivo, carinho e paciência comigo nesse período. Obrigada por sempre confiar em mim e no meu potencial. Obrigada por ter cruzado o meu caminho e espero segui-lo pra sempre ao teu lado.

Às minhas amigas da faculdade, Júlia e Marina, por terem sido meu primeiro apoio e amizade quando cheguei em Porto Alegre, vocês sempre terão um lugar especial no meu coração. Ao grupo que só mais adiante eu conheci melhor, Caroline, Emília, Manuela e Pâmela, obrigada por terem me acolhido e por toda ajuda e amizade que me proporcionaram, vocês fizeram da faculdade um lugar mais leve e divertido pra mim, e estarão com certeza sempre em meu coração e lembranças.

Agradeço também, ao meu professor orientador Welden, por toda paciência, ensinamentos e confiança para realização deste trabalho e também por todos os ensinamentos durante meu estágio no SPV. Também agradeço aos demais professores do setor, David, Luciana e Saulo, por todos ensinamentos durante esses anos como estagiária, vocês são um grande exemplo de profissionais e de dedicação aos alunos. Além disso, agradeço a todos os pós graduandos e técnicos do SPV, que me proporcionaram tantos ensinamentos e são exemplos de dedicação e profissionalismo. Me senti acolhida por vocês desde o primeiro dia de estágio e agradeço muito por toda atenção e todo aprendizado que me proporcionaram.

E por fim, agradeço aos seres que são a razão de eu estar aqui, e que com o olhar sempre me cativaram e me incentivaram a buscar ser a melhor profissional possível, a todas as vacas de leite que proveram e provém o sustento de minha família, meu muito obrigada.

“O ser humano é aquilo que a educação faz dele.”

Immanuel Kant

RESUMO

Nerium oleander, conhecida popularmente como espiroleira, é uma planta ornamental com ampla distribuição no Brasil. Ao ser consumida por animais, pode causar cardiomiopatia necrótica aguda, devido a presença dos glicosídeos cardioativos. Relatos de intoxicações naturais por *N. oleander* em bovinos não são comumente descritos e a presença da planta em diferentes regiões do Brasil pode predispor a casos graves de intoxicação. Assim, este estudo teve como objetivos realizar uma breve revisão bibliográfica, abordando a epidemiologia, mecanismo de ação da planta, sinais clínicos, patologia, diagnóstico e formas de prevenção e controle dessa intoxicação em animais de interesse pecuário. Adicionalmente, relatar um surto de intoxicação espontânea por *N. oleander* em bovinos e caracterizar os achados epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos dessa toxicose. No surto relatado, 28 bovinos tiveram acesso a folhas de galhos de *N. oleander* que foram podadas e fornecidas aos animais. Vinte bovinos adoeceram e oito morreram. Os bovinos que evoluíram para óbito (8/28) tinham idades entre 4- 12 meses, eram de ambos os sexos e sem raça definida (SRD). Os demais bovinos (20/28) eram adultos, com idades entre 2-6 anos, SRD, machos e fêmeas. Os animais iniciaram com sinais clínicos aproximadamente dez horas após o consumo da planta, e apresentaram apatia, anorexia, dificuldade de locomoção, taquipneia, tremores e decúbito. A evolução clínica dos oito bovinos que morreram foi de 48 horas. Os demais bovinos que apresentaram recuperação, tiveram curso clínico de até 10 dias. Um dos bovinos foi submetido à necropsia e os principais achados macroscópicos foram observados no coração e incluíram petéquias e equimoses no epicárdio e no endocárdio. Histologicamente, a principal alteração também foi cardíaca e característica de cardiomiopatia necrótica tóxica aguda. A lesão incluiu áreas de necrose individual ou de múltiplos cardiomiócitos. A imuno-histoquímica anti-Troponina C (anti-cTnC) foi realizada em amostras selecionadas de tecido cardíaco do bovino submetido à necropsia. Observou-se diminuição acentuada da expressão de cTnC no citoplasma dos cardiomiócitos. A toxicose por essa planta é incomum em bovinos, entretanto representa diagnóstico diferencial de outras condições que induzem morte aguda em animais de interesse pecuário. Espera-se que o presente trabalho auxilie médicos veterinários a identificar os casos de intoxicação envolvendo *N. oleander*, além de fornecer informações sobre o tema visando prevenir novas intoxicações.

Palavras-chave: plantas tóxicas, espiroleira, cardiotóxico, oleandrina, morte súbita.

ABSTRACT

Nerium oleander, also known as oleander, Nerium, or “espirradeira” in Brazil, is a shrub or small tree that is widely grown as an ornamental and landscaping plant in temperate and subtropical regions of the world. When consumed by animals, it can cause intoxication due to the presence of cardioactive glycosides. Reports of natural intoxication by *N. oleander* in cattle are not commonly described, and the presence of the plant in different regions of Brazil may predispose to severe cases of intoxication. Thus, this study aimed to carry out a brief literature review, addressing the epidemiology, mechanism of action of the plant, clinical signs, pathology, diagnosis, and tools to prevent and control this intoxication in livestock. Additionally, to report an outbreak of spontaneous intoxication by *N. oleander* in cattle and describing the epidemiological, clinical, and anatomopathological findings of this toxicosis. In the reported outbreak, 28 cattle had access to leaves from branches of *N. oleander* that were pruned and fed to the animals. Twenty cattle became sick and eight died. The cattle that died (8/28) were aged between 4 and 12 months, were of both sexes, and were mixed breed cattle (MBC). The remaining cattle (20/28) were adults, aged between 2 and 6 years, MBC, males, and females. The animals started with clinical signs approximately 10 hours after consumption of the plant and presented apathy, anorexia, difficulty in locomotion, tachypnea, tremors, and recumbency. The clinical evolution of the eight cattle that died was 48 hours. The other cattle, which recovered, had a clinical course of up to 10 days. One of the cattle was submitted to necropsy and the main macroscopic findings were observed in the heart and included petechiae and ecchymosis in the epicardium and endocardium. Histologically, the main alteration was also cardiac and characteristic of acute toxic necrotic cardiomyopathy. The lesion included areas of individual necrosis or multiple cardiomyocytes. Selective samples of cardiac tissue from the necropsied bovine were analyzed by anti-Troponin C (anti-cTnC) immunohistochemistry. A marked decrease in cTnC expression was observed in the cytoplasm of cardiomyocytes. Toxicosis by this plant is uncommon in cattle, but it represents a differential diagnosis to other conditions that induce acute death in livestock. It is hoped that the present work will help veterinarians to identify cases of intoxication involving *N. oleander* and provide information on the subject to prevent further intoxications.

Keywords: toxic plants, espirradeira, cardiotoxic, oleandrin, sudden death.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	REVISÃO DE LITERATURA	10
2.1	Epidemiologia	10
2.2	Princípio tóxico e patogenia	11
2.3	Sinais clínicos	12
2.4	Patologia e diagnóstico	12
2.5	Controle e profilaxia	14
3	MATERIAIS E MÉTODOS	15
4	RELATO DE CASO	16
5	DISCUSSÃO	18
6	CONCLUSÕES	21
	REFERÊNCIAS	22

1 INTRODUÇÃO

Nerium oleander, conhecida popularmente como “espirradeira”, é um arbusto da família Apocynaceae, nativa do mediterrâneo e Ásia, e amplamente difundida em regiões tropicais e subtropicais. No Brasil é encontrada do sul ao norte do país, sendo uma planta ornamental muito utilizada em projetos urbanísticos (TOKARNIA *et al.*, 2012a). *N. oleander* é resistente a seca, possui crescimento rápido e fácil, podendo alcançar até quatro metros de altura. Apresenta folhas lanceoladas verde escuras a acinzentadas e, na extremidade dos galhos, possui flores que podem ser rosadas, brancas e vermelhas. A planta demonstra baixa palatabilidade, entretanto, ao ser consumida, pode causar intoxicação aguda e fatal devido aos glicosídeos cardiotóxicos (LANGFORD; BOOR, 1996).

As intoxicações por plantas destacam-se entre as doenças que causam perdas econômicas diretas e indiretas na cadeia produtiva. Com o objetivo de reduzir essas perdas, o diagnóstico das intoxicações é fundamental, bem como medidas profiláticas (ASSIS *et al.*, 2010). Embora a intoxicação por *N. oleander* em animais de interesse pecuário não seja frequente, a ampla distribuição dessa planta ornamental no Brasil pode predispor a casos graves de intoxicação (PEDROSO *et al.*, 2009). Considerando que *N. oleander* é uma planta de elevada toxicidade e representa um importante diagnóstico diferencial de outras condições que induzem morte aguda em bovinos, esse estudo tem como objetivo realizar uma breve revisão bibliográfica sobre a intoxicação em animais de interesse pecuário e descrever um surto de intoxicação natural pela planta em bovinos, abordando os aspectos epidemiológicos, clínicos e patológicos e imuno-histoquímicos da toxicose.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Epidemiologia

A intoxicação por *Nerium oleander* pode acometer humanos e animais (LANGFORD; BOOR, 1996). No Brasil, a toxicose natural em animais é descrita principalmente na espécie bovina (SOTO-BLANCO *et al.*, 2006; PEDROSO *et al.*, 2009; ASSIS *et al.*, 2010). Mundialmente, há relatos da exposição natural em bovinos (FAZZIO *et al.*, 2007), equinos (RENIER *et al.*, 2013), pôneis (BUTLER; KHAN; SCARZELLA, 2016), caprinos (OLIVARES *et al.*, 2019), asininos (SMITH; ALDRIDGE; KITTLESON, 2003), bisão (STREITENBERGER *et al.*, 2022) e camelos (KOZIKOWSKI; MAGDESIAN; PUSCHNER, 2009). Experimentalmente, a intoxicação por *N. oleander* foi reproduzida em diversas espécies, como bovinos (TOKARNIA *et al.*, 1996; PEDROSO *et al.*, 2009), ovinos (ASLANI *et al.*, 2007; ARMIÉN *et al.*, 1994), caprinos (BARBOSA; FONTENELE-NETO; SOTO-BLANCO, 2008), cães (CAMPLESI *et al.*, 2017), coelhos (TAHERI *et al.*, 2013; RHAYMAH; AL-FARWACHI; AL-BADRANI, 2011), camundongos e ratos wistar (KHORDADMEHR *et al.*, 2017).

A exposição natural em animais de interesse pecuário normalmente está relacionada ao erro no manejo, aliado ao desconhecimento da elevada toxicidade da planta. Casos de intoxicação ocorrem quando galhos e folhas são cortados e fornecidos erroneamente aos animais. Ainda, pode ocorrer a ingestão de feno contaminado com folhas de *N. oleander* (TOKARNIA *et al.*, 2012a). Em áreas áridas ou em períodos prolongados de seca, os animais podem ingerir espontaneamente as folhas devido à escassez de alimento, mesmo a planta sendo considerada de baixa palatabilidade (SOTO-BLANCO *et al.*, 2006).

Todas as partes (caules, folhas, flores, raízes e seiva) de *N. oleander* são tóxicas, tanto verdes quanto dessecadas (NASCIMENTO *et al.*, 2018) e a planta apresenta variadas cores de flores (branca, rosa e vermelha). As concentrações do princípio tóxico nas folhas não apresentam variações estatisticamente significantes entre cada variedade (PEDROZA *et al.*, 2015).

A ingestão de pequenas quantidades de folhas é suficiente para causar a morte de animais (TOKARNIA *et al.*, 1996). Estudos de intoxicações experimentais em bovinos, demonstraram que a dose tóxica letal das folhas variou entre 0,25 a 1 g/kg (TOKARNIA *et al.*, 1996; PEDROSO *et al.*, 2009; TOKARNIA *et al.*, 2012a). Em ovinos, a dose tóxica foi entre 0,5 a 1 g/kg (ARMIÉN *et al.*, 1994). Outro estudo experimental com a espécie ovina demonstrou que a dose única de 0,11 g/kg das folhas foi letal (ASLANI *et al.*, 2004). Cães que

foram intoxicados com 0,25 g/kg de folhas verdes de *Nerium oleander* em única dose, apresentaram sinais clínicos, alterações laboratoriais no eletrocardiograma de uma cardiomiopatia aguda (BELLODI; SOCHA; HATAYDE, 2014).

2.2 Princípio tóxico e patogenia

A toxicidade de *N. oleander* se deve à elevada quantidade de cardenolídeos, também denominados de glicosídeos cardiotóxicos ou cardioativos (TOKARNIA *et al.*, 2012a). Foram identificados mais de 30 glicosídeos cardioativos, no qual a oleandrina representa o composto mais importante. Outros cardenolídeos identificados incluem: oleandrigenina, digitoxigenina, neriina, folinerina e rosagenina (PRAVEEN *et al.*, 2012). Todas as partes da planta (fresca ou dessecada) são tóxicas e possuem os glicosídeos (LANGFORD; BOOR, 1996; SOTO-BLANCO *et al.*, 2006). No entanto, as maiores concentrações desses compostos encontram-se nas raízes e nas sementes (IBRAHIM *et al.*, 2008).

Apesar de representar apenas 0,08% da quantidade total de cardenolídeos da planta, a oleandrina é o principal componente tóxico do *N. oleander* (PRAVEEN *et al.*, 2012). Esse glicosídeo possui alta lipofilicidade, e é rapidamente absorvido após administração oral. A oleandrina é biotransformada em oleandrigenina, que apresenta aproximadamente 30% de biodisponibilidade. A oleandrina possui taxa de excreção urinária lenta, o que causa maior duração de ação como agente cardiotóxico (NI *et al.*, 2002).

Os glicosídeos cardiotóxicos inibem a enzima Na⁺/K⁺ ATPase na membrana celular de cardiomiócitos, alterando a função da bomba de sódio e potássio e o equilíbrio eletrolítico celular. A ligação do princípio tóxico ocorre dentro da porção extracelular da bomba, induzindo mudança conformacional na enzima, estabilizando-a no estado de transição. Assim, há diminuição do transporte ativo de sódio e a consequente excreção de potássio. Isso resulta em depleção do potássio celular e a elevação do sódio intracelular, induzindo acúmulo de cálcio no interior da célula. Com isso, há efeito inotrópico positivo, o que afeta a condutividade elétrica e a contratilidade cardíaca (LANGFORD; BOOR, 1996; RUBINI *et al.*, 2019).

Além das alterações cardíacas, os glicosídeos cardiotóxicos podem induzir lesão renal. A ação diurética da toxicidade da oleandrina está ligada aos efeitos diretos dos glicosídeos nos túbulos renais, visto que a reabsorção de sódio nos rins é um processo de transporte dependente de ATPase (BARBOSA; FONTENELE-NETO; SOTO-BLANCO, 2008).

2.3 Sinais clínicos

Os animais intoxicados por *N. oleander* apresentam curso clínico hiperagudo a agudo da doença e as manifestações clínicas relacionam-se, principalmente, a distúrbios cardíacos e digestivos. Os sinais clínicos iniciam minutos a algumas horas após a ingestão da planta e a evolução clínica ocorre dentro de horas e podem persistir por poucos dias até a morte ou recuperação do animal. A gravidade das manifestações clínicas e a evolução dependem da dose ingerida (GALEY *et al.*, 1996; TOKARNIA *et al.*, 2012a). Em alguns casos a intoxicação por *N. oleander* causa morte súbita (PEDROSO *et al.*, 2009). A morbidade é variável, entretanto, a taxa de letalidade pode ser elevada. Um estudo que descreveu sete surtos de intoxicação natural por *N. oleander* em bovinos no Nordeste do Brasil de diferentes rebanhos, demonstrou que 57 bovinos morreram de um total de 92 (61,2% de letalidade) (SOTO-BLANCO *et al.*, 2006).

Em ruminantes, os sinais clínicos, quando observados (casos naturais e experimentais) são variados e incluem: taquiarritmia seguida de bradicardia, taquipneia, dispneia, sialorreia, ataxia, desidratação, secreção nasal e ocular, polidipsia e poliúria, tremores musculares, dor abdominal, atonia ruminal, diarreia, timpanismo, bruxismo, decúbito lateral, movimentos de pedalagem e vocalização (ARMIÉN *et al.*, 1994; TOKARNIA *et al.*, 1996; SOTO-BLANCO *et al.*, 2006; BARBOSA; FONTENELE-NETO; SOTO-BLANCO, 2008; PEDROSO *et al.*, 2009; ASSIS *et al.*, 2010; CECI *et al.*, 2020). No eletrocardiograma de ovinos e cães intoxicados experimentalmente, observou-se bradicardia, bloqueio átrio-ventricular, batimentos ventriculares prematuros, taquicardia e fibrilação ventricular (ASLANI *et al.*, 2004; BELLODI; SOCHA; HATAYDE, 2014).

2.4 Patologia e diagnóstico

Na necropsia, as lesões são inespecíficas e caracterizadas por petéquias e equimoses no epicárdio e endocárdio. Outros achados macroscópicos incluem congestão de órgãos viscerais, hemorragias no tecido subcutâneo, espuma e hemorragias na mucosa da traqueia, congestão e edema pulmonar, rins pálidos e avermelhamento da mucosa do abomaso, rúmen e retículo. Hidrotórax, hidropericárdio e ascite também podem ser observados (ASSIS *et al.*, 2010; PEDROSO *et al.*, 2009; CECI *et al.*, 2020).

Histologicamente, as principais alterações são observadas no coração, sendo características de cardiomiopatia necrótica aguda. Há necrose individual ou de múltiplos

cardiomiócitos, que apresentam o citoplasma retraído, hipereosinofílico e homogêneo, por vezes fragmentado. O núcleo das células necróticas são picnóticos e ocasionalmente em cariólise. A necrose de cardiomiócitos é mais proeminente no músculo papilar dos ventrículos. Associada a necrose observam-se áreas de hemorragia. Alterações histológicas extracardíacas são visualizadas, principalmente no pulmão, e caracterizadas por edema (PEDROSO *et al.*, 2009; ASSIS *et al.*, 2010; CECI *et al.*, 2020). No fígado de bovinos e ovinos pode haver congestão, áreas hemorrágicas, degeneração e necrose de hepatócitos (PEDROSO *et al.*, 2009, ASSIS *et al.*, 2010; ASLANI *et al.*, 2004). Há descrição também de lesão renal, que é caracterizada principalmente, por necrose epitelial tubular (ASLANI *et al.*, 2004; SYKES *et al.*, 2022).

O diagnóstico da intoxicação por *Nerium oleander* em animais de interesse pecuário é realizado através dos achados epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos. Nos dados epidemiológicos, destaca-se o histórico de poda e o fornecimento da planta aos animais, a evidência do consumo desta, principalmente em período de escassez alimentar e a contaminação do feno ou demais forragens com partes (folhas e galhos) de *N. oleander* (SOTO-BLANCO *et al.*, 2006; PEDROSO *et al.*, 2009; TOKARNIA *et al.*, 2012a; CECI *et al.*, 2020; SHRIDHAR, 2022).

Quanto ao diagnóstico diferencial, incluem-se outras plantas cardiotoxícas agudas e que induzem morte súbita. No Rio Grande do Sul, destaca-se *Amorimia exotropa*, (PAVARINI *et al.*, 2011). Outras espécies do gênero *Amorimia* (*A. rigida*, *A. septentrionalis*, *A. pubiflora*, *A. exotropa* e *A. amazonica*), bem como *Palicourea marcgravii* devem ser consideradas como diferencial da intoxicação em diferentes regiões do Brasil (TOKARNIA *et al.*, 2012a). Plantas ornamentais que induzem distúrbios semelhantes como *Thevetia peruviana* e *Rhododendron* spp. devem ser consideradas como diagnósticos diferenciais (BANDARA *et al.*, 2010; TOKARNIA *et al.*, 1996). Outros diagnósticos diferenciais incluem condições que apresentam evolução clínica hiperaguda a aguda, como intoxicação por nitrato e nitrito (JÖNCK *et al.*, 2013), intoxicação por ureia (KITAMURA; ORTOLANI; ANTONELLI, 2002), intoxicação por plantas que contém glicosídeos cianogênicos (*Prunus* spp., *Sorghum* spp., *Manihot* spp., *Cynodon* spp.) (GAVA *et al.*, 1992; JUFFO *et al.*, 2012; GRIS *et al.*, 2021), fulguração (WATANABE *et al.*, 2010), intoxicação por antibióticos ionóforos (NOGUEIRA; FRANÇA; PEIXOTO, 2009) e intoxicação por plantas hepatotóxicas agudas, que no território brasileiro são listadas, principalmente, *Cestrum* spp. (*C. laevigatum*, *C. parqui*, *C. intermedium* e *C. corymbosum* var. *hirsutum*), *Sessea brasiliensis*, *Vernonia* spp. (*V. molissima* e *V. rubricaulis*), *Xanthium* spp., *Dodonea viscosa* e *Trema micranta*. Dentre estas, no RS,

destacam-se *C. parqui*, *C. intermedium*, *D. viscosa*, *Xanthium* spp. e *T. micrantha* (TOKARNIA et al., 2012b). Os dados epidemiológicos e as alterações morfológicas são fundamentais para a diferenciação dessas condições.

2.5 Controle e profilaxia

Não existe tratamento específico para a intoxicação por *Nerium oleander* em animais. Medidas terapêuticas de suporte podem ser utilizadas e incluem fluidoterapia, reposição de eletrólitos, glicose, vitaminas e o uso de carvão ativado. Pesquisas utilizando sulfato de magnésio (ASLANI; HEYDARI; 2007) e emulsão lipídica intravenosa (LUBIAN et al., 2021), demonstraram resultados satisfatórios, sugerindo agentes terapêuticos complementares para o tratamento da toxicose aguda por *N. oleander*. A rumenotomia pode ser utilizada como procedimento alternativo nos casos precoces para remover a planta consumida (SOTO-BLANCO et al., 2006; TOKARNIA et al., 2012a). Bloqueadores adrenérgicos, como o propranolol, pode ser aplicado em animais com taquicardia, juntamente com a atropina que auxilia a reverter o bloqueio átrio-ventricular. Recomenda-se que a fluidoterapia não contenha cálcio, pois esse elemento potencializa a ação dos glicosídeos cardiotoxícos (SOTO-BLANCO et al., 2006).

O prognóstico depende da quantidade da planta ingerida, entretanto, geralmente é reservado a desfavorável. Assim, as medidas de controle e profilaxia são imprescindíveis e fundamentam-se, principalmente, em correto manejo do ambiente e dos animais. Não se deve fornecer a planta para os animais após a poda e cuidar que os mesmos não tenham acesso depois desse manejo. Além disso, recomenda-se a restrição dos animais em locais onde a planta esteja presente, principalmente, em épocas de restrição alimentar e cuidar ao fornecer alimentos, como feno, contendo a planta (SOTO-BLANCO et al., 2006; TOKARNIA et al., 2012a). O desconhecimento sobre a toxicidade da planta é responsável por grande parte das intoxicações.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Os dados epidemiológicos e clínicos do surto relatado foram obtidos com o proprietário do local onde os casos de intoxicação por *Nerium oleander* em bovinos ocorreram. Foi realizada a necropsia de um bovino no Setor de Patologia Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (SPV-UFRGS) e fragmentos de órgãos foram coletados. Após a coleta, estes foram fixados em formalina a 10%, processados rotineiramente para histologia, incluídos em parafina, cortados a 3 µm de espessura, corados pela técnica de hematoxilina e eosina (HE) e, examinadas em microscópio óptico para a identificação das alterações microscópicas. Espécimes da planta fornecidas aos bovinos foram coletadas.

Análise imuno-histoquímica (IHQ) foi realizada em secções de 3µm do coração do bovino necropsiado, utilizando o método do polímero universal marcado com peroxidase (MACH 4 HRP-Universal Polymer, Biocare Medical®, Pacheco, Califórnia, EUA) para o anticorpo monoclonal Troponina C (Anti-cTnC) (Novo Castra®), diluição 1:40 em PBS (solução salina tamponada com fosfato). A recuperação do antigênica foi realizada em panela de pressão digital, tampão pH9 TRIS EDTA - 125°C por 3 minutos. A imunomarcagem foi visualizada usando 3-amino-9-etilcarbazol como cromógeno (AEC romulina, Biocare Medical®, Pacheco, Califórnia, EUA), e as lâminas foram contracoradas com hematoxilina de Harris. Fragmentos de miocárdio incubados com solução salina tamponada com fosfato (PBS), ao invés do anticorpo primário, serviram como controles negativos. Fragmentos de miocárdio (com necrose de cardiomiócitos) de bovinos intoxicados por *Amorimia exotropicalis* foram usados como controle positivo.

4 RELATO DE CASO

O surto de intoxicação por *Nerium oleander* em bovinos ocorreu em fevereiro de 2021 uma propriedade rural no município de Alvorada (29° 59' 24" S 51° 05' 02" O), Rio Grande do Sul, Brasil. Na propriedade havia 28 bovinos de diferentes categorias e todos os animais tiveram acesso a folhas de galhos podados de *Nerium oleander*. Dos 28 bovinos, 20 adoeceram e oito morreram (morbidade 71,4%; letalidade 40%). Os oito bovinos que evoluíram para a morte tinham idades entre 4-12 meses, eram de ambos os sexos (cinco machos e três fêmeas) e sem raça definida (SRD). Os demais bovinos (20/28) eram adultos, com idades entre 2-6 anos, SRD, machos e fêmeas.

Os bovinos iniciaram os sinais clínicos aproximadamente 10 horas após o consumo da planta. A evolução clínica dos oito bovinos que morreram foi de 48 horas. Os demais que apresentaram recuperação, tiveram curso clínico de até 10 dias. Clinicamente, demonstraram apatia, anorexia, dificuldade de locomoção, taquipneia, tremores, decúbito e emagrecimento. A perda de peso foi observada nos animais que se recuperaram e que demonstram evolução clínica mais prolongada.

Um dos bovinos mortos (1/8) foi submetido a necropsia. O animal tinha aproximadamente 12 meses, era macho e sem raça definida. Os principais achados macroscópicos foram observados no coração e incluíram petéquias e equimoses no epicárdio e no endocárdio, principalmente do ventrículo esquerdo. Observou-se também edema pulmonar e presença de moderada quantidade de espuma no lúmen do terço final da traqueia e no interior de brônquios.

Histologicamente, a principal alteração foi observada no coração e era característica de cardiomiopatia necrótica aguda. A lesão cardíaca incluía áreas multifocais de moderada necrose individual ou de múltiplos cardiomiócitos, que apresentavam o citoplasma retraído, hipereosinofílico e homogêneo, por vezes fragmentado. O núcleo das células necróticas estava picnótico e ocasionalmente em cariólise. A necrose de cardiomiócitos era mais proeminente no músculo papilar do ventrículo esquerdo. Observaram-se também áreas de hemorragia no endocárdio e pericárdio. Alterações histológicas extracardíacas foram observadas principalmente no pulmão, e caracterizadas por edema alveolar.

A análise imuno-histoquímica demonstrou redução na expressão de cTnC no citoplasma de grupos de cardiomiócitos do bovino intoxicado. Todas as áreas com características histológicas de morte celular à avaliação da microscopia de luz apresentaram perda acentuada ou ausência de imunomarcagem citoplasmática. A ausência total de imunomarcagem ocorreu em locais de lesões cardíacas mais severas. A marcação para anti-cTnC C foi intensa no citoplasma

de cardiomiócitos intactos do próprio caso e nos fragmentos cardíacos utilizados como controles positivos. Após o diagnóstico da intoxicação, o proprietário foi orientado a não fornecer mais a planta aos animais.

5 DISCUSSÃO

O diagnóstico de intoxicação por *Nerium oleander* em bovinos desse estudo baseou-se nos achados epidemiológicos, clínicos e patológicos. O histórico e a evidência do consumo de folhas de galhos da planta, representou um aspecto epidemiológico que contribuiu de forma significativa para o diagnóstico da intoxicação nesse caso. As intoxicações por *N. oleander* em bovinos são incomuns e os fatores epidemiológicos em que ocorrem as intoxicações naturais incluem, principalmente, a ingestão acidental, após podas ou temporais, ingestão de feno contaminado com as folhas e galhos de *N. oleander* e a pouca disponibilidade de alimento (ASSIS *et al.*, 2008; PEDROSO *et al.*, 2009; TOKARNIA *et al.*, 2012a). Neste caso, o fornecimento de folhas de galhos que foram podados e colocados ao alcance dos bovinos, foi responsável pela intoxicação. Isso sugere que o erro no manejo, aliado ao desconhecimento da elevada toxicidade de planta foram determinantes para a exposição dos animais.

A categoria de bovinos acometida e que vieram a óbito nesse estudo, foi a de animais jovens, com idades entre 4 e 12 meses. Sugere-se que essa faixa etária, por apresentar menor peso vivo, necessitou ingerir menor quantidade de folhas para atingir a dose tóxica letal, que é de 0,25 a 1,0 g/ Kg de peso vivo (PEDROSO *et al.*, 2009; TOKARNIA *et al.*, 2012a). Porém, neste surto não foi possível mensurar a quantidade ingerida da planta pelos bovinos.

Os animais intoxicados por *N. oleander* apresentam curso clínico hiperagudo a agudo da doença, conforme constatado nesse estudo, e as manifestações clínicas relacionam-se, principalmente, a distúrbios cardíacos e digestivos (TOKARNIA *et al.*, 1996; PEDROSO *et al.*, 2009; SOTO-BLANCO *et al.*, 2006). No presente surto, os bovinos demonstraram manifestações inespecíficas, como apatia, anorexia, dificuldade de locomoção, taquipneia, tremores e decúbito, mas quando associadas com os dados patológicos e epidemiológicos auxiliam no diagnóstico. A gravidade desses sinais clínicos e a evolução estão diretamente relacionados com a dose ingerida (GALEY *et al.*, 1996; PEDROSO *et al.*, 2009; TOKARNIA *et al.*, 2012a). A morbidade nesse surto foi de 71,4% com letalidade de 40%. Essas taxas podem ser variáveis, entretanto, a letalidade geralmente é elevada (SOTO-BLANCO *et al.*, 2006).

Os principais achados macroscópicos cardíacos incluíram petéquias e equimoses no epicárdio e no endocárdio, e corroboram com os descritos na literatura para a intoxicação por *N. oleander* em bovinos (SOTO-BLANCO *et al.*, 2006; PEDROSO *et al.*, 2009; CECI *et al.*, 2020). Contudo, essas alterações são inespecíficas e também observadas em bovinos que morrem de causas não relacionadas à cardiomiopatia tóxica aguda. Além disso, bovinos que cursam com morte súbita e sem quadro clínico prévio, normalmente não apresentam achados

macroscópicos (GAVA *et al.*, 1998). Dessa forma, é importante a coleta de órgãos para o exame histopatológico, principalmente do coração, para a confirmação do diagnóstico. Em alguns casos, a presença das folhas da planta no rúmen pode ser observada e auxilia no diagnóstico presuntivo (SOTO-BLANCO *et al.*, 2006), o que não aconteceu nesse caso.

As lesões histológicas cardíacas observadas no bovino desse estudo foram características de cardiomiopatia necrótica aguda de origem tóxica e idênticas às descritas em bovinos intoxicados por *N. oleander* (TOKARNIA *et al.* 1996; PEDROSO *et al.*, 2009; CECI *et al.*, 2020). Essas alterações morfológicas cardíacas estão relacionadas à ação dos glicosídeos cardiotoxicos, principalmente a oleandrina, que é prontamente absorvida após a ingestão e chega ao coração, causando danos imediatos aos cardiomiócitos. Os glicosídeos inibem a bomba de sódio e potássio, ocasionando a diminuição do potássio intracelular e acúmulo de cálcio. Isso afeta a contratilidade e a condutividade elétrica do coração, induzindo a toxicidade dos cardenolídeos aos cardiomiócitos (LANGFORD; BOOR, 1996; SOTO-BLANCO *et al.*, 2006; PEDROSO *et al.*, 2009). A lesão cardíaca necrótica do bovino desse surto foi mais evidente nos músculos papilares, assim como é observado em outras condições que cursam com cardiomiopatia tóxica aguda (PEDROSO *et al.*, 2009; PAVARINI *et al.*, 2012; BANDINELLI *et al.*, 2014). Assim, sugere-se que os músculos papilares sejam regiões mais predispostas a injúrias tóxicas e correspondem a locais importantes que devem ser coletados para a análise histológica.

A lesão cardíaca induzida pelo consumo de *N. oleander* pode ser hiperaguda e aguda, e as alterações morfológicas mínimas ou inexistentes ao exame histológico. Com isso, o uso da técnica de imuno-histoquímica anti-troponina C pode auxiliar na acurácia do diagnóstico da intoxicação em animais de interesse pecuário. Não foram encontrados dados na literatura com o uso da imuno-histoquímica para a identificação de alterações cardíacas em bovinos intoxicados por *N. oleander*. No presente estudo, o uso desse anticorpo auxiliou na detecção precisa da lesão e os cardiomiócitos que apresentaram lesões histológicas características de necrose celular, tanto severas como discretas, não demonstraram imunomarcagem. Em algumas espécies de animais domésticos, essa técnica tem sido utilizada como método auxiliar no diagnóstico de injúrias cardíacas, incluindo doença cardiotoxica aguda em bovinos (PAVARINI *et al.*, 2012; BANDINELLI *et al.*, 2014).

A intoxicação por *Nerium oleander* em bovinos deve ser diferenciada de outras condições que cursam com sinais clínicos semelhante aos observados e também casos de morte súbita. Dentre essas condições, destacam-se, principalmente, intoxicações por plantas cardiotoxicas agudas como *Amorimia exotropa* no Rio Grande do Sul (PAVARINI *et al.*,

2011) e a *Palicourea marcgravii* nas demais regiões do Brasil (TOKARNIA *et al.*, 2012a). Condições que apresentam evolução clínica hiperaguda a aguda, também devem ser consideradas como diagnósticos diferenciais, e incluem as intoxicações por nitrato e nitrito (JÖNCK *et al.*, 2013), intoxicação por plantas que contem glicosídeos cianogênicos (GAVA *et al.*, 1992; JUFFO *et al.*, 2012; GRIS *et al.*, 2021), fulguração (WATANABE *et al.*, 2010), intoxicação por plantas hepatotóxicas agudas (TOKARNIA *et al.*, 2012b) e intoxicação por ionóforos (NOGUEIRA; FRANÇA; PEIXOTO, 2009). No entanto, tais intoxicações possuem achados epidemiológicos distintos. Além disso, o histórico e a evidência do consumo da planta pelos bovinos desse estudo foram importantes para o diagnóstico preciso da toxicose.

6 CONCLUSÕES

As avaliações dos dados epidemiológicos, clínicos e patológicos foram indispensáveis para o correto diagnóstico da intoxicação por *N. oleander* nos bovinos desse surto. Os animais intoxicados apresentam curso clínico hiperagudo a agudo da doença e as manifestações clínicas relacionam-se, principalmente, a distúrbios cardíacos, visto que *N. oleander* provoca lesões características de cardiomiopatia necrótica aguda. A recuperação ou morte dos animais intoxicados depende da dose tóxica ingerida, entretanto a baixa dose tóxica letal (0,25 a 1 g/Kg) contribui para a alta letalidade da intoxicação. A imuno-histoquímica demonstrou ser um bom método auxiliar no diagnóstico da toxicose nesse estudo e ajudou na identificação precisa das lesões necróticas cardíacas. Todos os cardiomiócitos com características histológicas de morte celular, não apresentaram marcação anti-troponina C, o que demonstra alta sensibilidade do marcador.

Embora a intoxicação por *N. oleander* em animais de interesse pecuário não seja frequente, essa planta ornamental deve ser inserida como diagnóstico diferencial de condições que cursam com alterações cardíacas agudas e casos de mortes súbitas em bovinos. Considerando que as intoxicações ocorrem, principalmente, por erros de manejo, aliado ao desconhecimento dos produtores acerca da toxicidade da planta, é importante que os médicos veterinários orientem produtores rurais e funcionários das propriedades sobre a intoxicação. Com isso, haverá a aplicação de medidas profiláticas e por conseguinte a redução de perdas econômicas.

REFERÊNCIAS

- ARMIÉN, A. G. *et al.* Intoxicação experimental por *Nerium oleander* (Apocinaceae) em ovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 2/3, p. 85-93, 1994.
- ASLANI, M. R. *et al.* Clinical and pathological aspects of experimental oleander (*Nerium oleander*) toxicosis in sheep. **Veterinary research communications**, Amsterdam, v. 28, n. 7, p. 609-616, 2004.
- ASLANI, M. R.; HEIDARI, A. V. The effect of magnesium sulfate in treatment of experimental oleander (*Nerium oleander*) poisoning in. **Iranian Journal of Veterinary Research**, Shiraz, v. 62, n. 4, p. 67-71, 2007.
- ASSIS, T. S. *et al.* Intoxicações por plantas diagnosticadas em ruminantes e equinos e estimativa das perdas econômicas na Paraíba. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 1, p. 13-20, 2010.
- BANDARA, V. *et al.* A review of the natural history, toxinology, diagnosis and clinical management of *Nerium oleander* (common oleander) and *Thevetia peruviana* (yellow oleander) poisoning. **Toxicon**, Elmsford, v. 56, n. 3, p. 273-281, 2010.
- BANDINELLI, M. B. *et al.* Identificação e distribuição de lesões cardíacas em bovinos intoxicados por *Amorimia exotropa*. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 9 p. 837-844, 2014.
- BARBOSA, R. R.; FONTENELE-NETO, J. D.; SOTO-BLANCO, B. Toxicity in goats caused by oleander (*Nerium oleander*). **Research in veterinary science**, London, v. 85, n. 2, p. 279-281, 2008.
- BELLODI, C.; SOCHA, J. J. M.; HATAYDE, M. R. Intoxicação experimental de cães com folhas verdes de *Nerium oleander* e uso da frutose 1, 6 difosfato e da glicose como tratamentos. **PUBVET**, Londrina, v. 8, n. 5, p. 0444-0586, 2014.
- BUTLER, J.; KHAN, S.; SCARZELLA, G. Fatal oleander toxicosis in two miniature horses. **Journal of the American Animal Hospital Association**, Lakewood, CO, v. 52, n. 6, p. 398-402, 2016.
- CAMPLESI, A. C. *et al.* Dogs poisoned with *Nerium oleander* fresh leaves: clinical and electrocardiographic findings. **Ciência rural**, Santa Maria, v. 47, n. 6, 2017.
- CECI, L. *et al.* Outbreak of Oleander (*Nerium oleander*) poisoning in dairy cattle: clinical and food safety implications. **Toxins**, Basel, v. 12, n. 8, p. 471, 2020.
- FAZZIO, L. E. *et al.* Intoxicación natural por laurel de jardín (*Nerium oleander* L.) en bovinos: descripción de un caso. **Revista de Medicina Veterinaria**, Buenos Aires, v. 88, n. 6, p. 261-265, 2007.
- GALEY, F. D. *et al.* Diagnosis of oleander poisoning in livestock. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, Thousand Oaks, v. 8, n. 3, p. 358-364, 1996.

GAVA, A. *et al.* Intoxicação experimental por *Prunus sellowii* (Rosaceae) em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 1/2, p. 1-4, 1992.

GAVA, A. *et al.* Mortes súbitas em bovinos causadas pela ingestão de *Mascagnia* sp (Malpighiaceae), no Estado de Santa Catarina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 1, p. 16-20, 1998.

GRIS, A. *et al.* Plant Poisoning Containing Hydrocyanic Acid in Cattle in Southern Brazil. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v. 49, 2021.

IBRAHIM, A. *et al.* Microbial metabolism of biologically active secondary metabolites from *Nerium oleander* L. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, Tokyo, v. 56, n. 9, p. 1253-1258, 2008.

JÖNCK, F. *et al.* Intoxicação espontânea e experimental por nitrato/nitrito em bovinos alimentados com *Avena sativa* (aveia) e/ou *Lolium* spp.(azevém). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 33, n. 9, p. 1062-1070, 2013.

JUFFO, G. D. *et al.* Intoxicação espontânea por *Sorghum sudanense* em bovinos leiteiros no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 3, p. 217-220, 2012.

KHORDADMEHR, M. *et al.* Experimental *Nerium oleander* poisoning in Balb/c mice and Wistar rat: comparative hepatotoxicity and nephrotoxicity effects based on biochemical and pathological studies. **Turkish Journal of Biochemistry**, Istanbul, v. 42, n. 4, p. 427-434, 2017.

KITAMURA, S. S.; ORTOLANI, E. L.; ANTONELLI, A. C. Intoxicação por amônia em bovinos causada pela ingestão de uréia dietética: conceitos básicos e novas descobertas. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, São Paulo, v. 5, n. 3, p. 293-299, 2002.

KOZIKOWSKI, T. A.; MAGDESIAN, K. G.; PUSCHNER, B. Oleander intoxication in New World camelids: 12 cases (1995–2006). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 235, n. 3, p. 305-310, 2009.

LANGFORD, S. D.; BOOR, P. J. Oleander toxicity: an examination of human and animal toxic exposures. **Toxicology**, Limerick, v. 109, n. 1, p. 1-13, 1996.

LUBIAN, E. *et al.* Use of intralipid emulsion therapy to treat suspected oleander toxicosis in a domestic goose (*Anser anser domesticus*). **Journal of Exotic Pet Medicine**, New York, v. 39, p. 78-80, 2021.

NASCIMENTO, N. C. F. *et al.* Plantas cardiotoxícas para ruminantes no Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 38, n. 07, p. 1239-1249, 2018.

NI, D. *et al.* Murine pharmacokinetics and metabolism of oleandrin, a cytotoxic component of *Nerium oleander*. **Journal of Experimental Therapeutics and Oncology**, London, v. 2, n. 5, p. 278-285, 2002.

- NOGUEIRA, V. A.; FRANÇA, T. N.; PEIXOTO, P. V. Intoxicação por antibióticos ionóforos em animais. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 3, p. 191-197, 2009.
- OLIVARES, C. A. F. *et al.* Accidental Poisoning with *Nerium oleander* in Dairy Goat in the Santiago Metropolitan Region in Chile. **Revista de Medicina Veterinaria**, Bogotá, n. 39, p. 43-48, 2019.
- PAVARINI, S. P. *et al.* Mortes súbitas em bovinos causadas por *Amorimia exotropica* (Malpighiaceae) no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 4, p. 291-296, 2011.
- PAVARINI, S. P. *et al.* Decreased expression of cardiac troponin C is associated with cardiac lesions in *Amorimia exotropica* poisoned cattle. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 10, p. 1005-1008, 2012.
- PEDROSO, P.M.O. *et al.* Intoxicação natural e experimental por *Nerium oleander* (Apocynaceae) em bovinos no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 5, p. 404-408, 2009.
- PEDROZA, H. P. *et al.* Concentrações de oleandrina nas folhas de *Nerium oleander* de diferentes cores da floração. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 45, n. 5, p. 864-866, 2015.
- PRAVEEN, U. S. *et al.* Detection of residues of cardenolides of *Nerium oleander* by high-performance thin-layer chromatography in autopsy samples. **International Journal of Medical Toxicology and Forensic Medicine**, Tehran, v. 2, n. 4, p. 135-42, 2012.
- RENIER, A. C. *et al.* Oleander toxicosis in equids: 30 cases (1995–2010). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 242, n. 4, p. 540-549, 2013.
- RHAYMAH, M. S.; AL-FARWACHI, M. I.; AL-BADRANI, B. A. Chronic toxicity of *Nerium oleander* aqueous leaf extract in rabbits. **Al-Anbar Journal of Veterinary Sciences**, Fallujah, v. 4, p. 88-93, 2011.
- RUBINI, S. *et al.* A probable fatal case of oleander (*Nerium oleander*) poisoning on a cattle farm: A new method of detection and quantification of the oleandrin toxin in rumen. **Toxins**, Basel, v. 11, n. 8, p. 442, 2019.
- SHRIDHAR, N. B. *Nerium oleander* toxicity: A review. **International Journal of Advanced Academic Studies**, Delhi, v. 4, n 3, p. 23-32, 2022.
- SMITH, P. A.; ALDRIDGE, B. M.; KITTLESON, M. D. Oleander toxicosis in a donkey. **Journal of veterinary internal medicine**, Lawrence, KA, v. 17, n. 1, p. 111-114, 2003.
- SOTO-BLANCO, B. *et al.* Acute cattle intoxication from *Nerium oleander* pods. **Tropical animal health and production**, Edinburgh, v. 38, n. 6, p. 451-454, 2006.

STREITENBERGER, N. *et al.* Oleander (*Nerium oleander*) intoxication in a bison. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, Botucatu, v. 15, n. 1, p. 65-68, 2022.

SYKES, C. A. *et al.* Renal Lesions in Horses with Oleander (*Nerium oleander*) Poisoning. **Animals**, Basel, v. 12, n. 11, p. 1443, 2022.

TAHERI, S. *et al.* Toxic effects of *Nerium oleander* aqueous leaf extract on haematological parameters and histopathological changes of the lungs and heart in rabbits. **Comparative clinical pathology**, London, v. 22, n. 6, p. 1189-1193, 2013.

TOKARNIA, C. H. *et al.* Estudo experimental sobre a toxidez de algumas plantas ornamentais em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 1, p. 5-20, 1996.

TOKARNIA, C. H. *et al.* Plantas que afetam o funcionamento do coração. In: TOKARNIA, C. H. *et al.* **Plantas Tóxicas do Brasil para Animais de Produção**. 2ª Edição ed. Rio de Janeiro: Helianthus, 2012. p. 82–85a.

TOKARNIA, C. H. *et al.* Plantas/ micotoxinas que afetam o fígado. In: TOKARNIA, C. H. *et al.* **Plantas Tóxicas do Brasil para Animais de Produção**. 2ª Edição ed. Rio de Janeiro: Helianthus, 2012. p. 148–176b.

WATANABE, T. T. N. *et al.* Fulguração como causa de morte em bovinos no Estado do Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 3, p. 243-245, 2010.