

EVOLUÇÃO CLÍNICA E REVERSIBILIDADE DAS LESÕES DA CALCINOSE ENZOÓTICA DOS OVINOS INDUZIDA POR *Nierembergia veitchii*¹

SEVERO SALES DE BARROS², DAVID DRIEMEIER³, MURILO NOGUEIRA DOS SANTOS⁴ e
JOSÉ ANTONIO MORAÑA GUERRERO⁵

ABSTRACT.- Barros S.S., Driemeier D., Santos M.N. & Guerrero J.A.M. 1992. [Clinical course and reversibility of enzootic calcosinosis caused by *Nierembergia veitchii* in sheep.] Evolução clínica e reversibilidade das lesões da calcinose enzoótica dos ovinos induzida por *Nierembergia veitchii*. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 12(1/2): 5-10. Depto Patologia, Univ. Fed. Sta Maria, 97119-900 Santa Maria, RS, Brazil.

Four sheep spontaneously poisoned by *Nierembergia veitchii* were isolated from the plant-infested pasture and monitored for periods up to 17 months. Monitoring included routine clinical examination and x-rays of the cervical region. An improvement in general condition and significant body weight gains occurred in the 4 animals within the first few weeks of observation. A slight decrease in the radiopacity of carotid arteries was observed on x-ray examinations performed in all sheep after one year observation. Spontaneous death occurred in 3 animals within the 13th and 17th month of study. The fourth animal was euthanized at the end of the study. All animals were necropsied and several tissues were submitted for histopathology. Necropsy and histopathological findings were those described in the enzootic calcosinosis of sheep however evidences of slight decrease in the degree of arterial calcification were observed. There was no evidence of regression either in the arterial intimal proliferation, osseous and cartilagenous metaplasia of arteries and cardiac valves neither in the bone nor the thyroid gland. The spontaneous deaths were attributed to acute pulmonary edema due to left heart congestive failure caused by severe valvular lesions. Clinical and morphological findings suggest that sheep affected with enzootic calcosinosis and presenting signs of cardiac failure should be considered of poor prognosis.

INDEX TERMS: Sheep diseases, enzootic calcosinosis, *Nierembergia veitchii*, Solanaceae, regression of calcification.

SINOPSE.- Foi feito um controle clínico, radiológico e anatomopatológico de quatro ovinos com calcinose espontânea por *Nierembergia veitchii*, durante um período de até 17 meses após os animais terem sido afastados das pastagens com a planta. Os quatro ovinos, mostraram, logo nas primeiras semanas, uma acentuada melhora no estado geral e aumento do peso corporal. Os exames radiológicos da região cervical efetuados um ano após o início do controle, mostraram discreta diminuição da radiopacidade das carótidas. Três animais morreram espontaneamente por insuficiência cardíaca e edema agudo do pulmão. O sobrevivente foi sacrificado aos 17 meses após o início do controle. Todos os animais foram necropsiados e diversos tecidos foram encaminhados para estudo histopatológico. Os achados de necropsia e histopatológicos foram aqueles já descritos na calcinose enzoótica dos ovinos, no entanto evidências de uma discreta diminuição do grau de calcificação das artérias foi observada. Não foram en-

contradas evidências de reversibilidade nas proliferações da íntima das artérias, nas áreas de metaplasia óssea e cartilaginosa das artérias e válvulas cardíacas, assim como nas alterações dos ossos e tireóide. Os achados clínicos e anatomopatológicos sugerem que ovinos com calcinose que mostram sinais de insuficiência cardíaca têm mau prognóstico.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Doenças dos ovinos, calcinose enzoótica, *Nierembergia veitchii*, Solanaceae, regressão da calcificação.

INTRODUÇÃO

A calcinose enzoótica dos ovinos é uma enfermidade crônica induzida pela ingestão da planta *Nierembergia veitchii* (Riet-Correa et al. 1980). Desde o seu primeiro relato (Barros et al. 1968), em rebanhos do Planalto Médio do Rio Grande do Sul, numerosos surtos da doença têm sido descritos (Barros et al. 1970, Riet-Correa et al. 1987), particularmente, em municípios da Serra de Caçapava, do Planalto Médio e no Sul do Estado (Fig. 1). Até o presente não foi feito um levantamento acurado, mas estima-se em vários milhares o número de ovinos atingidos anualmente pela enfermidade, com uma morbidade de até 80% e uma letalidade geralmente baixa, mas que

¹ Aceito para publicação em 22 de julho de 1991.

Este trabalho foi parcialmente financiado pelo CNPq (Proc. 301654/88-3/VT/FV).

² Bolsista do CNPq, Departamento de Patologia, Univ. Fed. Sta Maria (UFSM), 97119 Santa Maria, Rio Grande do Sul.

³ Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Área de Patologia Veterinária, UFSM.

⁴ Departamento de Patologia, UFSM.

⁵ Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Área de Patologia, UFSM.

No presente trabalho foi feito um acompanhamento clínico, radiológico e anatomopatológico em quatro ovinos com calcinose espontânea para verificar a possibilidade de reversão das alterações, objetivando formar um prognóstico confiável que sirva de orientação aos procedimentos de manejo dos rebanhos atingidos e a minorar as perdas econômicas.

MATERIAL E MÉTODOS

No mês de março de 1989, duas ovelhas com 2 anos e meio e duas com aprox. 9 meses de idade, todas com sintomas típicos de calcinose, procedentes do município de Caçapava do Sul, RS, foram trazidas ao Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal de Santa Maria. Segundo o proprietário, os animais mostravam, desde dezembro do ano anterior, emagrecimento progressivo. Alguns animais já haviam morrido no mesmo lote com sintomas semelhantes e a enfermidade vem ocorrendo há vários anos na propriedade e em propriedades vizinhas. Os ovinos foram submetidos a um exame clínico geral, receberam vermífugo no dia de entrada no Hospital e foram mantidos em baias com 2 animais em cada uma. Foram oferecidos feno de alfafa e água *ad libitum* durante 2 meses, findos os quais foram soltos em pasto livre de *N. veitchii* e recolhidos todas as noites às baias. Os animais foram pesados ao início do experimento, em 23 de novembro do mesmo ano e em 20 de março de 1990. Nessas datas foi feito exame radiológico da região cervical de todos os 4 ovinos para controlar a intensidade do processo de mineralização das carótidas segundo a técnica preconizada por Bressan (1977).

Os 3 ovinos que morreram espontaneamente e um que foi sacrificado ao fim do experimento, foram necropsiados e fragmentos das carótidas, válvulas cardíacas, miocárdio, omaso, pulmão, aorta, rim, tireóides, úmero e costela foram coletadas em formalina a 10% para exame histopatológico. Os cortes dos diferentes órgãos foram corados pela hematoxilina-eosina, Tricrômico de Masson, van Kossa e azul alciano. Os ossos após fixação em formalina, foram descalcificados em ácido fórmico a 10%, tamponado em citrato de sódio em pH 4,5; os cortes em parafina foram corados pela hematoxilina-eosina (HE) e azul alciano.

RESULTADOS

Os animais mostraram ao início do experimento, mau estado de nutrição com pesos muito abaixo do normal para a idade (Quadro 1). O exame clínico revelou sopro cardíaco e insuficiência valvular do lado esquerdo a exceção do ovino nº 4. As carótidas de todos os animais revelaram rugosidades evidenciáveis à palpação. A pulsação das artérias superficiais palpáveis era pouco perceptível. O exame radiológico da região cervical mostrou carótidas com radiopacidade bem evidente em todo o seu percurso, evidenciando intenso grau de mineralização.

As ovelhas nº 1 e 3 morreram, no início de abril, aumento do abdômen e a gestação foi confirmada pelo exame clínico. Ambas pariram cordeiros a termo, saudáveis, a de nº 1 no dia 17 de julho e a de nº 3 no dia 26 de julho. Paralelamente os quatro animais mostraram ao longo do tempo uma acentuada melhora no estado geral com aumento significativo do peso corporal, como pode ser

Quadro 1. Evolução do peso dos ovinos retirados da pastagem com *Nierembergia veitchii*

Ovino no.	Datas da pesagem				Data da morte
	15.3.89 (kg)	12.4.89 (kg)	23.11.89 (kg)	20.3.90 (kg)	
1	33	34	39	47	25.8.90 ^a
2	19	22	31	38	21.8.90 ^a
3	32	32,5	45	44	1.4.90 ^a
4	21	23	41	49	28.8.90 ^b

^a Morte espontânea.

^b Sacrificada.

observado no Quadro 1. Porém, o exame radiológico feito em 23.11.89 não exibiu diferenças significativas quando comparado ao efetuado no início do experimento.

Durante os meses de fevereiro e março de 1990 as quatro ovelhas foram colocadas com carneiros.

O controle radiológico efetuado em 20.03.90 mostrou discreta diminuição da radiopacidade das carótidas quando comparado com os dois exames anteriores. Em 1.4.90 a ovelha nº 3 foi encontrada morta na pastagem, com abundante espuma branca fluindo pela boca e narinas. À necropsia exibia excelente estado de nutrição. Os pulmões mostravam aumento da consistência e diminuição da crepitação. Ao corte fluiu líquido espumoso dos brônquios e traquéia. Todas as artérias, à exceção da pulmonar, exibiam irregularidades na superfície da íntima. Os rins mostravam estriações brancas na cortical e medular. Discretas estriações esbranquiçadas foram observadas na muscular do rúmen e omaso. As válvulas mitral e sigmóide aórtica estavam espessadas, irregulares, endurecidas e rangiam ao corte. Alteração semelhante ocorria também na cordoalha tendinosa. No útero havia um feto com aproximadamente 2 meses o qual, à necropsia, não revelou alterações macroscópicas.

O ovino nº 2 pariu um cordeiro a termo em 5.7.90, que foi aleitado normalmente. A ovelha foi encontrada morta na pastagem em 21.8.90. O exame do cadáver revelou bom estado de nutrição, mucosas cianóticas, alimento parcialmente mastigado na boca e abundante líquido espumoso fluindo pelas narinas. Os pulmões mostravam pouca crepitação e aumento da consistência e, ao corte, deixavam fluir líquido espumoso dos brônquios e traquéia. As artérias exibiam alterações semelhantes as do ovino nº 3. Alterações similares as encontradas no animal nº 3 foram também encontradas nas válvulas mitral e sigmóide aórtica e cordoalha tendinosa. Os rins exibiam também estriações brancas na cortical e medular. Estriações brancas foram encontradas também no omaso.

O ovino nº 1 pariu um cordeiro a termo saudável em 26.7.89, foi coberto em março de 90 e pariu gêmeos em 23.8.90, os quais morreram 24 horas após, por debilidade geral, incapacidade de se manter em pé e mamar. Na necropsia dos dois cordeiros foi observada ausência de alimento nos proventrículos e abomaso e metabolização acentuada dos depósitos de gordura. Esta ovelha foi encontrada morta em 25.8.90. Há 2 meses vinha mostrando discreto emagrecimento, dispnéia que se acentuava pro-

gressivamente, e corrimento seroso pelas narinas. À necropsia foi observada cianose das mucosas, hidrotórax (ca. 3 litros), hidropericárdio (ca. 300 ml) e ascite (6 litros). Dilatação das câmaras cardíacas. Fígado com aspecto de noz-moscada. As alterações dos outros órgãos eram semelhantes em intensidade e distribuição aos dos ovinos nº 3 e 2.

O ovino nº 4 pariu um cordeiro saudável a termo em 5.7.90. Assim como as anteriores não exibiu qualquer modificação do quadro clínico a exceção do estado de nutrição. Nesta ovelha as alterações detectadas pelos exames clínico e radiológico eram bem menos pronunciadas que nas outras três. Foi a única que não apresentou alteração apreciável à ausculta do coração e foi sacrificada por exanguinação em 28.8.90. À necropsia mostrou alterações arteriais de menor intensidade que aquelas dos casos anteriores. Os rins exibiam discretas estriações na cortical e medular. As válvulas cardíacas não mostravam alterações macroscópicas.

Histopatologia

Nas artérias, em todos os animais, foram observados graus variáveis de mineralização subintimal da média, tanto na aorta como nas artérias do tipo muscular. Em alguns pontos, principalmente no ovino nº 1, os depósitos de cálcio apareciam sob a forma pulverulenta, mergulhados em uma matriz hialina que se corou intensamente pelo azul alciano. Eventualmente áreas de metaplasia óssea e cartilaginosa puderam ser observadas. Acompanhando estas áreas de mineralização, havia uma acentuada proliferação da íntima, particularmente nas artérias do tipo muscular que, em algumas áreas, alcançava uma espessura de mais de 1/3 da espessura da média e conseqüente diminuição do lúmen (Fig. 2). Raramente foram observados macrófagos junto às áreas mi-

neralizadas. As lâminas elásticas perderam a sua ondulação e estavam fragmentadas e calcificadas em muitos pontos.

No miocárdio, particularmente nas ovelhas de nos. 1, 2 e 3 foram observadas, por vezes, áreas de destruição de fibras cardíacas com discreta deposição de cálcio e fibrose, acompanhadas por infiltração de macrófagos. Noutras áreas havia acentuada fibrose e mineralização muito discreta ou ausente. As coronárias mostravam mineralização da média e proliferação irregular da íntima. As deposições de cálcio, nestas artérias, particularmente no ovino nº 1, apresentavam-se sob a forma pulverulenta ou em placas. As válvulas mitral e sigmóide aórtica dos ovinos nos. 1, 2 e 3 exibiam acentuada calcificação e extensas áreas de metaplasia cartilaginosa e óssea (Fig. 3). Nestas últimas, ocorriam, eventualmente cavidades repletas de células adiposas, vasos sanguíneos e tecido mielóide.

As alterações renais mais importantes incluíam mineralização das artérias e arteríolas com proliferação da íntima, fibrose intersticial, proliferação mesangial e da cápsula de Bowman em alguns glomérulos e, eventualmente, esclerose glomerular, particularmente no ovino nº 1.

A glândula tireóide mostrava hiperplasia das células C ao redor e entre os folículos, particularmente nos ovinos 1, 2 e 3 (Fig. 4).

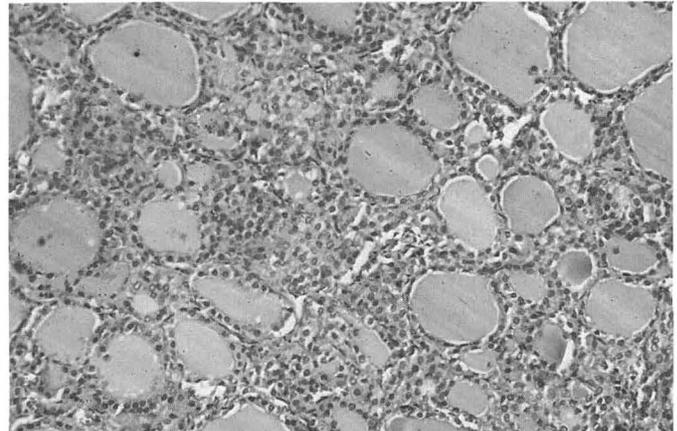
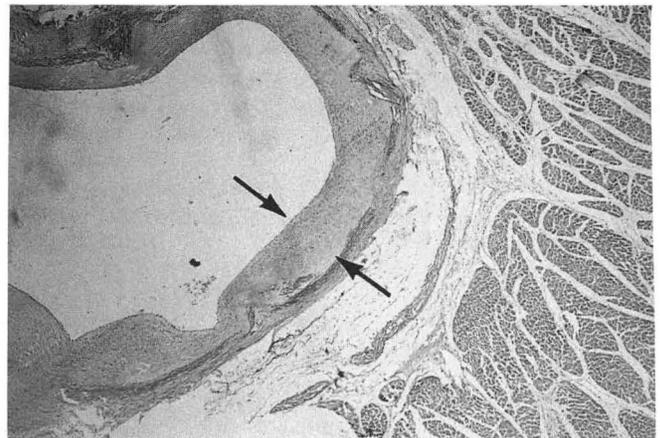
Os pulmões exibiam, nos ovinos nos. 1, 2 e 3, congestão e edema. No ovino nº 4 não foram encontradas lesões pulmonares.

Os ossos (úmero e costela) de três animais (1, 2, 3) mostravam espessamento das trabéculas e formação de osteões na epífise dos ossos longos ou na porção central da costela. A placa epifi-

Fig. 2. Coronária do ovino nº 1 mostrando calcificação da média e acentuada proliferação da íntima (→←). HE, obj. 2,5.

Fig. 3. Válvula mitral do ovino nº 1. Espessamento valvular com áreas de metaplasia cartilaginosa e óssea. Cavidades com tecido adiposo. HE, obj. 2,5.

Fig. 4. Hiperplasia de células C da tireóide (Ovino nº 2). HE, obj. 6,3.



sária aparecia selada, com ninhos de células cartilaginosas e a esponjosa primária era constituída de trabéculas espessas, confluentes, com retenção de centros condróides e, por vezes, formando osteôneos. Nos cortes transversais da porção média da metafise dos ossos longos e de costelas apareciam osteôneos com lacunas osteocíticas vazias e desorganização das lamelas intersticiais. Linhas basofílicas, irregulares, contendo células de núcleos eosinofílicos, eram vistos na porção média dos cortes transversais da metafise ou na forma de bandas circulares nos osteôneos aos canais de Havers ou afastadas deles. Essas linhas e bandas eram constituídas de uma matriz azul alciano positivo.

DISCUSSÃO

Os dados dos exames radiológicos, anatomo e histopatológicos efetuados nos quatro ovinos, mostraram que as alterações induzidas no curso da calcinose espontânea por *Nierembergia veitchii* sofreram alterações de reversibilidade de pequena intensidade no período de duração do experimento. Os exames radiológicos revelaram discreta diminuição da radiopacidade das carótidas e o exame histopatológico mostrou também uma aparente diminuição dos depósitos de cálcio, particularmente nas artérias, fato também verificado por Willers et al. (1965) na calcinose dos bovinos do Hawaii em animais controlados durante três anos, por Tokarnia & Döbereiner (1974) em bovinos em fase de recuperação da intoxicação espontânea por *Solanum malacoxylon* e por Hänichen & Hermanns (1990) em bovinos em recuperação da calcinose induzida espontaneamente por *Trisetum flavescens* e em coelhos experimentalmente intoxicados pela Vitamina D.

As áreas de metaplasia óssea e cartilaginosa, tanto nas artérias como nas válvulas cardíacas, não parecem ter sofrido qualquer tipo de regressão e sem dúvida foram as principais responsáveis pelas distorções das válvulas que culminaram com insuficiência cardíaca e edema agudo do pulmão nos ovinos 1, 2 e 3.

A acentuada proliferação da íntima observada nas artérias, principalmente nas do tipo muscular, não exibiu sinais de ter sofrido qualquer redução. Esta proliferação íntima nas coronárias e seus ramos com diminuição acentuada e persistente do lúmen deve ter também contribuído para a insuficiência cardíaca.

A ausência de lesões no interstício pulmonar, nos quatro casos, embora surpreendente, não indica necessariamente um sinal de regressão de lesões de calcificação pré-existentes, pois em alguns casos de calcinose induzida por *N. veitchii* as calcinose pulmonares podem estar ausentes.

Ao contrário do que foi observado por Hänichen & Hermanns (1990) em bovinos em recuperação da calcinose enzoótica, o espessamento de trabéculas com formação de osteôneos na epífise ou na esponjosa secundária dos ossos longos e nas trabéculas das costelas nos nossos casos, são sinais de osteopetrose e indicam a não regressão das lesões. Esta discrepância pode ser consequência do menor tempo de controle nos nossos casos em relação aos de Hänichen & Hermanns (1990). As linhas basofílicas observadas nos cortes corados pela hematoxilina-eosina

são idênticas às descritas por Riet-Correa et al. (1987) nos ossos de ovinos na fase ativa da calcinose produzida por *N. veitchii*.

Surpreendente é a persistência da hiperplasia das células C da tireóide, levando em consideração que as taxas de cálcio no sangue desce a níveis normais quando os animais são afastados das pastagens com *N. veitchii* ou quando se encerra o ciclo da planta no mês de fevereiro, como já foi demonstrado por Riet-Correa et al. (1987).

Sob o ponto de vista clínico os quatro ovinos mostraram uma acentuada melhora no estado geral e no peso corporal. A fertilidade parece não ter sido afetada, pois os animais adultos ao início do experimento (nos. 1 e 3) conceberam durante a fase ativa da enfermidade e pariram cordeiros saudáveis a termo. Conceberam novamente no período de monta seguinte. A ovelha nº 1, no segundo parto, pariu gêmeos que nasceram com extrema debilidade e morreram por inanição. Este fato é bastante comum no Rio Grande do Sul devido à pouca disponibilidade de forragem no inverno e não parece estar ligado ao quadro da calcinose. Apesar das evidências encontradas, o pequeno número de casos não permite uma apreciação conclusiva sobre a influência da intoxicação por *N. veitchii* sobre a fertilidade das ovelhas, pelo menos nas condições naturais em que se desenvolve a enfermidade.

O mau estado de nutrição observado nos animais durante o curso ativo da enfermidade, e descrito em todas as calcinose induzidas por plantas, não parece ser uma consequência das lesões nos diferentes órgãos, pois a persistência destas lesões como foi verificado neste trabalho, não impediu uma rápida recuperação do estado geral, logo após os animais terem sido retirados das pastagens com *N. veitchii*. Segundo Riet-Correa et al. (1987) o princípio tóxico da planta seria o 1,25 (OH)₂D₃ ou substância de ação similar. Assim o mau estado de nutrição pode ser consequência da ação direta do 1,25(OH)₂D₃, contido em *N. veitchii*, sobre o metabolismo geral, pois células de diversos órgãos possuem receptores para este metabólito da vitamina D (Pike 1985).

A morte espontânea de três ovelhas que mostraram sinais clínicos de grave insuficiência valvular e a constatação de que não foram encontrados sinais de regressão das lesões valvulares nem das proliferações da íntima, em um período de até 17 meses após o início do experimento, sugere que animais com calcinose induzida por *Nierembergia veitchii* e com sinais de insuficiência cardíaca devem ser considerados como de alto risco e deveriam ser destinados ao abate tão logo o estado geral o permitisse; assim seriam reduzidas, pelo menos em parte, as perdas econômicas.

A alta mortalidade verificada nos 4 ovinos controlados não pode ser extrapolada para a realidade da mortalidade nos rebanhos atingidos, pois não foi feito um controle do restante dos animais enfermos na propriedade.

Agradecimentos.- Os autores agradecem ao Prof. Franklin Riet-Correa pelos dados referentes aos surtos de calcinose nos municípios da área de influência do Laboratório de Diagnóstico da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal de Pelotas, assim como pelas sugestões apresentadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barros S.S. & Santiago C. 1968. Calcificação sistêmica enzoótica em ovinos. An. VII Conf. Anual Soc. Vet. Rio Grande do Sul, Porto Alegre, p. 1.
- Barros S.S., Pohlens J. & Santiago C. 1970. Zur Kalzinose beim Schaf. Dtsch. Tierärztl. Wschr. 77:321-356.
- Bressan A.C. 1977. Contribuição para o estudo radiológico das lesões arteriais e cardíacas em ovinos com calcinose, no Estado do Rio Grande do Sul. Tese Mestr., Univ. Fed. Sta Maria, Santa Maria, Rio Grande do Sul.
- Hänichen T. & Hermanns W. 1990. Untersuchungen zur Frage der Rückbildung von Gewebsverkalkungen bei enzootischer Kalzinose des Rindes und bei experimenteller Hypervitaminose D. Dtsch. Tierärztl. Wschr. 97:441-508.
- Pike J.W. 1985. Intracellular receptor mediate the biologic action of 1,25-dihydroxy vitamin D₃. Nutr. Rev. 43:161-168.
- Riet-Correa F., Méndez M.C., Schild A.L., Petiz C.A. & Scarsi R. 1980. Reprodução experimental de calcinose enzoótica em ovinos mediante a administração de *Nierembergia veitchii*. An. XIII Congr. Bras. Med. Vet., Fortaleza, Ceará, p. 105.
- Riet-Correa F., Schild A.L., Méndez M.C., Wasserman R. & Krook L. 1987. Enzootic calcinosis in sheep caused by the ingestion of *Nierembergia veitchii*. Pesq. Vet. Bras. 7:85-95.
- Tokarnia C.H. & Döbereiner J. 1974. "Espichamento", intoxicação de bovinos por *Solanum malacoxylon*, no Pantanal de Mato Grosso. II. Estudos complementares. Pesq. Vet. Bras. 9:53-62.
- Willers E.H., Lynd F.J., Weight L.A. & Miyhara A.Y. 1965. Experimental studies of bovine arteriosclerosis in Hawaii. Am. J. Vet. Res. 26:1350-1355.