

Artigo de Revisão

Enfermidades associadas à intoxicação por selênio em animais¹

Krishna D. Oliveira², Ticiania N. França³, Vivian A. Nogueira⁴ e Paulo V. Peixoto^{5*}

| | Página |
|---------------------------------|--------|
| Abstract..... | 125 |
| Resumo..... | 125 |
| I. Introdução..... | 125 |
| II. Resultados..... | 126 |
| III. Discussão e Conclusão..... | 134 |
| IV. Referências..... | 135 |

ABSTRACT.- Oliveira K.D., França T.N., Nogueira V.A. & Peixoto P.V. 2006. [**Diseases associated with selenium poisoning in animals.**] Enfermidades associadas à intoxicação por selênio em animais. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 27(4):125-136. Departamento de Nutrição Animal e Pastagem, Instituto de Zootecnia, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ 23890-000, Brazil. E-mail: krishna.oliveira@uvv.br

Trough a critical literature review, the main data of selenium poisoning in domestic animals are presented. Epidemiological, clinical, anatomic and histopathological aspects attributed to Alkali Disease, Blind Staggers, acute poisoning and focal symmetrical poliomiomalacia of swine are discussed. The main objective of the paper is to clarify obscure points of selenium poisoning, as well to point out the risks that supplementation with this element can represent.

INDEX TERMS: Selenium poisoning, alkali disease, blind staggers, focal symmetrical poliomiomalacia.

RESUMO.- Por meio de revisão da literatura pertinente foram coligidos e são apresentados os principais dados relativos à intoxicação por selênio em animais domésticos. Foram abordados e discutidos os aspectos epidemiológicos, clínicos, anátomo e histopatológicos e patogênicos atribuídos a Alkali Disease, Blind Staggers, intoxicação aguda e poliomiomalácia simétrica focal dos suínos. O trabalho tem como objetivo esclarecer pontos obscuros relativos à intoxicação por

selênio, bem como alertar para os riscos que a suplementação com esse elemento pode representar.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Intoxicação por selênio, alkali disease, blind staggers, poliomiomalácia simétrica focal.

I. INTRODUÇÃO

Para os clínicos e patologistas que atuam em diagnóstico e pesquisa na área de toxicologia, o envenenamento por selênio (Se), apesar dos numerosos artigos publicados, sempre constituiu um terreno pantanoso, com informações desencotadas e inconsistentes, sobretudo no que se refere a "Blind Staggers" (BS) e "Alkali Disease" (AD), enfermidades descritas como diferentes expressões da intoxicação crônica por Se. O trabalho de O'Toole et al. (1996) jogou luz sobre a confusão que envolvia o tema e estabeleceu, em certa medida, o que de falso e verdadeiro existia sobre o assunto. Depois dos numerosos surtos de intoxicação - década de 1960 - que se seguiram à descoberta da essencialidade metabólica do Se, o foco sobre esse elemento tem sido centrado nos seus efeitos benéficos, como agente capaz de diminuir a peroxidação de membranas. O risco de intoxicação para animais e para o homem - o elemento vem sendo incluído nos suplementos mi-

¹ Recebido em 26 de outubro de 2006.

Aceito para publicação em 2 de dezembro de 2006.

Revisão com base na tese de mestrado junto ao Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

² Disciplina de Patologia Especial Veterinária, Curso de Medicina Veterinária, Centro Universitário, Vila Velha, ES 29125-000.

³ Disciplina de Anatomia Patológica, Curso de Medicina Veterinária, Universidade Estácio de Sá, Rio de Janeiro, RJ.

⁴ Aluna de mestrado do Curso de Ciências Veterinárias, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, RJ.

⁵ Departamento de Nutrição Animal e Pastagens, Instituto de Zootecnia, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, RJ, Seropédica, RJ 23890-000.

*Autor para correspondência: peixotop@ufrj.br

nerais e consumido indiscriminadamente por pessoas que buscam melhorias no desempenho como atletas ou no retardo do envelhecimento – não é pequeno, uma vez que as doses terapêuticas ou profiláticas não são muito maiores que as doses tóxicas. No que se refere à patogênese da intoxicação por esse elemento, ainda há diversas lacunas a serem preenchidas. Esse trabalho tem o objetivo de coligir, de forma crítica, os principais dados referentes à intoxicação por Se nas diversas espécies domésticas e discutir a patogenia e os pontos controversos sobre o tema.

II. RESULTADOS

1. Aspectos históricos

A toxidez do Se, comprovada em 1842 por Japha, só foi associada definitivamente a quadros clínico-patológicos em animais de fazenda em 1935, quando Franke & Painter responsabilizaram esse elemento como causa das enfermidades conhecidas como “Blind Staggers” (BS) e “Alkali Disease” (AD). Provavelmente, a primeira referência à AD foi feita por Madison, em 1856, que descreve uma doença crônica fatal de eqüinos em Nebraska, EUA, região de elevada concentração de Se no solo (Franke & Moxon 1936). Em 1891, ao observarem problemas semelhantes aos descritos por Madison, os fazendeiros da região, denominaram a condição de “Alkali Disease”, por associá-la, equivocadamente, aos álcalis da água da região (Moxon & Rhian 1943). Quadros semelhantes teriam sido verificada em bovinos, eqüinos e suínos alimentados com grãos e forragens (Franke et al. 1934). A BS, condição clínica observada em bovinos e também atribuída a plantas com altos níveis de Se, foi relatada a partir de 1920 (Stöber 1989).

Era consenso geral a relação da ingestão de plantas com altos teores desse elemento e a ocorrência de ambas as doenças (Beath et al. 1935, Beath et al. 1939, Schoening 1936). As plantas seleníferas foram divididas em três grupos: **1) plantas acumuladoras obrigatórias ou indicadoras primárias**, só cresceriam em solos ricos em Se (podem alcançar 1.000 a 10.000ppm de Se na matéria seca - MS); são representadas por plantas dos gêneros *Astragalus*, *Stanleya*, *Oenopsis* e *Xilorrhiza* (Beath et al. 1939, Stöber 1989); **2) plantas acumuladoras secundárias** podem também crescer em solos pobres em Se, mas em solos ricos, armazenam até centenas de ppm de Se na MS); espécies dos gêneros *Aster*, *Atriplex*, *Castilleja*, *Comandra*, *Grayia*, *Grindelia*, *Gutierrezia* e *Machaeranthera* constituem este grupo (Stöber 1989); e **3) plantas acumuladoras passivas** são as forragens e cereais (Stashak 1994, Hatch 1992), que podem conter 10-30ppm de Se na MS e desencadear a AD (Stöber 1989). A BS seria causada por plantas acumuladoras primárias e secundárias (Beath et al. 1939). A intoxicação aguda (IA) ocorreria em bovinos (Stöber 1989), associada à ingestão abrupta de grande quantidade de **plantas acumuladoras primárias ou secundárias**.

Na literatura pertinente à toxidez do Se, sobretudo com relação a AD e BS, observam-se muitas divergências relacionadas aos quadros clínico-patológicos descritos. Ambas as doenças eram consideradas, pela maioria dos autores, como formas de selenose crônica (Rosenfeld & Beath 1946, Olson 1978, Jones & Hunt 1983, Stöber 1989, Yager & Scott 1993,

James et al. 1994; Radostits et al. 1994, O’Toole 1996). Outros, porém, classificaram BS como uma forma de intoxicação aguda (Glenn et al. 1964, Radeleff 1970, Crinion & O’Connor 1978, Wilber 1980) ou subaguda (SA) (Moxon & Rhian 1943, Garner 1967). O’Toole et al. (1996), em minuciosa revisão bibliográfica e exames dos cortes histológicos originais, apontam falhas como falta de critério para inclusão de animais nos estudos básicos, ausência de clareza no diagnóstico diferencial, falta de descrição dos sinais clínicos de BS e não realização de dosagens de Se nos tecidos dos animais. Diversos estudos experimentais foram empreendidos utilizando-se suínos (Schoening 1936, Miller & Schoening 1938), eqüinos, muarens, bovinos (Miller & Willians 1940a) e animais de laboratório (Franke & Moxon 1936, Moxon et al. 1938), sem, contudo, serem explicadas e/ou esclarecidas as circunstâncias, patogenia e quadro clínico-patológico de BS e AD. O foco de interesse sobre os efeitos tóxicos do Se segue até 1957, quando Schwarz & Foltz descobriram que o Se prevenia necrose hepática em ratos. A partir de então, surgiu novo interesse sobre esse elemento, recaindo sobre seu possível papel na prevenção de determinadas doenças nutricionais (Andrews et al. 1968, Maylin et al. 1980). No final da década de 1950 e ao longo da década de 1960, foram descobertas diversas doenças responsivas ao Se, instituindo-se, nesta época, seu uso terapêutico e profilático. Na década de 1970, passou-se a adicionar o Se ao “premix” para suplementação do elemento na dieta (Stöwe et al. 1992). Andrews et al. (1968) incluem entre tais doenças, *a distrofia muscular em bezerras e cordeiros* (doença do músculo branco - DMB), *a diátese exsudativa em aves*, *a distrofia muscular*, *a hepatose dietética e as lesões cardíacas em suínos e infertilidade e subdesenvolvimento em ovinos*. Adicionalmente, em 1973, Rotruck et al. descobriram a glutathione peroxidase (selenoproteína), importante enzima antioxidante (Underwood 1983). Na tentativa de tratar e/ou de prevenir a DMB e outras doenças seleno-responsivas, produziram-se IA em animais de diversos países (Morrow 1968, Gabbedy & Dickson 1969, Lambourne & Mason 1969, Shortridge et al. 1971, Harrison et al. 1983, Hill et al. 1985, Sanford 1990, Penrith & Robinson 1996). Um novo quadro clínico-patológico, a Poliomiélomalácia Simétrica Focal em Suínos (PMMSFS) foi primeiramente relacionada à intoxicação pelo Se por Wilson et al. (1982). No entanto, é provável que a PMMSF em suínos tenha sido observada, natural e experimentalmente, muito antes disso (Miller & Schoening 1938, Schultz & Behrens 1958).

2. Epidemiologia

O envenenamento espontâneo pode ocorrer em bovinos, ovinos, eqüinos e suínos (Yager & Scott 1993), principalmente por ingestão das plantas indicadoras em áreas restritas dos Estados Unidos. Casos dessa natureza foram relatados também na Irlanda (Garner 1967), Israel, Canadá, Austrália (Stöber 1989, Radostits et al. 1994), México e Rússia (Stöber 1989, Yager & Scott 1993). Uma baixa precipitação pluviométrica parece predispor à intoxicação, pois, além de não ocorrer lixiviação de Se do solo (Crinion & O’Connor 1978), a falta de forragem, poderia conduzir à ingestão de grande quantidade

destas plantas (Garner 1967). Outro aspecto que poderia aumentar a concentração de Se nas pastagens seria a deposição aérea de material oriundo de indústrias (Radostits et al. 1994). A forma aguda ou subaguda (Moxon & Rhian 1943) da BS ocorreria em animais recém-introduzidos em campos seleníferos (Radeleff 1970) e seria decorrente da ingestão de plantas indicadoras com milhares de ppm do elemento, enquanto a forma crônica que afetaria animais nativos, devido a um pretenso mecanismo seletivo desenvolvido por estes (Moxon & Rhian 1943, Radeleff 1970). Yager & Scott (1993) por sua vez, consideram BS, assim como AD, uma forma crônica de intoxicação, que ocorreria em animais nativos submetidos à escassez de alimentos. A IA, determinada, em bovinos, pela ingestão abrupta de grande quantidade de plantas acumuladoras primárias ou secundárias (Olson 1978), seria uma forma rara de intoxicação (Radostits et al. 1994). A AD, forma consensualmente crônica da intoxicação por Se, seria observada em animais submetidos a uma alimentação contendo pequena (MacLaughlin & Cullen 1986) a moderada (Knott & MacCray 1959) quantidade de Se por longo período (Stöber 1989), desde semanas (Crinion & O'Connor 1978) a meses (Radeleff 1970, Jones et al. 1997). O Se pode encontrar-se em níveis suficientemente tóxicos para determinar AD, não só nas plantas seleníferas, mas também em forragens (Garner 1967, Witte et al. 1993) e cereais (Garner 1967). A ingestão de pastagem contendo 25ppm (Radostits et al. 1994) e de cereais contendo 10-30ppm de Se na matéria seca (Stöber 1989), por diversas semanas, pode causar intoxicação crônica. No entanto, segundo Hatch (1992), forragens com 25ppm de Se podem determinar IA em herbívoros e muitos autores recomendam que esse elemento não deva ser adicionado em quantidades iguais ou maiores que 5ppm na dieta (Mahan & Moxon 1984, Stashak, 1994). Em 1978, a FDA permitiu o aumento desta suplementação para 0,3 ppm na dieta e, no premix, para 600mg/kg; tal fato estreitou a margem de segurança entre a suplementação e a concentração tóxica de Se (Stowe et al. 1992).

3. Patogenia

É possível que mais de um mecanismo esteja envolvido na patogenia dos quadros clínico-patológicos relacionados aos altos níveis de Se. Já na década de 1930 falava-se na possibilidade da relação entre níveis elevados de Se com a presença, deficiência ou ausência de outros elementos (Draize & Beath 1935, Franke & Moxon 1937). Rosenfeld & Beath (1946) realizaram experimentos em ovinos e determinaram que dietas com elevado teor protéico aumentariam a resistência à intoxicação. À mesma época, Wright (1939), demonstrou atividade inibidora do Se sobre a urease e, em 1935, que o elemento poderia inibir o consumo de oxigênio em fatias de tecido e seria um inibidor geral de hidrogenases. Lakes & Krebs (1935) provocaram inibição da enzima succinoxidase em músculos de suínos com 0,02% de selenito de sódio (Moxon & Rhian 1943). Em 1973, Buck & Ewan mencionam possível efeito tóxico por meio de inibição enzimática dos sistemas de oxidação, enquanto Hatch (1992) descreve acentuada redução dos níveis plasmáticos de glutathion reduzido (GSH) em ani-

mais intoxicados por Se. Alguns autores acreditam que a degeneração hialina e a necrose fibrinóide das arteríolas sejam a base do edema, de hemorragias e dos processos degenerativos que ocorrem nos órgãos (Herigstad et al. 1973, Jones et al. 1997). Hill et al. (1985) descrevem que a degeneração e necrose de células endoteliais causam extensivo edema intersticial, hepatite aguda e "incompetência pulmonar". Mais recentemente, Penrith & Robinson (1996) sugerem papel importante do edema resultante de lesões vasculares no desenvolvimento da PMMSFS. Wilson et al. (1982), porém sugerem como possível mecanismo patogênico da PMMSFS a competição entre as várias rotas metabólicas por grupos metílicos que determinaria uma deficiência de niacina, uma vez que quadro clínico-patológico semelhante ao da PMMSFS foi reproduzido, experimentalmente, por administração de um antimetabólito desta vitamina, 6-aminonicotinamida (O'Sullivan & Blakemore 1978). Sua hipótese de interação nutricional se baseia nos aspectos referentes à rota metabólica desse elemento. O Se é eliminado do organismo por um mecanismo de metilação via S-adenosilmetionina (SAM) que induziria o aumento da atividade de enzimas catalizadoras de reações de metilação. Da mesma forma que o referido elemento, a nicotinamida, forma amida da niacina e precursora das importantes coenzimas NAD e NADP, também é metilada via SAM e eliminada pela urina; dessa forma, o aumento do Se induziria eliminação de nicotinamida. Por outro lado, Hoffman (1977) demonstrou que níveis tóxicos de selenito de sódio administrados a ratos de laboratório resultaram em inativação de metionina adenosiltransferase, uma enzima crítica envolvida na biossíntese de SAM e marcada depressão dessa substância. Tal fato poderia explicar o efeito protetor da metionina e das proteínas em geral contra intoxicação por Se, mas vem contradizer a teoria de Wilson et al. (1982) visto que, havendo diminuição de SAM, não haveria aumento da metilação e conseqüente eliminação de outras substâncias. A menos que, num primeiro momento, houvesse estímulo para metilação e só posteriormente, diminuição de SAM. Em 1989, Wilson et al. publicaram trabalho com novos dados que vêm fortalecer a teoria da intoxicação por Se conduzir à deficiência de niacina. A niacina seria eliminada por duas vias, ambas por metilação via SAM, e, uma delas, com a participação de uma enzima - nicotinamida oxidase - que contém Se, de forma que o Se elevado poderia também aumentar a atividade da referida enzima. Adicionalmente, os autores atestam que as quantidades molares destes compostos que causam PMMSFS são similares, que esta patologia já foi relacionada à niacina em outros estudos, e que, os próprios autores, através de experimentos com as duas substâncias juntas, com vistas a observar os efeitos da niacina sobre a toxidez do Se, verificaram retardamento da expressão da doença e lesões histopatológicas menos severas. Summers et al. (1995), embora atestem a estreita similaridade, clínica e patológica, entre PMMSFS reproduzida pelo Se e por administração de antimetabólito de niacina, relata que os animais com deficiência de niacina induzida apresentaram vacuolização difusa de bainha de mielina, o que não seria observado nos casos associados ao Se. Contudo, há descrições de surtos de intoxicação

iatrogênica por Se em suínos onde são descritos desmielinização e vacuolização difusa da substância branca (Stowe et al. 1992) ou, simplesmente, edema da substância branca, adjacente à cinzenta (Penrith & Robinson 1996). No que diz respeito às alterações de pele e anexos observadas em quase todas as espécies na toxicose do Se, tornou-se consenso que as modificações da queratina são desencadeadas pela substituição do enxofre pelo Se nos aminoácidos sulfurados (Hatch 1992, Yager & Scott 1993, Stashak 1994). Segundo Radostits et al., (1994), o Se em excesso possuiria um efeito distrófico na musculatura esquelética e, provavelmente, as gastrenterites agudas ou subagudas observadas ocorreriam por ação irritativa direta (Hatch 1992). Na doença experimental em ovinos, há um acúmulo gradual de Se nos tecidos, seguido por início repentino da IA, que caracteriza-se por dispnéia e edema pulmonar secundários à insuficiência cardíaca aguda (Glenn et al. 1964). Glenn et al. (1964) afirmam que o miocárdio é o primeiro tecido a ser afetado em animais intoxicados com grandes quantidades do elemento. Coyne & Oehme (1994), por sua vez, são da opinião que a morte na IA ocorre por falha simultânea do coração e pulmões. Nebbia et al. (1991) têm que o selenito de sódio induz a um choque vasogênico, sem afetar primariamente a performance cardíaca. Nas intoxicações crônicas, haveria desenvolvimento de áreas focais de necrose no miocárdio, acarretando congestão passiva nos pulmões e baço (Jones et al. 1997).

4. Doenças associadas à intoxicação por Se

4.1. "BLIND STAGGERS"

4.1.1. Sinais clínicos atribuídos a essa condição. Trata-se da mais controversa e obscura das condições associadas à intoxicação por Se, uma vez que muitos dos animais doentes não desenvolvem cegueira, nem apresentam andar cambaleante (Stöber 1989, Hatch 1992). Esta condição ainda **não foi reproduzida experimentalmente na totalidade** e, muitas vezes, não há sequer uma associação definitiva com a(s) espécie(s) afetada(s). Draize & Beath (1935) referem-se apenas a **bovinos e ovinos**, enquanto Radostits et al. (1994) mencionam sintomas apenas em **ovinos e suínos**. A maior parte dos autores, no entanto, descrevem a BS com referência apenas aos bovinos (Maag et al. 1960, Stöber 1989). Descreve-se que os animais acometidos emagrecem, têm pêlos ásperos, andar vacilante (Garner 1967), ataxia (Coyne & Oehme 1994), tropeçam (Hatch 1992), vagueiam sem rumo, muitas vezes em círculos (Draize & Beath 1935, Garner 1967), manifestam depressão (Hatch 1992), debilidade dos membros torácicos (Coyne & Oehme 1994), pressionam a cabeça contra obstáculos (Stöber 1989), podem demonstrar apetite depravado (Stöber 1989, Radostits et al. 1994), dor abdominal, (Garner 1967) e sialorréia (Hatch 1992). São também descritos lacrimejamento (Garner 1967), pálpebras cerradas (Stöber 1989) ou inchadas, opacidade de córnea e cegueira, culminando o quadro com emaciação (Hatch 1992), associada à paralisia generalizada, inclusive dos músculos da deglutição (Garner 1967), dispnéia, taquipnéia (Hatch 1992) e morte por parada respiratória (Stöber 1989), em questão de horas (Hatch 1992).

Parte dos animais aparentemente permanece normal por várias semanas ou alguns meses, porém, a despeito disto, a morte ocorre em poucos dias após o início dos sintomas (Garner 1967).

4.1.2. Achados de necropsia. Em um dos artigos mais citados na literatura - Draize & Beath (1935) - descrevem-se alterações anátomo-patológicas em **bovinos e ovinos** mortos por BS que, segundo os autores, seriam basicamente as mesmas da AD. Tais achados de necropsia incluem hemorragias epicárdicas, excessivo depósito de gordura que se estendem até as proximidades do ápice do coração, hidropericárdio e endocardite. Os pulmões estariam moderadamente congestos, haveria atonia dos músculos lisos do trato gastrointestinal, vesícula biliar, bexiga e na parede dos vasos sanguíneos. Impactação ruminal e estase da ingesta no omaso foram descritas e associadas à inflamação e à hemorragia da base das papilas das pregas do omaso. O abomaso e porção superior do intestino delgado mostrariam vários graus de irritação e congestão dos vasos sanguíneos; nos casos severos, os autores relataram muitas petéquias e ulcerações. Os vasos sanguíneos do peritônio, intestinos e órgãos abdominais se mostrariam congestos, com tendência a ocorrer ascite e os linfonodos estariam avermelhados, tumefeitos e gelatinosos. O fígado estaria marcadamente congesto e com áreas de necrose. Tais áreas de necrose apareceriam como tecido cicatricial que, ao se contraírem, formariam covas na superfície do órgão (teleangiectasia?). Haveria congestão da medula renal e cálculos renais nos casos mais avançados (oxalatos?), observando-se hipertrofia compensatória nos casos de atrofia renal unilateral. Um variado quadro envolveria o baço, com freqüente atrofia e, por vezes, congestão. Por fim, a extremidade dos ossos longos que compõe a articulação do jarrete teriam mostrado erosões em aproximadamente dois terços dos casos examinados (Draize & Beath 1935). As descrições dos livros-texto são pobres em informações adicionais e, muitas vezes, simplesmente repetem citações contidas no artigo de Draize & Beath (1935). Fazem também parte destas descrições, achados como aparência flácida e friável do coração (Stöber 1989), pulmões fibrosos (Coyne & Oehme 1994), aumento da vesícula biliar (Stöber 1989) e rins amolecidos e friáveis (Radeleff 1970).

4.1.3. Achados microscópicos. Segundo Draize & Beath (1935), o agente tóxico provocaria uma reação inflamatória ao redor de vasos sanguíneos, caracterizada pela presença de exsudato serofibrinoso e eritrócitos e, nos casos avançados, aglomerados de linfócitos difundidos pelo miocárdio. Ocasionalmente, ocorreria atrofia da musculatura cardíaca. Os pulmões apareceriam congestos com um grande espessamento da parede alveolar. Raramente o rúmen e retículo poderiam mostrar inflamação. No omaso haveria inflamação da base das papilas das pregas longitudinais e, em casos severos, degeneração hialina e necrose do epitélio. No fígado, há extensa descrição de alterações que sugerem fortemente teleangiectasia. Nos rins, as células dos túbulos coletores exibiriam tumefação turva, depois tornariam-se estreitas, quase achatadas. Haveria ainda, severa hemorragia intertubular e leve glomerulonefrite, bem como degeneração hialina dos túbulos

contornados. O baço estaria freqüentemente congesto, com grande depósito de hemossiderina, nos casos mais avançados, e as adrenais tenderiam a desenvolver hemorragias medulares.

4.2. "ALKALI DISEASE"

4.2.1. Sinais clínicos atribuídos a essa condição. Segundo Gabbedy (1970), esta condição só acometeria **bovinos, suínos e eqüinos**, caracterizando-se, principalmente, por perda de pêlos, deformação e até queda de cascos. Em **bovinos**, são poucos os registros de **casos espontâneos** desta forma. Draize & Beath (1935) descreveram como sintomas da referida doença, o desenvolvimento de pelagem áspera e hipocromática, aparente envelhecimento precoce, emaciação, anemia, icterícia, crescimento desordenado, curvo e longo dos cascos e um caminhar peculiar, como se os animais estivessem tentando afastar um objeto alto do seu caminho. Adicionalmente, Stöber (1988) cita embotamento, anemia, alotriofagia, andar vacilante, rigidez, manqueira e, ainda, que a separação e profundidade dos sulcos dos cascos fornecem indícios da intensidade do processo mórbido; sulcos similares podem aparecer nos chifres de bovinos e a alimentação de mães com rações ricas em Se podem provocar deformidade nos cascos de bezerras. Em **bovinos** intoxicados **experimentalmente**, Maag et al. (1960) observaram sintomas de anorexia, depressão, emaciação e tremores musculares à movimentação. Em outro animal, foi observado um estágio de agressividade frenética e incoordenação por uma hora. De acordo com O'Toole & Raisbeck (1995), a doença **experimentalmente** induzida nesta espécie cursaria com manqueira, perda dos pêlos da vassoura da cauda, eritema do perioplo e sulcos distróficos paralelos à banda coronária. Com relação aos **ovinos**, Yager & Scott (1993) relatam apenas queda de lã. A **ocorrência espontânea** de AD em **eqüinos** foi descrita diversas vezes (Knott & MacCray 1959, Crinion & O'Connor 1978, MacLaughlin & Cullen 1986, Witte et al. 1993) e, nos animais acometidos, observaram-se sinais de manqueira, perda dos pêlos longos da cauda e da crina (Knott & MacCray 1959), tumefação (MacLaughlin & Cullen 1986) e aumento de sensibilidade da banda coronária dos cascos (Crinion & O'Connor 1978), sulcos distróficos paralelos à banda coronária (Knott & MacCray 1959, Witte et al. 1993), separação parcial, entre o crescimento antigo e o recente do casco (Knott & MacCray 1959, MacLaughlin & Cullen 1986) ou completo desprendimento dos cascos do tecido adjacente (Witte et al. 1993). Adicionalmente, Knott & MacCray (1959) citam estrangúria. Um quadro similar foi demonstrado na **indução experimental** desta forma da doença em **eqüinos e muar** (Miller & Willians 1940b). Esses autores descrevem embotamento, períodos de irritabilidade, perda da vitalidade, anorexia, emaciação, alotriofagia, andar vacilante e em passos curtos, pêlos longos da crina e da cauda facilmente removíveis, tumefação da banda coronária, cascos friáveis e sulcos distróficos paralelos à banda coronária. No Brasil, Néspoli et al. (2001) **reproduziram** pela primeira vez as clássicas lesões tegumentares de AD em **eqüinos** por via parenteral com a dose de 0,37mg/kg; além de manifestações cardíacas (arritmia cardíaca, sopro valvular e

desdobramento da primeira e segunda bulhas) e nervosas (marcada depressão, tremores ou espasmos musculares), o animal apresentou queda de pêlos da crina, tumefação da coroa e sulcos transversais nos cascos. Em **suínos** não são muitos os relatos a respeito do que seria a AD. Mensink et al. (1990) citam defeitos de cornificação dos cascos de leitões recém-nascidos, filhos de porcas alimentadas com rações seleníferas. Penrith & Robinson (1996) descreveram alopecia e formação de crostas, particularmente ao longo do dorso, nos casos mais crônicos de intoxicação iatrogênica. Em **trabalhos experimentais** encontramos uma maior quantidade de informações clínicas, tais como embotamento (Mahan & Moxon 1984), anorexia (Miller & Schoening 1938), alopecia (Herigstad et al. 1973) mais marcada no dorso, pele seca com descamação (Schoening 1936), laminite (Wilson et al. 1983) com tumefação da banda coronária (Harrison et al. 1983), sulcos distróficos paralelos à banda coronária (Schoening 1936), separação parcial do casco (Miller & Schoening 1938) e desprendimento do casco do tecido adjacente (Wilson et al. 1983). Foram observados, em **quadros naturais** (Penrith & Robinson 1996) e **experimentais** (Miller & Schoening 1938, Wilson et al. 1983) de toxicose por Se em suínos, sintomas de AD que ocorreram paralelamente a sinais compatíveis com PMMSFS. Seriam comuns também as erosões articulares, particularmente nas extremidades distal da tíbia e proximal dos metatarsos (Jones et al. 1997). Em adição, Coyne & Oehme (1994) descrevem testículos amolecidos.

4.2.2. Achados de necropsia. Segundo Draize & Beath (1935) as lesões de AD, comparadas com as de BS, em **bovinos e ovinos**, representariam "deteriorações" de natureza mais crônica. Os animais acometidos apresentariam lesões graves no coração e no fígado e, nos casos avançados, o coração se apresentaria invariavelmente atrofiado. Os pulmões estariam congestos e o fígado atrofiado, cirrótico e com cicatrizes na superfície, nos casos avançados, a vesícula biliar poderia apresentar-se aumentada. Os rins se mostrariam mais seriamente envolvidos que em BS, notando-se hemorragias, freqüentes cálculos no cálice, estase da urina e formação de cistos. O baço estaria atrófico, mole e marrom-amarelado. Para Draize & Beath (1935), em todos os casos típicos de AD, existiriam lesões nos cascos. Adicionalmente, Maag et al. (1960) mencionam, em **bovinos intoxicados experimentalmente**, severa ruminite, abomasite com ulceração e enterite catarral. O'Toole & Raisbeck (1995), entretanto, baseados em um estudo experimental em bovinos, contestam a ocorrência de lesões em órgãos internos em AD e mencionam não ter encontrado, à necropsia, alterações significativas nestas estruturas. Os dados relativos aos achados de necropsia oriundos de casos **espontâneos** da doença em **eqüinos** são escassos. Knott & MacCray (1959) afirmam não ter encontrado lesões significativas à necropsia de eqüinos que desenvolveram a doença espontaneamente. Por outro lado, de acordo com Miller & Willians (1940b), os eqüinos **intoxicados experimentalmente** teriam apresentado, à necropsia, emaciação, mucosas pálidas e ictericas, equimoses no mesentério, peritônio avermelhado, coração pálido e com aparência de músculo cozido, fígado com certa atrofia, escuro e com lobulação evidente, indicativo de marcada cirrose; have-

ria ainda coloração amarelo-achocolatada e aumento marcado do tecido conectivo à superfície de corte do fígado, petéquias subcapsulares e um volume menor do baço, aderência da cápsula e coloração achocolatada dos rins e leve enterite. Dentre as lesões observadas no único **muar**, utilizado no mesmo **estudo experimental**, incluem-se emaciação, leve aumento do líquido pleural, congestão passiva pulmonar, associada a áreas pneumônicas, coloração achocolatada do miocárdio, fígado levemente escuro, cistite catarral e erosões nas articulações coxo-femorais e femorotibiopatellares. Em **equínos intoxicados experimentalmente** (Néspoli et al. 2001), além das lesões cutâneas já citadas, descreveram-se miocárdio pálido, petéquias renais, congestão da mucosa da bexiga e fígado com padrão lobular mais evidente. Um equíno apresentou achatamento das circunvoluções cerebrais (Néspoli et al. 2001). Não há descrições definitivas do que seria AD espontânea em **suínos**. Animais intoxicados de forma **experimental** manifestaram emaciação, icterícia, gastroenterite aguda (Miller & Schoening 1938), gastrite catarral (Schoening 1936), hidrotórax, flacidez do miocárdio, fígado mais firme, pálido, menor e com lobulação mais evidente, edema dos tecidos moles periarticulares e avermelhamento gelatinoso da medula óssea (Miller & Schoening 1938). As citações dos livros-texto pouco acrescentam, entretanto, incluem alterações como ascite (Coyne & Oheme 1994), distinta separação da junção córtico-medular renal (Radeleff 1970), congestão e hemorragias medulares (Coyne & Oheme 1994), erosões das extremidades dos ossos longos (Radeleff 1970) e alterações articulares associadas com defeitos nos cascos de recém-nascidos (Hatch 1992).

4.2.3. Achados microscópicos. Segundo Draize & Beath (1935), em bovinos e ovinos acometidos espontaneamente, ocorreria, com poucas diferenças, os mesmos tipos de lesões já citados em BS. Haveria atrofia e cirrose hepáticas. No baço, a deposição de hemossiderina seria mais acentuada que na BS. Para O'Toole & Raisbeck (1995), entretanto, os achados microscópicos restringem-se à alterações observadas no sistema tegumentar como paraqueratose do estrato médio e hiperplasia epitelial laminar dos cascos e atrofia folicular dos pêlos da cauda em bovinos. Os achados como vacuolização no mesencéfalo, degeneração walleriana na medula espinhal e endoneurite perivascular foram considerados como alterações incidentais e sem significado. O'Toole & Raisbeck (1995) descrevem, em um bezerro que manifestou marcada lesão digital e "falha cardíaca", uma neurite multifocal em muitas porções de nervos autônomos do átrio. Em outro **estudo experimental**, Maag et al. (1960) descreveram, em dois **bovinos**, degeneração neuronal do córtex cerebral e em menor intensidade do cerebelo e pronunciada nefrose tubular em um animal. Na maioria dos **surtos espontâneos** de AD, observados em **equínos**, em geral, não houve morte e nem mesmo a necropsia foi praticada (Witte et al. 1993). Em relação à **intoxicação experimental em equínos** só há os dados microscópicos mencionados por Néspoli et al. (2001) no Brasil; os autores descrevem tumefação e microvacuolização de hepatócitos, leve necrose coagulativa centro-lobular, tumefação e hialinização de miócitos cardíacos e leve atrofia de folículos pilosos (Néspoli et al. 2001). No cérebro evidenciaram-se edema da neuropila, edema de astrócitos,

ativação endotelial, tumefação, lise, cromatólise e necrose de neurônios, principalmente, do córtex, do núcleo caudato, do hipocampo e do bulbo (Néspoli et al., 2001). Em **suínos espontaneamente** intoxicados, as poucas informações descritas incluem lesões nos cascos de leitões recém-nascidos, caracterizadas por "degeneração atrófica" da área distal à banda coronária (Mensink et al. 1990). Suínos intoxicados de **forma experimental**, entretanto, apresentariam áreas de necrose centrolobular hepática, tumefação turva de hepatócitos, tumefação de células tubulares renais, proliferação de tecido conectivo, circundando os espaços-portas e espaço sinusoidal (Miller & Schoening 1938), degeneração gordurosa hepática (Herigstad et al. 1973), hemorragias e necrose do córtex e medula da adrenal, edema de pâncreas e encéfalo, depleção da medula óssea, alterações degenerativas do diafragma e da musculatura esquelética (Herigstad et al. 1973) e atrofia da bainha dos folículos pilosos (Miller & Schoening 1938).

5. INTOXICAÇÃO AGUDA

5.1. Quadro clínico

Segundo alguns autores, a IA seria mais comum em **bovinos e ovinos** (Garner 1967, Olson 1978), ocorrendo também em **suínos e equínos** (Olson 1978). Tal condição seria caracterizada por marcado distúrbio respiratório (Radostits et al. 1994), grave alteração gastrintestinal e circulatória (Yager & Scott 1993, Jones et al. 1997) com mortalidade bastante elevada (Yager & Scott 1993), por colapso respiratório e falha cardíaca (Jones et al. 1997). Um **surto** de intoxicação por Se, caracterizado por evoluções superaguda e aguda, foi descrito em **bezerros** com um quadro de severa depressão, sialorréia e angústia respiratória (Shortridge et al. 1971). Por outro lado, em **estudo experimental** em bovinos, Miller & Willians (1940b) relatam evolução aguda com sintomas de depressão, comportamento estúpido, anorexia, sialorréia, respiração forçada, extremidades frias, agalactia e diarreia. MacDonald et al. (1981) citam um quadro de cansaço, inapetência, incapacidade para levantar-se, 6 horas após aplicação de selenito de sódio via parenteral, seguidos por dispnéia terminal. Por fim, Stöber (1989), em sua revisão, menciona, que bovinos intoxicados movimentam-se constantemente e, de forma repentina, mostram-se estáticos com a cabeça baixa, apresentam febre, taquicardia, pulso débil, mucosas pálidas, dispnéia associada à espuma nas narinas, diarreia, dores abdominais, timpanismo, midríase, prostração e morte por parada respiratória, entre poucas horas a alguns dias. Os dados clínicos referentes aos surtos **espontâneos** em **ovinos** são escassos, entretanto, incluem depressão, taquipnéia (Lambourne & Mason 1969) e dispnéia (Hopper et al., 1985), associada à "exsudação espumosa" pela boca (Lambourne & Mason 1969). Na doença *aguda*, induzida **experimentalmente** nesta espécie, foram descritos sinais clínicos de depressão (Morrow 1968), fraqueza (Glenn et al. 1964), taquicardia, arritmia ventricular (Smyth et al. 1990) mucosas cianóticas (Glenn et al. 1964), taquipnéia (Smyth et al. 1990) dispnéia (Caravaggi et al. 1970), micção freqüente, midríase (Morrow 1968), inabilidade para permanecer em estação (Smyth et al. 1990) prostração e morte por parada respiratória (Morrow 1968). Casos **espontâneos** de IA em **equínos** não são relatados.

No primeiro trabalho **experimental** realizado em equínos, com elevadas doses de selenito de sódio por via oral (Miller & Willians 1940a), relata-se que os animais morreram em torno de um dia após à ingestão, mostrando sinais de depressão, fraqueza, olhos “dilatados” e fixos, anorexia, ranger de dentes, sudorese profusa, pulso fraco, taquicardia, extremidades frias, respiração forçada, odor de alho à expiração, narinas dilatadas, fraqueza, tremores e espasmos musculares associados com aumento de temperatura. Em 1980, Stowe descreveu que **pôneis** pré-tratados com cobre e submetidos a doses elevadas de selenito de sódio, por via oral, manifestam sudorese profusa, diarreia, taquicardia, taquipnéia, leve pirexia, letargia e sinais de cólica de intensidade variável. Em **estudo experimental** realizado no Brasil, animais que desenvolveram a forma aguda da intoxicação apresentaram inquietação, sudorese, depressão, ataxia, tremores musculares, nistagmo, arritmia e sopro cardíaco, dispnéia, angústia respiratória e edema pulmonar. Os sintomas respiratórios ocorreram nos animais que desenvolveram a forma superaguda (dose 1,49mg/kg), já os animais que apresentaram a forma aguda (0,99mg/kg) tiveram sintomas associados aos sistemas cardiovascular e nervoso (Néspoli et al. 2001). Nas descrições do que seria a forma aguda **espontânea** de intoxicação por Se em **suínos**, encontramos sinais clínicos de anorexia, apatia, dispnéia, paresia, paralisia generalizada (Hill et al. 1985, Hornstein et al. 1998), ataxia dos posteriores, andar sobre as pontas dos cascos, dificuldade em se levantar, decúbito esternal, tremores, decúbito lateral em casos extremos, (Radostits et al. 1994) e vômitos esporádicos em alguns casos (Hill et al. 1985). Sivertsen et al. (2003) descreveram IA por Se em leitões em fase de amamentação. Os sintomas observados na intoxicação induzida **experimentalmente** incluem anorexia, apatia (Miller & Willians 1940a), dispnéia (Herigstad et al. 1973), vômitos, diarreia, marcha vacilante e sem vigor (Orstadius 1960), tremores musculares (Miller & Willians 1940a), opistótono, coma e morte em algumas horas (Herigstad et al. 1973).

5.2. Achados de necropsia

Os achados de necropsia, referentes à IA **espontânea** em **bovinos**, incluem congestão e edema no local de aplicação parenteral (MacDonald et al. 1981), hemorragias no epicárdio e miocárdio pálido-amarelado com estrias avermelhadas (Shortridge et al. 1971). Nos pulmões foram descritos hemorragias (MacDonald et al. 1981), congestão passiva e edema interlobular, congestão do fígado e da porção medular dos rins e hidrotórax (Shortridge et al. 1971). As lesões descritas nos **estudos experimentais** são representadas por hidrotórax, hemorragia generalizada nos linfonodos, hemorragias epicárdicas, hepáticas e esplênicas (Miller & Willians 1940a). Em casos **espontâneos** relatados em **ovinos** foram observados hemorragias subcutâneas (Hopper et al. 1985), congestão passiva dos pulmões (Kyle & Allen 1990), edema pulmonar interlobular (Gabbedy et al. 1969), hidrotórax (Lambourne & Mason 1969), ascite e congestão de todo o trato intestinal (Kyle & Allen 1990). Os achados encontrados nos **estudos experimentais** em ovinos são bastante similares às descrições na intoxicação natural. Não existem dados disponíveis referentes aos achados de

necropsia em **equínos** intoxicados **espontaneamente**, por outro lado, em **estudos experimentais**, observaram-se múltiplas hemorragias subcutâneas, pulmões excessivamente expandidos e marcados pelo contorno das costelas, hemorragias no epicárdio, endocárdio, pulmões, pleura e baço, gastrite hemorrágica, fígado com aspecto marmoreado, rins friáveis e hemorrágicos e cistite ulcerativa Miller & Willians (1940a). Em **muares**, nesse mesmo estudo, havia hemorragias na pleura, parede intercostal, epicárdio e endocárdio, congestão pulmonar, fígado marmoreado, áreas de enterite aguda, enterite hemorrágica, rins friáveis, cistite catarral e urina cor-de-café. Segundo Néspoli et al. (2001), os achados de necropsia mais importantes, em **equínos intoxicados experimentalmente**, são representados por edema no local da aplicação do selenito de sódio, leves hemorragias subendocárdicas, áreas mais claras no miocárdio, leve edema pulmonar, fígado com padrão lobular mais evidente, petéquias e equimoses na mucosa da bexiga. Esse autor descreve, ainda, nos animais que desenvolveram quadro superagudo, acentuado edema pulmonar. Nos **suínos** intoxicados **espontaneamente**, os principais achados de necropsia descritos são representados por fígado mais pálido e edema pulmonar interlobular (Hill et al. 1985). O quadro macroscópico induzido **experimentalmente** foi semelhante ao espontâneo (Herigstad et al. 1973). Outras alterações incluem vasos do tecido subcutâneo ingurgitados, mucosa fúndica do estômago avermelhada, mesentério com hemorragias, linfonodos mesentéricos pretos, rins com poucas hemorragias na córtex, coração com discretas hemorragias nas serosas (Herigstad et al. 1973), leve pericardite (Miller & Willians 1940a) e vesícula biliar diminuída de tamanho com bile espessa (Herigstad et al. 1973). Em adição, descreveram-se necrose, edema e hemorragia do pâncreas e hemorragia na pleura visceral (Herigstad et al. 1973); as lesões no pâncreas foram associadas ao Se orgânico (seleniometionina). Orstadius (1960) referiu-se, ainda, ao que chamou de distrofia muscular extensiva, sem caracterizá-la. Herigstad et al., (1973) descreveu também quadros de evolução superaguda com doses únicas 3mg/kg, por via intra-venosa, de selenito de sódio e de seleniometionina, com evoluções de 2 horas e meia e 14 horas, respectivamente. As principais lesões foram edema pulmonar massivo e intersticial, equimoses subendocárdicas e medula renal levemente congesta.

5.3. Achados microscópicos

Nos **bovinos** intoxicados de forma **espontânea** haveria focos de necrose do miocárdio, eventualmente, com moderado número de fibroblastos ativados, congestão pulmonar, associada à marcada exsudação de material fibrinoso para dentro dos alvéolos e colapso alveolar (Shortridge et al. 1971). No fígado foram descritos necrose centrolobular, degeneração hidrópica, vacuolização espumosa e degeneração gordurosa de hepatócitos (Shortridge et al. 1971). Em adição, há lesões sugestivas de edema na parede dos vasos e do espaço de Virchow-Robin no cerebelo, cérebro, mesencéfalo e medula (MacDonald et al. 1981) e degeneração e necrose dos músculos lisos, que circundam as arteríolas dos pulmões e coração (Shortridge et al. 1971). Os poucos achados de necropsia des-

critos em casos **espontâneos ou iatrogênicos** na IA em **ovinos** incluem necrose no local de aplicação (Kyle & Allen 1990), vacuolização de hepatócitos (Hopper et al. 1985) e degeneração dos túbulos contornados (Lambourne & Mason 1969, Hopper et al. 1985) e dos glomérulos renais (Lambourne & Mason 1969). Na IA induzida **experimentalmente**, por outro lado, ocorre, no coração, início de degeneração de Zenker e edema interfibrilar (Morrow 1968), severa e difusa alteração degenerativa das miofibras, caracterizada por tumefação, profuso edema intercelular, perda das estriações com múltiplos focos de aspecto granuloso, lise do sarcoplasma, hemorragia, degeneração hidrópica (Smyth et al. 1990) tumefação turva, degeneração gordurosa dos hepatócitos (Caravaggi et al. 1970), degeneração e necrose dos túbulos contornados renais (Smyth et al. 1990, Morrow 1968), necrose do tecido linfóide, degeneração das miofibras dos músculos esqueléticos e diafragma (Smyth et al. 1990) hiperemia do encéfalo, moderado edema subpial, hemorragia no cerebelo posterior e edema no espaço de *Virchow-Robin* (Morrow 1968). Adicionalmente, Smyth et al. (1990), através de um trabalho de histoquímica, comparam alterações morfológicas com a detecção de Se no tecido. Segundo esse autor, existe grande deposição do elemento nas áreas central e intermediária dos lóbulos hepáticos, nos túbulos contornados proximais e ao redor dos vasos. As fibras musculares do miocárdio coram-se fracamente, em contrapartida há considerável “reação” nas fibras de Purkinje. **Experimentalmente**, Néspoli et al. (2001) verificaram, em equínos, tumefação de hepatócitos (aguda), marcado edema alveolar e intersticial (superaguda), leve a moderada congestão pulmonar, congestão renal e necrose de folículos linfóides do baço. De acordo com Hill et al. (1985), **suínos** que sofreram IA **espontânea**, apresentam lesões caracterizadas por edema, degeneração do miocárdio e tumefação de hepatócitos, associada com estreitamento dos vasos e picnose dos núcleos das células endoteliais e de Kupffer. As lesões observadas no exame microscópico de suínos intoxicados **experimentalmente**, incluem áreas de necrose centrolobulares, degeneração gordurosa nos hepatócitos, degeneração hialina e necrose fibrinóide de arteríolas em vários órgãos, depleção da medula óssea, necrose do tecido linfóide, degeneração das miofibras dos músculos esqueléticos e diafragma (Herigstad et al. 1973).

6. POLIOMIELOMALÁCIA SIMÉTRICA FOCAL DOS SUÍNOS

6.1. Quadro clínico

Os casos **espontâneos** de PMMSFS caracterizam-se, principalmente, por ataxia (Casteel et al. 1985), paresia (Wilson et al. 1982, Casteignau et al. 2006), paralisia (Davidson-York et al. 1999) e tetraplegia flácida (Casteel et al. 1982). Outros sintomas descritos incluem fasciculações musculares (Hill et al. 1985), membros rígidos, andar nas pontas dos dígitos, letargia, fraqueza dos quatro membros (Stowe et al. 1992), prostração (Casteignau et al. 2006), postura de cão sentado (Penrith & Robinson 1996, Casteignau et al. 2006) com rápida progressão para decúbito lateral e morte, em alguns casos. Foram observados, também, resposta negativa para o reflexo

interdigital (Hill et al. 1985), ou mesmo, a ausência completa de reflexo nos quatro membros, erosão e necrose nas bordas coronárias dos cascos, alopecia generalizada (Casteignau et al. 2006), além de vômitos, anorexia, depressão, dispnéia. (Penrith & Robinson 1996, Davidson-York et al. 1999) e diarreia (Casteignau et al. 2006). Com relação aos **estudos experimentais** que fazem referência aos sintomas de PMMSFS observamos que, já em 1938, Miller & Schoening se referiam a um suíno intoxicado experimentalmente que se mostrou progressivamente fraco com incapacidade para se levantar e outro com dificuldade em controlar as patas traseiras. Miller & Willians, em 1940a, depararam-se também com mais um provável caso de PMMSFS sem, contudo, atinar para o quadro neuropatológico. Tais autores observaram, paralelamente a um quadro digestivo, sinais clínicos de tremores musculares e incapacidade de mover as pernas. Novamente, sem que fosse dada importância ao fato, Herigstad et al. descreveram, em 1973, sinais clínicos de ataxia, pressão da cabeça, sinais convulsivos com opistótono e, em um dos animais, paralisia dos membros posteriores, como resultado da intoxicação experimental por selenito de sódio e selenometionina em suínos. Conforme foi salientado na abordagem aos aspectos históricos da toxicose do Se, tais quadros neurológicos não receberam a devida atenção e, só em 1982 a condição foi melhor estabelecida (Wilson et al. 1982). Assim, os sinais clínicos observados experimentalmente incluem ataxia (Herigstad et al. 1973), incapacidade para permanecer em estação, fraqueza (Mahan & Moxon 1984), dificuldade de movimentar-se, posição de cão sentado (Wilson et al. 1983), paralisia de posteriores (Baker et al., 1989), tetraplegia (Harrison et al. 1983), pressão da cabeça contra obstáculos, convulsões e opistótono (Herigstad et al. 1973). Sinais de coronite (Hornstein et al. 1998) e sintomas como claudicação (Harrison et al. 1983, Hatch 1992), laminite com hiperemia (Wilson et al. 1988) e tumefações dos bordos coronários (Harrison et al. 1983), formação anormal (Mahan & Moxon 1984), rachaduras (Harrison et al. 1983) e desprendimento dos cascos (Wilson et al. 1983), assim como alopecia (Herigstad et al. 1973) e formação de crostas escuras no canto dos olhos (Wilson et al. 1983) por lacrimejamento excessivo (Harrison et al. 1983), podem acompanhar este quadro de manifestação nervosa. Outros sintomas citados paralelamente aos sintomas nervosos são diminuição de apetite, perda de peso (Herigstad et al. 1973), fraqueza, vômitos (Wilson et al. 1988), diarreia transitória, letargia, febre, insuficiência respiratória com taquipnéia e dispnéia, coma e morte (Herigstad et al. 1973). No Brasil (Peixoto 1996) evidenciaram, em leitões experimentalmente intoxicados, quadros de evolução aguda e superaguda, caracterizados por apatia, diminuição do apetite, dispnéia, vômito, tremores musculares, ataxia dos membros posteriores, com progressão para os anteriores, culminando o quadro com tetraplegia.

6.2. Achados de necropsia

Os casos **espontâneos** de PMMSFS, segundo Stowe et al. (1992), não revelariam achados macroscópicos significativos. Wilson et al. (1982) relataram um surto de PMMSF em suínos

no qual foi descrita depressão bilateral simétrica da substância cinzenta nos cornos ventrais das intumescências cervical (IC) e lombar (IL). Harrison et al. (1983) mencionaram, tanto em casos **experimentais** como em casos **espontâneos**, áreas de malácia com a mesma distribuição, traduzidas por focos levemente amarelados, com um tom amarronzado, ou como áreas deprimidas mais escuras. Em 1985, Casteel et al. descreveram lesões com as mesmas características, porém, as lesões teriam sido mais acentuadas na IL. Mais recentemente, Penrith & Robinson (1996) relataram um surto PMMSFS, cujos animais teriam apresentado uma maior severidade das lesões na IL. Adicionalmente, Penrith & Robinson (1996) descreveram, nos casos agudos, ascite e hidropericárdio, com o coração apresentando uma aparência pálida, mosqueada; nos casos crônicos, haveria apenas lesões de pele, caracterizadas por alopecia e crostas; úlceras, focos de necrose cutânea e necrose envolvendo a banda coronária dos cascos (Casteignau et al. 2006). **Estudos experimentais** foram conduzidos e quadros clínicos de PMMSFS foram reproduzidos. Algumas vezes, porém, os resultados foram inconclusivos e em alguns trabalhos nem mesmo o exame do sistema nervoso central (SNC) foi realizado (Orstadius 1960, Herigstad et al. 1973). Outros relatos, ainda, não mencionaram lesões macroscópicas nesta localização, a despeito da observação de sinais clínicos (Wilson et al. 1983, Mahan & Moxon 1984) e alterações histológicas pertinentes à referida condição (Wilson et al. 1983). Assim, nos **casos experimentais**, os achados de necropsia relativos ao SNC são escassos e alguns autores são um tanto subjetivos. Baker et al. (1989) descreveram “evidências de PMM, usualmente acompanhada de polioencefalomalácia (PEM)”, mas sem maiores detalhes; da mesma forma, Hartley et al. (1984) mencionam que “lesões mais constantes e características foram observadas nas IC e IL”. De forma mais descritiva, Wilson et al. (1983) relataram, paralelamente a lesões de AD, lesões na medula espinhal representadas por áreas focais bilaterais vermelhas e de consistência gelatinosa. Lesões do sistema tegumentar foram relatadas paralelamente à PMMSFS, tanto em casos naturais (Casteel, et al. 1985, Penrith & Robinson 1996), quanto em casos experimentais (Harrison et al. 1983, Wilson et al. 1983, Baker et al. 1989). Outros achados de necropsia descritos incluem ainda extensiva distrofia muscular (Orstadius 1960), hidrotórax e hidropericárdio (Wilson et al. 1983). Herigstad et al. (1973) reproduziram quadros experimentais de evolução superaguda aguda e subaguda. Verificaram-se, além dos achados já citados em IA, grandes áreas de superfície rugosa, mais claras, elevadas sob a cápsula do fígado (abrangendo aproximadamente 50% do órgão ou restrita a algumas áreas), marcado edema pulmonar, áreas marrom-amareladas no “H” medular e edema sob a aracnóide das intumescências cervical e lombar. Lesões hepática e medular semelhantes foram observadas na intoxicação experimental em suínos no Brasil (Peixoto 1996).

6.3. Achados microscópicos

As alterações microscópicas descritas, tanto nos casos **espontâneos** (Wilson et al. 1983, Harrison et al. 1983, Casteel et al. 1986, Stowe et al. 1992, Penrith & Robinson 1996) quan-

to nos casos **experimentais** (Herigstad et al. 1973, Wilson et al. 1983, Harrison et al. 1983, Casteel et al. 1985, Hartley et al. 1984, Wilson et al. 1988, Baker et al. 1989, Hornstein et al. 1998, Davidson-York et al. 1999, Casteignau et al. 2006), caracterizaram-se, principalmente, por edema e necrose da substância cinzenta dos cornos ventrais da medula espinhal, com predileção para as regiões das intumescências cervical (IC) e lombar (IL). Alguns autores fazem referência, ainda, a uma maior severidade das lesões na IL (Harrison et al. 1983; Penrith & Robinson 1996). Nos casos **naturais**, a referida polio-mielomalácia bilateral simétrica e segmentar seria marcada por perda neuronal, proliferação de células da glia, cromatólise neuronal que muitas vezes ocorreria adjacente a neurônios normais, microcavitação (Wilson et al. 1983, Stowe et al. 1992, Peixoto 1996, Penrith & Robinson 1996), hiperplasia endotelial, acidofilia neuronal, infiltração eosinofílica (Wilson et al. 1983; Stowe et al. 1992), vacuolização e desmielinização difusa circundando a substância branca do corno ventral do H medular (Stowe et al. 1992). Segundo Harrison et al. (1983), tais focos seriam lineados por microcistos, haveria lesões menores nas zonas cinzentas intermédio-laterais e, ao contrário do descrito por outros autores, em geral, não haveria resposta vascular, porém poucos animais teriam apresentado uma leve à moderada vascularização e moderada gliose, sendo esta mais proeminente em animais que sobreviveram por mais tempo. Mais recentemente, Penrith & Robinson (1996), ao relatarem um surto no qual observaram quadros de evolução aguda e crônica, descreveram redução dos neurônios motores, com cromatólise e necrose nos remanescentes, enquanto neurônios em volta da lesão pareciam normais, foco de malácia severamente edematoso com microcavitação e necrose da neuropila, grande número de “gitter cells” contendo material PAS positivo, edema endotelial, hemorragia perivascular, degeneração fibrinóide da parede dos vasos, manguitos perivasculares (linfócitos e monócitos), alguns vasos envolvidos por material eosinofílico fibrilar amorfo e edema na substância branca adjacente. Adicionalmente, lesões neurológicas incluiriam malácia com hemorragia multifocal e angiogênese proeminente nos núcleos trigeminiais, edema perivascular ocasional e perineuronal no cérebro e degeneração walleriana dos nervos isquiáticos. Os casos crônicos observados por estes autores apresentariam malácia mais pronunciada somente na IL e presença de “gitter cells” mais marcada que nos casos agudos. Penrith & Robinson (1996) e Wilson et al. (1983) descreveram lesões de malácia nos núcleos da ponte em 50% dos casos agudos. Posteriormente, Casteignau et al. (2006) também observaram polio-encefalomalácia simétrica bilateral e gliose na ponte e na medula oblonga. Informações com relação a lesões que teriam ocorrido em outros sistemas, ou órgãos, são escassas, mas incluem alterações importantes descritas como necrose multifocal hepática (Casteel et al. 1985), degeneração e necrose miocárdica (Penrith & Robinson 1996) com ocasional infiltrado mononuclear nos casos agudos e, nos casos mais crônicos, hipertrofia difusa, atrofia e desorganização de fibras com fibrose intersticial focal a focalmente extensiva e cicatricial ocasional. Lesões de músculo

esquelético incluíam degeneração (Casteignau et al. 2006), hipercontração, necrose hialina e mineralização (Penrith & Robinson 1996). Stowe et al. (1992) descreveram, ainda, como lesões comuns aos músculos estriado esquelético e cardíaco, tumefação difusa, perda da estriação, hialinização, hiperplasia de sarcolema e desintegração de miofibrilas. As lesões dos animais intoxicados **experimentalmente** foram representadas por edema e necrose na camada granular do cerebelo e da substância cinzenta da medula espinhal (Herigstad et al. 1973), no corno ventral das IC e IL (Harrison et al. 1983), *status sponjosus* e provável início de necrose laminar do córtex cerebral dos animais intoxicados (Herigstad et al. 1973), bem como, malácia segmentar da medula espinhal, com predileção para substância cinzenta das IC e IL (Wilson et al. 1983, Hartley et al. 1984, Casteel et al. 1985, Wilson et al. 1988, Baker et al. 1989). Peixoto (1996) observou edema de astrócitos (Alzheimer tipo 2) e da neuropila, necrose coagulativa e lise neuronal, sobretudo nos cornos ventrais do "H" medular das IL e IC da medula espinhal. Alterações de mesma natureza, porém mais leves (ativação endotelial, tumefação de astrócitos, astrocitose, necrose neuronal e neuronofagia), também foram observadas no córtex frontal e parietal, cerebelo, mesencéfalo, ponte, medula oblonga, núcleo caudato, tálamo e hipocampo. Adicionalmente, havia no fígado, leve a moderada fibrose com degeneração e necrose de hepatócitos, presença de megalócitos e nódulos de regeneração, restritas a algumas porções (Peixoto 1996). Lesões envolvendo outros órgãos incluíam necrose do miocárdio, tumefação e degeneração vacuolar de hepatócitos com fibrose portal "inconsistente" (Baker et al. 1989). Herigstad et al. (1973) classificaram três grupos de acordo com a evolução, onde os animais com um quadro de evolução aguda apresentariam no fígado o que foi chamado "metamorfose gordurosa" de lóbulos hepáticos inteiros e vários graus de necrose centro-lobular. Nos animais com evolução subaguda esses autores se referem a hepatócitos regenerados e degenerados, perda da arquitetura sinusoidal, células inflamatórias linfocíticas e plasmáticas nos espaços-porta, células de Kupffer acumuladas ou mais proeminentes nas áreas centro-lobulares, hepatócitos maiores na periferia dos lóbulos, figuras mitóticas e hepatócitos multinucleados. Nos casos superagudos não foram descritas lesões no fígado. O pulmão apresentaria edema extensivo nos alvéolos e septos interlobulares, no coração haveria hemorragias endocárdicas e no pâncreas haveria necrose e edema. Nos experimentos realizados no Brasil (Peixoto 1996), também foram evidenciadas leve a moderada fibrose com degeneração e necrose de hepatócitos, presença de megalócitos e nódulos de regeneração em algumas áreas do fígado.

III. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Segundo Radostits et al. (1994), a razão entre a dose tóxica (Dt) e a dose terapêutica (Dte) seria de 50-100/1. No entanto, ao calcularmos a razão da máxima dose diária permitida (0,3ppm) (Stowe et al. 1992) e a menor concentração considerada tóxica (5,0ppm) (Mahan & Moxon 1983, Radostits et al.

1994, Stashak 1994), encontramos uma razão aproximadamente igual a 17/1, logo, muito menor.

Com referência aos casos de intoxicação iatrogênica encontrados na literatura, observamos concentrações que variaram de 6,2-54,48ppm de Se na alimentação de suínos (Wilson et al. 1982, Harrison et al. 1983, Wilson et al. 1983, Casteel et al. 1985, Mensink et al. 1990, Stowe et al. 1992, Penrith & Robinson 1996), de 0,5-2,0mg/kg de selenito de sódio para bezerros (Shortridge et al. 1971, MacDonald et al. 1981) e 1,3-10mg de Se para cordeiros (Morrow 1968, Gabbedy & Dickson 1969, Anderson et al. 1985, Hopper et al. 1985). Caravaggi & Clark (1969) reproduziram mortes em cordeiros com a dose única de 5mg de selenito de sódio injetável, indicada na profilaxia da doença do músculo branco.

Alguns autores acreditam que o edema resultante de lesões vasculares pode estar implicado na gênese da PMMSFS (Penrith & Robinson 1996). Peixoto & França (2006) são da opinião que as lesões poderiam ser mais acentuadas nas intumescências cervical e lombar em função de particularidades anátomo-histológicas, dessas áreas - próprias da espécie suína - e que seria mais provável que a **compressão** exercida pelos astrócitos, talvez, associada a sua **incapacidade de nutrir** adequadamente os neurônios - devidas à **tumefação astrocitária** - seriam responsáveis pela necrose coagulativa. Nesse sentido, estudos morfométricos, imunohistológicos e ultramicroscópicos poderiam comprovar ou refutar essa hipótese.

A concomitância de quadros clínico-patológicos na intoxicação por selênio foi descrita por vários autores. Lesões de PMMSFS associadas a alterações cutâneas (AD) foram verificadas natural (Penrith & Robinson 1996) e experimentalmente (Miller & Shoening 1938, Wilson et al. 1983). O mesmo ocorreu em casos experimentais em equinos, nos quais relatam-se sinais relativos aos sistemas cardíaco e nervoso em animais com lesões crônicas do integumento, idênticas às descritas na AD (Néspoli et al. 2001). Por outro lado, embora esses autores tenham conseguido reproduzir cegueira pela inoculação de selenito de sódio em um equino, outros sinais atribuídos à BS não foram observados. Esse fato, porém, é compreensível, já que O'Toole et al. (1996) demonstraram que a BS é uma enfermidade caracterizada, sobretudo, por sintomas de caráter nervoso que foram a ela atribuídos, mas que, na realidade, constituíam manifestações de diversas outras enfermidades, que, à época, foram diagnosticadas como BS, na falta de um diagnóstico mais preciso. Um exame mais acurado de muitas das descrições macro e microscópicas relativas à BS e AD indica claramente que parte delas constituía apenas lesões incidentais (como teleangiectasia), fenômenos pós-mortais ou alterações relativas a outras enfermidades (cristais de oxalato no rim devido à intoxicação por oxalatos), erroneamente interpretadas como intoxicação por Se. É importante ressaltar que a interpretação incorreta de achados incidentais e autolíticos, pode induzir a diagnóstico equivocado, desta, como de qualquer outra doença.

Provavelmente, a predominância de achados clínico-patológicos, de um ou de outro tipo, depende da quantidade de Se ingerido, do tempo de ingestão e da espécie afetada.

IV. REFERÊNCIAS

- Andrews E.D., Hartley W.J. & Grant A.B. 1968. Selenium-responsive disease of animals in New Zealand. *N. Z. Vet. J.* 16:3-17.
- Baker D.C., James L.F., Hartley W.J., Panter K.E., Maynard H.F. & Pfister J. 1989. Toxicosis in pigs fed selenium-accumulating *Astragalus* plant species or sodium selenate. *Am. J. Vet. Res.* 50(8):1396-1399.
- Beath O.A., Eppson H.F. & Gilbert C.S. 1935. Selenium and other toxic minerals in soils and vegetation. *Wyo. Agric. Expt. Sta Bull.* 206:1-55.
- Beath O.A., Gilbert C.S. & Eppson H.F. 1939. The use of indicator plants in locating seleniferous areas in western United States. I. General. *Am. J. Bot.* 26:257-269.
- Buck W.B. & Ewan R.C. 1973. Toxicology and adverse effects of mineral imbalance. *Clin. Toxicol.* 6(3):459-485.
- Burk R.F. 1983. Biological activity of selenium. *Ann. Vet. Nutr.* 3:53-70.
- Caravaggi C. & Clark F.L. 1969. Mortality in lambs following intramuscular injection of sodium selenite. *Aust. Vet. J.*, 45(8):383.
- Caravaggi C., Clark F.L. & Jackson A.R.B. 1970. Acute selenium toxicity in lambs following intramuscular injection of sodium selenite. *Res.Vet. Sci.* 11:146-149.
- Casteel S.W., Osweiler G.D., Cook W.O., Daniels G. & Kadlec R. 1985. Selenium toxicosis in swine. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 186(10):1084-1085.
- Casteignau A., Fontan A., Morillo A., Oliveros J.A. & Segalés J. 2006. Clinical, pathological and toxicological findings of a iatrogenic selenium toxicosis case in feeder pigs. *J. Vet. Med.* 53:323-326.
- Coyne C.P. & Oehme F.W. 1994. Toxinas de ocorrência natural, p.1639-1654. In: Smith B.P. (ed.) *Tratado de Medicina Interna de Grandes Animais*. 1ª ed. Editora Manole, São Paulo.
- Crinion R.A.P. & O'Connor J.P. 1978. Selenium intoxication in horses. *Irish Vet. J.* 32:81-86.
- Davidson-York D., Galey F.D., Blanchard P. & Gardner I.A. 1999. Selenium elimination in pigs after an outbreak of selenium toxicosis. *J. Vet. Diagn. Invest.* 11 (4):352-357.
- Draize J.H. & Beath O.A. 1935. Observation on the pathology of blind staggers and alkali disease. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 39:753-763.
- Franke K.W., Rice T.D., Johnson A.G. & Schoening H.W. 1934. Report on a preliminary field survey of the so-called "alkali disease" of livestock. *Circular 320*, U.S. Dept Agric., p.1-10.
- Franke K.W. & Moxon A.L. 1936. A comparison of the minimum fatal doses of selenium, tellurium, arsenic and vanadium. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 58:454.
- Franke K.W. & Moxon A.L. 1937. The toxicity of orally ingested arsenic, selenium, tellurium, vanadium and molybdenum. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 61(1):89-102.
- Franke K.W. & Painter E.P. 1935. Selenium in proteins from toxic foodstuffs. IV. The effect of feeding toxic proteins, toxic protein hydrolysates, and toxic protein hydrolysates from which the selenium has been removed. *J. Nutr.* 10:599.
- Gabbedy B.V. 1970. Toxicity in sheep associated with the prophylactic use of selenium. *Aust. Vet. J.* 46:223-226.
- Gabbedy B.V. & Dickson M.R.C.V.S. 1969. Acute selenium poisoning in lambs. *Aust. Vet. J.* 45:470-472.
- Garner R.J. 1967. Substancias mineralies o inorgánicas, p.121-126. In: Garner R.J. & Papworth D.S (ed.) *Garner's Veterinary Toxicology*. 3rd ed., Baillière, Tindall & Cassel, London.
- Glenn M.W., Jensen R. & Griner L.A. 1964. Sodium selenate toxicosis: the effects of extended oral administration of sodium selenate on mortality, clinical signs, fertility, and early embryonic development in sheep. *Am. J. Vet. Res.* 25(108):1479-1484.
- Harrison L.H., Colvin B.M., Stuart B.P., Sangster L.T., Gorgacz E.J. & Gosser H.S. 1983. Paralysis in swine due to focal symmetrical poliomalacia: possible selenium toxicosis. *Vet. Pathol.* 20(3):265-273.
- Hartley W.J., James L.F., Broquist J. & Panter K.E. 1984. Pathology of experimental Locoweed and selenium poisoning in pigs. *Plant Toxicology. Proceedings of the. Australia - U.S.A. Poisonous Plants Symposium*, Brisbane, p.141-149.
- Hatch R.C. 1992. Toxicologia veterinária, p.816-853. In: Booth N.H. & McDonald L.E. (ed.), *Farmacologia e Terapêutica Aplicada em Veterinária*. (6ª ed.). Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- Herigstad R.R., Whitehair C.K. & Olson O.E. 1973. Inorganic and organic selenium toxicosis in young swine, comparison of pathologic changes with those in swine with vitamin E - selenium deficiency. *Am. J. Vet. Res.* 34(10):1227-1238.
- Hill J., Allison F. & Halpin D. 1985. An episode of acute selenium toxicity in a commercial piggery. *Aust. Vet. J.* 62(6):207-209.
- Hoffman J.L. 1977. Selenite toxicity, depletion of liver S-adenosylmethionine, and inactivation of methionine adenosyl-transferase. *Arch. Biochem. Biophys.* 179:136-140.
- Hopper S.A., Greig A. & McMurray D.H. 1985. Selenium poisoning in lambs. *Vet. Rec.* 116:569-571.
- Hornstein O., Czondor J. & Rang H. 1998. Selenium intoxication in postweaning piglets. *Tierärztl. Umschau* 53(9):547.
- James L.F., Hartley W.F., Panter K.E., Stegelmeier B.L., Gould D. & Mayland H.F. 1994. Selenium poisoning in cattle. p.416-420. In: Colegate S. M. & Dorling P.R. (ed.), *Plant Associated Toxins: Agricultural, phytochemical and ecological aspects*. CAB International, Wallingford, UK.
- Japha A. 1842. *Experimental nonnulla de vi selenii in organismum animalen*. Dissertation, Halle. (Cit. Moxon & Rhian 1943)
- Jones T.C., Hunt R.D. & King N.W. 1997. Moléstias decorrentes de substâncias tóxicas e venenosas estranhas, p.740-742. In: Jones T.C., Hunt R.D. & King N.W. (ed.), *Patologia Veterinária*. 6ª ed., Manole, São Paulo. 1415p.
- Keeler R.F., Kampen K.V. & James L.F. 1978. Effects of Poisonous Plants on Livestock. 1st ed. Academic Press, London, p.121-133.
- Knott S.G. & McCray W.R. 1959. Two naturally occurring outbreaks of selenosis in Queensland. *Aust. Vet. J.* 35:161-165.
- Kyle W.M. & Allen W.M. 1990. Accidental selenium poisoning of a flock of sheep. *Vet. Rec.* 126(24):601.
- Lakes R. & Krebs H. 1935. Die verschiedene Angriffsart von Tellurit, Selenit, Arsenit und anderen Giften auf die Dehydriadas- und Oxydaseatmung des Muskelgewebes. *Fermentforsch.* 14:430. (Cit. Moxon & Rhian 1943)
- Lambourne D.A. & Mason R.W. 1969. Mortality in lambs following overdosing with sodium selenite. *Aust. Vet. J.* 45(4):208.
- Maag D.D., Orsborn J.S. & Clopton J.R. 1960. The effect of sodium selenite on cattle. *Am. J. Vet. Res.* 21(85):1049-1053.
- Mahan D.C. & Moxon A.L. 1984. Effect of inorganic selenium supplementation on selenosis in postweaning swine. *J. Anim. Sci.* 58(5):1216-1221.
- Maylin G.A., Rubin D.S. & Lein D.H. 1980. Selenium and vitamin E in horses. *Cornell Vet.* 70(3):272-289.
- McDonald D.W., Christian R.G., Strauszand K.I. & Roff J. 1981. Acute selenium toxicity in neonatal calves. *Can. Vet. J.* 22:279-281.
- McLaughlin J.G. & Cullen J. 1986. Clinical cases of chronic selenosis in horses. *Irish Vet. J.* 40:136-138.
- Mensink C.G., Koeman J.P., Veling J. & Gruys E. 1990. Hemorrhagic claw lesions in newborn piglets due to selenium toxicosis during pregnancy. *Vet. Rec.* 126:620-622.
- Miller W.T. & Schoening H.W. 1938. Toxicity of selenium fed to swine in the form of sodium selenite. *J. Agric. Res.* 56(11):831-842.
- Miller W.T. & Willians K.T. 1940a. Minimum lethal dose of selenium, as sodium selenite, for horses, mules, cattle and swine. *J. Agric. Res.* 60(3):163-173.
- Miller W.T. & Willians K.T. 1940b. Effect of feeding repeated small doses of selenium as sodium selenite to equines. *J. Agric. Res.* 61(5):353-368.
- Morrow D.A. 1968. Acute selenite toxicosis in lambs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 152(11):1625-1629.
- Moxon A.L., Anderson H.D. & Painter E.P. 1938. The toxicity of some organic selenium compounds. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 63:357-368.

- Moxon A.L. & Rhian M. 1943. Selenium poisoning. *Physiol. Reviews* 23(4):305-337.
- Nebbia C., Soffietti M.G., Zittlan E. & Fink-Gremmels J. 1991. Pathogenesis of sodium selenite and dimethylselenide acute toxicosis in pigs: cardiovascular changes. *Res. Vet. Sci.* 50:269-272.
- Néspoli P.B., Duarte M.D., Bezerra P.S., Döbereiner J. & Peixoto P.V. 2001. Aspectos clínico-patológicos da intoxicação experimental por selenito de sódio em equinos. *Pesq. Vet. Bras.* 21(3):109-116.
- Orstadius K. 1960. Toxicity of a single subcutaneous dose of sodium selenite in pigs. *Nature* 188:1117.
- O'Sullivan B.M. & Blakemore W.F. 1978. Acute nicotinamide deficiency in pigs. *Vet. Rec.* 103:543-544.
- O'Toole D. & Raisbeck M.F. 1995. Pathology of experimentally induced chronic selenosis (alkali disease) in yearling cattle. *J. Vet. Diagn. Invest.* 7:364-373.
- O'Toole D., Raibeck M., Case J.C. & Whitson T.D. 1996. Selenium-induced "Blind Staggers" and related myths. A commentary on the extend of historical livestock losses attributed to selenosis on western US Rangelands. *Vet. Pathol.* 33:104-116.
- Peixoto P.V. 1996. Dados não-publicados (Inst. Zootecnia, Depto Nutrição Animal e Pastagem, Univ. Federal Rural Rio de Janeiro).
- Peixoto P.V. & França T.N. 2006. Dados não-publicados (Inst. Zootecnia, Depto Nutrição Animal e Pastagem, Univ. Federal Rural Rio de Janeiro).
- Penrith M.L. & Robinson J.T.R. 1996. Selenium toxicosis with focal symmetrical poliomyelomalacia in postweaning pigs in South Africa. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 63(2):171-179.
- Radeleff R.D. 1970. *Veterinary Toxicology*. 2nd ed. Lea and Febiger, Philadelphia. 352p.
- Radostits O.M., Blood D.C. & Gay C.C. 1994. Diseases caused by inorganic poisons, p.1484-1486. In: Idem (ed.), *Veterinary Medicine: A textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses*. 8th ed. Saunders, London.
- Rosenfeld I. & Beath O.A. 1946. The influence of protein diets on selenium poisoning. II. The chemical changes in tissues following selenium administration. *Am. J. Vet. Res.* 7(22):57-61.
- Rotruck J.T. Pope A.L., Ganther J.E., Hafeman D.G. & Hockstra W.G. 1973. Selenium: Biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 179:588-590.
- Sanford S.E. 1990. Selenium toxicosis causing focal symmetrical poliomyelomalacia in pigs. *Can. Vet. J.* 31:393-394.
- Schoening H.W. 1936. Production of so-called alkali disease in hogs by feeding corn grown in affected area. *North Am. Vet.* 17(9):22-28.
- Shortridge E.H., O'Hara P.J. & Marshall P.M. 1971. Acute selenium poisoning in cattle. *N. Z. Vet. J.* 19:47-50.
- Schultz L.C.L. & Behrens H. 1958. Schocksyndrom und seine pathogenetische Bedeutung bei Poliomyelomalazie und anderen Erkrankungen das Schweines. *Zentralbl Veterinärmed.* 5:977-1008. (Cit. Wilson et al. 1982)
- Schwarz K. & Foltz C.M. 1957. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *J. Am. Chem. Society* 79:3292-3293. (Cit. Maylin et al. 1980)
- Sivertsen T., Jorgensen A., Bernhoft A., Sylliaas G., Juul H.M. & Baustad B. 2003. Acute selenium poisoning from selenium-containing iron supplement in suckling pigs. *Vet. Human Toxicol.* 45(1):31-32.
- Smyth J.B.A., Wang J.H., Barlow R.M., Humphreys D.J., Robins M. & Stodulsk B.J. 1990. Experimental acute selenium intoxication in lambs. *J. Comp. Pathol.* 102:197-209.
- Stashak T.S. 1994. Claudicação, p.562-564. In: Stashak T.S. & Adams O.R. (ed.), *Claudicação em Equinos segundo Adams*. Roca, São Paulo.
- Stöber M. 1989. Intoxicaciones, p.391-394. In: Rosenberger G., Dirksen G., Gründer H.D. & Stöber M. (ed.), *Enfermedades de los Bovinos*. Tomo 2, 1^a ed. Editorial Hemisferio Sur, Montevideo. 577p.
- Stowe H.D. 1980. Effects of copper pretreatment upon the toxicity of selenium in ponies. *Am. J. Vet. Res.* 41(2):1925-1928.
- Stowe H.D., Eavey A.J., Grange R.L., Halstead S. & Yamini D. 1992. Selenium toxicosis in feeder pigs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 201(2):292-295.
- Summers B.A., Cummings J.F. & Lahunta A. 1995. Degenerative Disease of the central nervous system, p. 208-350. In: Summers B.A., Cummings J.F. & Lahunta A. (ed.) *Veterinary Neuropathology*. 1st ed. Mosby, London. 527p.
- Underwood E.J. 1983. *Los Minerales en la Nutrición de Ganado*. 2^a ed. Acribia, Zaragoza, p.173-190.
- Wilber C.W. 1980. Toxicology of selenium: A review. *Clin. Toxicol.* 17(2):171-230.
- Wilson R.M., Scholz R. & Drake T.R. 1982. Porcine focal symmetrical poliomyelomalacia and selenium toxicity: Description of a field outbreak and preliminary observations on experimental reproduction. *Proc. 25th Annu. Meet. Am. Assoc. Vet. Laboratory Diagnosticians*, p.135-150.
- Wilson T.M., Scholz R.W. & Drake T.R. 1983. Selenium toxicity and porcine focal symmetrical poliomyelomalacia: Description of a field outbreak and experimental reproduction. *Can. J. Comp. Med.* 47:412-421.
- Wilson T.M., Cramer P.G., Owen R.L., Knepp, C.R., Palmer I.S., Delahunta A., Rosemberger J.L. & Hammerstedt R.H. 1989. Porcine Focal Symmetrical Poliomyelomalacia: Tests for an interaction between dietary selenium and niacin. *Can. J. Vet. Res.* 53:454-461.
- Wilson T.M., Hammerstedt R.H., Palmer I.S. & Delahunta A. 1988. Porcine focal symmetrical poliomyelomalacia: Experimental reproduction with oral doses of encapsulated sodium selenite. *Can. J. Vet. Res.* 52:83-88.
- Witte S.T., Will L.A., Olsen C.R., Kinker J.A. & Miller-Graber P. 1993. Chronic selenosis in horses fed locally produced alfalfa hay. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 292(3):406-409.
- Wright C.I. 1939. The effect of diselenodiacetic acid on the metabolism of tissue slices. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 66:40. (Cit. Moxon & Rhian 1943)
- Yager J.A. & Scott W.D. 1993. The skin and appendages, p.587-589. In: Jubb K.V.F., Kennedy P.C. & Palmer N.C. (ed.), *Pathology of Domestic Animals*. 4th ed. Academic Press, San Diego. 780p.