

Efeitos teratogênicos de *Prosopis juliflora* em ratos e análise da toxicidade das vagens¹

Marcia A. Medeiros², Franklin Riet-Correa², Francelícia P.M. Dantas², José R.S. Santos² e Rosane M.T. Medeiros^{2*}

ABSTRACT.- Medeiros A.M., Riet-Correa F., Dantas F.P.M., Santos J.R.S. & Medeiros R.M.T. 2014. [Teratogenic effects of *Prosopis juliflora* in rats and analysis of the toxicity of the pods.] Efeitos teratogênicos de *Prosopis juliflora* em ratos e análise da toxicidade das vagens. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 34(11):1089-1093. Hospital Veterinário, CSTR, Universidade Federal de Campina Grande, Campus de Patos, PB 58708-110, Brazil. E-mail: rmtmed@uol.com.br

The objective of this study was to determine the possible teratogenic effects of *Prosopis juliflora*, check if there is a loss in toxicity between pods stored and newly collected and determine whether there are differences in toxicity between the pods collected in different localities. Thirty pregnant female Wistar rats were randomly separated into five groups: a control (G1) and four experimental (G2, G3, G4 and G5), each with six animals. The animals in groups G2 and G3 were fed diets containing 70% of pods of *P. juliflora* newly collected in two different municipalities. The groups G4 and G5 were fed beans prepared with the same origins, but stored for a period of 6 months. The control group received the same diet without pods of *P. juliflora*. In the control group the number of defects per litter (1.16 ± 0.98) was significantly lower than the experimental groups (14.00 ± 2.96 , 6.16 ± 2.22 , 7.66 ± 2.94 and 4.66 ± 1.63 for G2, G3, G4 and G5, respectively) indicating that the plant is teratogenic. No significant differences were observed in the frequency of malformations and number of fetuses born between groups receiving pods from different locations. However, the number of defects in the groups who received the freshly harvested pods was significantly different from the number observed in rats that received the beans after storage, suggesting that the teratogenic effect of the plant decreases during storage. We conclude that the pods of *P. juliflora* are teratogenic for Wistar rats and that the teratogenicity decreases with storage.

INDEX TERMS: Poisonous plants, *Prosopis juliflora*, algaroba, Wistar rats, teratogenesis, plant poisoning.

RESUMO.- Objetivou-se com este estudo determinar os possíveis efeitos teratogênicos de *Prosopis juliflora*, verificar se existe perda da toxicidade entre vagens armazenadas e recém-coletadas e determinar se existe diferença de toxicidade entre as vagens coletadas em diferentes localidades. Trinta ratas prenhes da linhagem Wistar foram separadas, aleatoriamente, em cinco grupos: um controle (G1) e quatro experimentais (G2, G3, G4 e G5). Os animais dos grupos G2 e G3 foram alimentados com ração contendo 70% de vagens de *P. juliflora* recém-coletadas em dois municípios

diferentes. Os grupos G4 e G5 foram alimentados com ração preparada com vagens das mesmas procedências, porém armazenadas por um período de 6 meses. O grupo controle recebeu ração sem vagens de *P. juliflora*. No grupo controle o número de malformações por ninhada ($1,16 \pm 0,98$) foi significativamente menor do que os dos grupos experimentais ($14,00 \pm 2,96$, $6,16 \pm 2,22$, $7,66 \pm 2,94$ e $4,66 \pm 1,63$ para os grupos G2, G3, G4 e G5, respectivamente) indicando que a planta é teratogênica. Não foram observadas diferenças significativas na frequência de malformações e no número de fetos nascidos entre os grupos que receberam vagens de diferentes localidades. No entanto, o número de malformações nos grupos que receberam as vagens recém-colhidas ($65,80 \pm 21,20$ a, $67,59 \pm 18,10$ a), foi significativamente maior que o observado nas ratas que receberam as vagens após o armazenamento ($35,74 \pm 10,10$ b, $21,85 \pm 5,13$ c) sugerindo que o efeito teratogênico da planta diminui durante o armazenamento. Conclui-se que as vagens de *P. juliflora*

¹ Recebido em 10 de outubro de 2014.

Aceito para publicação em 24 de outubro de 2014.

Parte da Dissertação de Mestrado do primeiro autor, no Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Av. Universitária s/n, Bairro Santa Cecília, Patos, PB 58708-110, Brasil.

² Hospital Veterinário, Centro de Saúde e Tecnologia Rural (CSTR), UFCG, Patos, PB 58700-310, Brasil. *Autor para correspondência: rmtmed@uol.com

são teratogênicas para ratas Wistar e que a fetotoxicidade das mesmas diminui com o armazenamento.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Plantas tóxicas, *Prosopis juliflora*, algaroba, ratos Wistar, teratogênese, intoxicação por plantas.

INTRODUÇÃO

Prosopis juliflora (algaroba), uma árvore da família Leguminosae, subfamília Mimosoideae, é uma planta xerófila, originária do Peru (Azevedo 1961), que foi introduzida no Nordeste do Brasil, como forrageira, a partir de 1942. No Brasil, a doença foi descrita em bovinos como “cara torta” no Rio Grande do Norte (Silva et al. 2006), Paraíba e Pernambuco (Dantas & Menezes 1994), e em caprinos na Paraíba (Lima et al. 2004).

A doença foi reproduzida experimentalmente em bovinos que ingeriram rações que continham 50% e 100% da alimentação após um período de seis meses (Figueiredo et al. 1996), enquanto Tabosa et al. (2006) obtiveram a intoxicação após ingestão de dietas com 50% e 75% das vagens durante 45-75 dias e em caprinos com 60-90% de vagens na alimentação por um período de aproximadamente 210 dias (Tabosa et al. 2000a).

Veratrum californicum, *Lupinus* spp., *Conium maculatum*, *Nicotiana glauca*, *Astragalus* spp., *Oxytropis* spp. (Panter et al. 1994) e *Trachymene* (Keeler et al. 1984) causam morte embrionária e malformações em animais domésticos e de laboratório (Gardner et al. 1998, Keeler et al. 1984). As substâncias teratogênicas presentes nessas plantas incluem diversos grupos de alcalóides: esteroidais, quinolizidínicos, piperidínicos ou indolizidínicos (Panter et al. 1998).

No semiárido do Nordeste brasileiro ocorrem malformações ósseas crânio faciais, malformações oculares e artrogripose em ruminantes (Nóbrega Júnior et al. 2005), que provocam perdas econômicas estimadas em 273.120 cabritos e 259.582 cordeiros anualmente (Pessoa et al. 2013). Até agora a única causa identificada dessas malformações é a ingestão de *Mimosa tenuiflora*, que é teratogênica experimentalmente para ratos (Medeiros et al. 2008), caprinos (Pimentel et al. 2007, Dantas et al. 2010) e ovinos (Santos et al. 2012) e também causa morte embrionária em cabras (Dantas et al. 2012). Recentemente foram observadas malformações ósseas, semelhantes às causadas por *M. tenuiflora*, em caprinos e ovinos que durante o acasalamento e primeiros meses de gestação permaneciam em áreas invadidas por *P. juliflora* nos municípios de Itacuruba e Floresta, no estado do Pernambuco. No entanto, em experimentos prévios, a administração de vagens de *P. juliflora* colhidas aproximadamente seis meses antes do experimento, na concentração equivalente a 2,1% do peso corporal durante toda a gestação não causou malformações, sugerindo a possibilidade de que haja uma perda parcial de toxicidade das vagens após a colheita ou que vagens de diferente procedência tenham diferente toxicidade (Riet-Correa et al. 2012).

P. juliflora, contém em sua composição química, alcalóides do núcleo piperidínico (Tabosa et al. 2000a). Alguns alcalóides piperidínicos são teratogênicos, incluído amo-

dendrina, no gênero *Lupinus*, coniina, γ -coniceína e n-metilconiina em *Conium maculatum* e anabasina em *Nicotiana glauca* (Panter et al. 1994). Algumas das malformações produzidas por esses alcalóides, incluindo fenda palatina, artrogripose, escoliose, xifose, lordose, torcicolo, flexão ou hiperextensão dos membros e coluna vertebral e anormalidades secundárias das costelas (Panter et al. 1994) são semelhantes às observadas em caprinos e ovinos ingerindo vagens de *P. juliflora*.

Objetivou-se com este trabalho, desenvolver um modelo experimental em ratas prenhes para determinar os possíveis efeitos teratogênicos da *P. juliflora*, verificar se existe perda da toxicidade em consequência do armazenamento das vagens e determinar se existe diferença de toxicidade entre as vagens coletadas em diferentes localidades.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado no Centro de Criação e Experimentação em Animais de Laboratório do Curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Campina Grande, Campus de Patos, PB. Foram utilizadas 30 ratas Wistar com peso aproximado de 230g e com idade de 12 semanas. As ratas foram separadas, aleatoriamente, em cinco grupos: um controle (G1) e quatro experimentais (G2, G3, G4 e G5), cada um com seis animais. As vagens foram coletadas em dois locais: no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), em Patos, PB e no município de Itacuruba, PE. Após a coleta, metade das vagens de cada local foi armazenada em sacos de nylon a temperatura ambiente por um período de seis meses. Antes de cada experimento, as amostras de vagens foram secas em estufa de ventilação a 55°C por dois dias e imediatamente trituradas no moinho. As rações dos grupos experimentais foram preparadas, em forma de pellets, com 70% de vagens de *P. juliflora*, 15% de ração comercial LABINA® e 15% de amido de milho em água morna e misturados de forma artesanal, colocando-se essa mistura em uma seringa de 20 ml sem a parte superior do corpo onde se insere o bico e posteriormente os pellets foram secos à temperatura ambiente. A ração do grupo controle foi preparada com 85% de ração comercial e 15% de amido de milho. Os animais dos grupos experimentais G2 e G3 foram alimentados com ração contendo 70% de vagens de *Prosopis juliflora* recém-coletadas nos municípios de Itacuruba e Patos, respectivamente. O grupo controle foi alimentado com ração, preparada da mesma forma, sem vagens de *P. juliflora*. As ratas dos grupos G4 e G5 foram alimentadas com ração preparada com as vagens provenientes dos municípios de Itacuruba e Patos, respectivamente, após 6 meses de armazenamento.

Os ratos foram mantidos em caixas plásticas com 40 x 50 x 20 cm, em ambiente com temperatura controlada (22-26°C) e com ciclo de luz de 12 horas de claro e 12 horas de escuro. Para acasalamento foram colocadas duas fêmeas para um macho em cada caixa, e estes permaneciam juntos por um período de 12 horas (das 18:00 às 6:00h), na manhã seguinte os machos eram retirados da caixa e realizado o lavado vaginal nas fêmeas à procura de indícios de acasalamento. O lavado vaginal foi realizado pela introdução vaginal de uma solução de NaCl a 0,9% utilizando-se uma pipeta de Pasteur e posterior observação microscópica. A presença de espermatozoides no lavado vaginal foi considerada como o 1º dia de prenhez, sendo estas mantidas em caixas individuais até o 21º dia. Do 1º ao 5º dia de prenhez (período de implantação) os animais ingeriram ração comercial LABINA® sem a planta, para não interferir na implantação embrionária. As rações experimentais foram fornecidas no período de organogênese, que em ratos inicia-se a partir do 6º dia de gestação e se estende até o

15º dia e durante o período de desenvolvimento fetal que ocorre do 16º ao 21º dia. Os consumos de água, de ração e o ganho de peso foram mensurados a cada dois dias. No 21º dia de gestação as ratas foram anestesiadas com isofluorano, por inalação. Logo após, foi realizada a laparotomia exploratória com exposição dos cornos uterinos, para contagem de pontos de implantações, de reabsorções e de fetos vivos e/ou mortos. Os ovários foram removidos e, com auxílio de uma lupa, contou-se o número de corpos lúteos para a avaliação da quantidade de óvulos eliminados.

Após a laparotomia, os fetos foram contados, ainda no útero, e marcados suas posições. Posteriormente, foram retirados do útero e examinados quanto à conformação dos olhos, boca, crânio, membros anteriores e posteriores e cauda, implantação das orelhas e formação do orifício anal, para pesquisa de possíveis malformações e/ou anomalias externas. Em seguida, os fetos e suas respectivas placentas foram secos com papel toalha, pesados individualmente e medidos. Após a medição, os fetos foram eutanasiados com isofluorano, fixados em acetona durante 24 horas e, posteriormente, examinados a procura de fenda palatina. Para exame do esqueleto, os fetos foram submersos em uma solução de 0,8% de hidróxido de potássio com alizarina, que foi trocada, diariamente, durante quatro dias (Staples & Schenell, 1964). Os fetos foram clareados com uma solução de 40% de álcool etílico, 40% de glicerina e 20% de álcool benzílico. As malformações ósseas foram avaliadas contando os ossos fetais. As perdas embrionárias, no período pós-implantação, foram calculadas conforme descri-

to por Takahashi (1996), sendo determinada através da seguinte proporção: % perda pós-implantação = n° Implantações - n° Fetos vivos / n° Implantações x100.

Para a análise estatística foi utilizado o programa software, BioEstat 5.0. Cada variável foi submetida ao teste de normalidade Shapiro-Wilk (k amostras), sendo utilizado o Teste (ANOVA), seguido do Teste de comparações Múltiplas de Turkey para as (variáveis com distribuição normal) ou Kruskal-Wallis para as (variáveis com distribuição não normal) seguido do teste de Dunn, adotando-se 95% de intervalo de confiança.

RESULTADOS

Foram observadas 203 malformações em 96 dos 245 fetos nascidos nos grupos experimentais e sete malformações em seis dos 78 fetos nascidos no grupo controle. As principais malformações encontradas por número e percentual foram: 34 filhotes com aplasia de 1 esternébra (16,75%); 31 com aplasia de 1 vértebra caudal (15,27%) e 29 com fenda palatina (14,29%). Outras malformações observadas apresentam-se no (Quadro 2).

O número de fetos nascidos vivos e de fetos malformados por rata bem como o percentual de fetos malformados por rata foi estatisticamente diferente entre o grupo controle e os experimentais. Não foram observadas diferenças

Quadro 1. Parâmetros reprodutivos (média±DP) de fêmeas que receberam ração contendo 70% de vagens de *Prosopis juliflora*, procedentes dos estados da Paraíba (PB) e Pernambuco (PE), do 6º ao 21º dia de gestação

Parâmetros reprodutivos	Grupo controle (G1)	Grupos experimentais			
		<i>P. juliflora</i> recém-coletada PE (G2)	<i>P. juliflora</i> recém-coletada PB (G3)	<i>P. juliflora</i> armazenada PE (G4)	<i>P. juliflora</i> armazenada PB (G5)
Peso do útero (g)	6,90±23,60 ^a	57,20±33,80 ^a	85,50±32,30 ^a	69,90±19,90 ^a	63,00±27,30 ^a
Peso dos filhotes (g)	3,13±0,18 ^a	3,68±0,45 ^a	3,20±0,16 ^a	3,53±0,16 ^a	3,27±0,46 ^a
Peso da placenta (g)	0,45±0,03 ^a	0,44±0,13 ^a	0,41±0,05 ^a	0,39±0,01 ^a	0,40±0,04 ^a
Comp. dos filhotes (cm)	3,48±0,45 ^a	3,85±0,38 ^a	3,22±0,45 ^{ab}	2,75±0,28 ^a	3,27±0,48 ^{ab}
Núm. de corpos lúteos	16,00±1,40 ^a	13,33±1,70 ^{bc}	12,66±1,40 ^{bc}	14,66±1,21 ^{ab}	13,83 ±1,47 ^{bc}
Núm. de implantações	14,00±1,26 ^a	11,50±2,25 ^{ac}	11,33±1,00 ^{bc}	13,83±0,098 ^a	12,83 ±0,98 ^{ab}
Núm. de reabsorções	1,00±1,09 ^a	2,83±1,16 ^b	1,83±0,40 ^{ab}	2,50±1,04 ^{ab}	1,33±0,81 ^{ab}
Perda pós-implantação(%)	7,02 ±7,75 ^b	24,11 ±7,42 ^a	17,53±4,50 ^{ab}	18,00±7,43 ^{ab}	10,30±6,03 ^b

Letras diferentes na mesma linha significa diferença estatística (entre os grupos), pelo teste de Tukey (p<0,05).

Quadro 2. Malformações esqueléticas (número e percentual) na prole de fêmeas que receberam ração contendo 70% de vagens de *Prosopis juliflora*, procedentes dos estados da Paraíba (PB) e Pernambuco (PE), do 6º ao 21º dia de gestação

Malformações ósseas	Grupo Controle (G1)	Grupos experimentais			
		<i>P. juliflora</i> recém-coletada PE (G2)	<i>P. juliflora</i> recém-coletada PB (G3)	<i>P. juliflora</i> armazenada PE (G4)	<i>P. juliflora</i> armazenada PB (G5)
Aplasia 1 esternébra	1 (2,94)	16 (47,05)	5 (14,70)	9 (26,47)	3 (8,82)
Aplasia 2 esternébras	3 (10,71)	11(39,28)	4 (14,28)	6 (21,42)	4 (14,28)
Aplasia 3 esternébras	0	3 (21,42)	2 (14,28)	9 (64,28)	0
Aplasia 1 vértebra caudal	0	13(41,93)	8 (25,80)	5 (16,12)	5 (16,12)
Aplasia 2 vértebras caudais	0	5 (35,14)	4 (28,57)	3 (21,42)	2 (14,28)
Hipoplasia do metacarpo	0	8 (44,44)	5 (27,77)	2 (11,11)	3 (16,66)
Hipoplasia do osso nasal	1 (5,0)	10 (50,0)	2 (10,0)	3 (15,0)	4 (20,0)
Concavidade dos ossos parietal, interparietal e supraoccipital	0	7(46,66)	3(20,0)	4(26,66)	1(6,66)
Fenda palatina	2 (6,89)	12 (41,37)	5 (17,24)	4 (13,79)	6 (20,68)

Quadro 3. Número médio por rata de fetos vivos, fetos malformados, malformações e do percentual de malformações nos fetos de ratas que receberam ração contendo 70% de vagens de *Prosopis juliflora*, procedentes dos estados da Paraíba (PB) e Pernambuco (PE) do 6^o ao 21^o dia de gestação

Fetos e malformações ósseas	Grupo Controle (G1)	Grupos experimentais			
		<i>P. juliflora</i> recém-coletada PE (G2)	<i>P. juliflora</i> recém-coletada PB (G3)	<i>P. juliflora</i> armazenada PE (G4)	<i>P. juliflora</i> armazenada PB (G5)
Fetos vivos/rata	13,00±0,06 ^c	8,70±0,09 ^b	9,30±0,89 ^{bc}	11,30±0,40 ^{ab}	11,50±0,63 ^a
Malformações/rata	1,16±0,98 ^c	14,00±2,96 ^a	6,16±2,22 ^b	7,66±2,94 ^b	4,66±1,63 ^{bc}
Fetos malformados/rata	1,00±0,89 ^c	5,50±1,37 ^a	4,00±1,26 ^{ab}	3,66±1,36 ^{ab}	2,50±0,54 ^b
% de fetos Malformados/rata	7,73±7,20 ^c	65,80±21,20 ^a	67,59±18,10 ^a	35,74±10,10 ^b	21,85±5,13 ^c

Letras diferentes na mesma linha significa diferença estatística (entre os grupos), pelo teste de Tukey (p<0,05).

significativas na frequência de malformações e no número de fetos nascidos entre os grupos que receberam vagens de diferentes localidades, tanto das vagens recém-colhidas (G2 e G3) quando das vagens armazenadas (G4 e G5). No entanto, os grupos que receberam as vagens recém-colhidas (G2 e G3) apresentaram maior frequência de malformações e menor tamanho das ninhadas do que os grupos que receberam as vagens após o armazenamento (G4 e G5), (Quadro 3).

Não foram observadas diferenças de significância estatística entre os consumos de ração e de água e o ganho de peso das mães entre o grupo controle e os grupos experimentais.

Os parâmetros reprodutivos estão apresentados no (Quadro 1). Observou-se diferença estatística em relação ao tamanho dos fetos entre o grupo controle e o G4; e entre os grupos experimentais G2 e G4. Não houve diferença estatística entre o grupo controle e os experimentais em relação aos pesos dos fetos, placentas e úteros gravídicos. Em duas ratas do G2 foram observadas duas placentas esbranquiçadas com presença de dois fetos mortos. Cinco placentas apresentaram diminuição de tamanho e ausência de fetos, sendo duas placentas nos úteros das ratas do grupo G2 e três nas ratas do grupo G3. O número de corpos lúteos do G1 foi significativamente maior do que o dos G2 e G3. O número de implantações do G1 foi significativamente maior do que do G2 e G3 e o número do G3 foi significativamente menor do que o G4. O número de reabsorções do G1 foi significativamente menor do que o dos G2 e G4. As perdas pós-implantação embrionária foram significativamente maiores no G2 em relação ao G1 e do G2 em relação ao G5.

DISCUSSÃO

A ausência de diferenças estatísticas em relação ao consumo de água, ração e ganho de peso das ratas dos diferentes grupos, evidencia que as vagens não causam toxicidade materna. A diminuição do tamanho dos fetos e da prole, no número de corpos lúteos, implantações e reabsorções fetais e no percentual de perdas embrionárias pós-implantação dos animais que receberam vagens em relação ao controle sugerem que a planta afeta o desenvolvimento fetal. A observação de dois fetos mortos nas ratas do G2 e a presença de placentas diminuídas de tamanho e com ausência

de fetos nas ratas dos grupos G2 e G3 evidenciam, também, toxicidade fetal.

As numerosas malformações em fetos das ratas que se alimentaram com 70% de vagens de *P. juliflora* na ração, significativamente maior que as do grupo controle, indicam que a planta é teratogênica. No entanto, o número de malformações nos grupos que receberam as vagens recém-colhidas foi significativamente maior que o número observado nas ratas que receberam as vagens após o armazenamento, sugerindo que o efeito teratogênico da planta perde-se durante o armazenamento. Julifloridina, juliprosopina e juliprosineno são os alcalóides piperidínicos identificados em *Prosopis juliflora* (Tabosa et al. 2000a). Em três amostras de vagens de *P. juliflora*, uma armazenada por mais de um ano e duas recém-coletadas, foram encontrados julifloridina, juliprosopina e juliprosineno nas três amostras, mas nas amostras recém-colhidas havia alguns alcalóides não identificados que estavam ausentes na amostra armazenada (Steven Colegate 2011, dados não publicados). Esses resultados sugerem alguns alcalóides não identificados de *P. juliflora* podem se perder durante o armazenamento. É provável que a ausência de malformações nos experimentos realizados por Riet-Correa et al. (2012) seja devida a uma perda parcial da toxicidade após a colheita, pois, nos casos de malformações observados no estado de Pernambuco as ovelhas permaneciam em áreas severamente invadidas por *P. juliflora*, ingerindo as vagens caídas recentemente das árvores durante a época de acasalamento e nos primeiros dois meses de gestação. No entanto, apesar da comprovação de que as vagens de *P. juliflora* são teratogênicas para ratos, para comprovar a hipótese de que as malformações observadas em ovinos e caprinos são causadas pela ingestão de vagens frescas são necessários novos experimentos em ovelhas e cabras prenhes com as vagens recém-colhidas ou ingerindo as vagens a campo. No modelo experimental estudado as vagens de *P. juliflora* foram teratogênicas para as ratas wistar e a fetotoxicidade das mesmas diminuiu com o armazenamento.

Agradecimentos. - Trabalho financiado pelo Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para o Controle das Intoxicações por Plantas (CNPq, Processo 573534/2008-0).

REFERÊNCIAS

Azevedo G. 1961. Algaroba. 2^a ed. Serviço de Informação Agrícola, Rio de Janeiro. 32p.

- Dantas J.R.F. & Menezes R.V. 1994. UFPB, UFBA e USP estudam "cara torta", doença que acomete bovinos na Paraíba, Pernambuco e Rio Grande do Norte. Bolm Inform. CRMV-PB, jan/fev.
- Dantas A.F.M., Riet-Correa F., Medeiros R.M.T., Galiza G.J.N., Pimentel L.A., Anjos B.L. & Mota R.A. 2010. Malformações congênicas em ruminantes no semiárido do Nordeste Brasileiro. Pesq. Vet. Bras. 30(10):807-815.
- Dantas A.F.M., Riet-Correa F., Medeiros R.M.T., Lopes J.R., Gardner D.R., Panter K. & Mota R.A. 2012. Embryonic death in goats caused by the ingestion of *Mimosa tenuiflora*. Toxicon, 59(5):555-557.
- Figueiredo L.J.C., Távora J.P.F., Ferreira M.M., Simões S.V.D. & Dantas J. 1996. Estudo clínico e anátomopatológico da doença "cara torta" em bovinos no Nordeste Brasileiro. Arq. Esc. Med. Vet. UFBA, Salvador, 18(1): 175-183.
- Gardner D.R., Panter K.E., Stegelmeier B.L., James L.F., Ralphs M.H., Pfister J.A. & Schoch T.K. 1998. Livestock poisoning by teratogenic and hepatotoxic range plants, p.303-306. In: Garland T. & Barr A.C. (Eds), Toxic Plants and Other Natural Toxicants. CAB International, Wallingford, UK. 585p.
- Keeler R.F. 1984. Teratogens in plants. J. Anim. Sci. 58:1029-1039.
- Lima E., Riet-Correa F., Amorim S.L. & Sucupira Junior G. 2004. Intoxicação por favas de *Prosopis juliflora* (algaroba) em caprinos no Nordeste do Brasil. Pesq. Vet. Bras. 24(Supl.):36-37.
- Medeiros R.M.T., Figueiredo A.P.M., Benício T.M.A., Dantas F.P.M. & Riet-Correa F. 2008. Teratogenicity of *Mimosa tenuiflora* seeds to pregnant rats. Toxicon 51:316-319.
- Nóbrega Júnior J.E., Riet-Correa F., Nóbrega R.S., Medeiros J.M., Vasconcelos J.S., Simões S.V.D. & Tabosa I.M. 2005. Mortalidade perinatal de cordeiros no semi-árido da Paraíba. Pesq. Vet. Bras. 25(3):171-178.
- Panter K.E., Keeler R.F., Bunch T.D. & Calan R.J. 1990. Congenital skeletal malformations and cleft palate induced in goats by ingestion of *Lupinus*, *Conium* and *Nicotiana* species. Toxicon 28(3):1377-1385.
- Panter K.E., Gardner D.R., Shea R.E., Molyneux R.J. & James L.F. 1998. Toxic and teratogenic piperidine alkaloids from *Lupinus*, *Conium* and *Nicotiana* species, p.345-350. In: Garland T. & Barr A.C. (Eds), Toxic Plants and other Natural Toxicants. CAB International, Wallingford, UK. 585p.
- Pimentel L.A., Riet Correa F., Gardner D., Panter K.E., Dantas A.F.M., Medeiros R.M.T., Mota R.A. & Araújo J.A.S. 2007. *Mimosa tenuiflora* as a cause of malformations in ruminants in the Northeastern Brazilian semiarid rangelands. Vet. Pathol. 44(6):928-931.
- Riet-Correa F., Andrade F.R.M., Carvalho F.K.L., Tabosa I.M., Galiza G.J.N., Bernardino N.N., Simoes S.V.D. & Medeiros R.M.T. 2012. Utilização de vagens de *Prosopis juliflora* na alimentação de ovinos e caprinos. Pesq. Vet. Bras. 32(5):987-989.
- Santos J.R., Dantas A.F.M. & Riet-Correa F. 2012. Malformações, abortos e mortalidade embrionária em ovinos causada pela ingestão de *Mimosa tenuiflora* (Leguminosae). Pesq. Vet. Bras. 32(11):1103-1106.
- Staples R.E. & Schenell V.L. 1964. Refinements in rapid clearing technique in the KOH-alizarin red S method for fetal bone. Stain Technol. 39(4):61-63.
- Silva D.M., Riet-Correa F., Medeiros R.M.T. & Oliveira O.D. 2006. Plantas tóxicas para ruminantes e equídeos no Seridó Ocidental e Oriental do Rio Grande do Norte. Pesq. Vet. Bras. 26(4):223-236.
- Tabosa I.M., Quintans-Júnior L.J., Pamplona F.V., Almeida R.N., Cunha E.V.L., Silva M.S., Souza J.C.A. & Barbosa-Filho J.M. 2000. Isolamento biomonitorado de alcalóides tóxicos de *Prosopis juliflora* (algaroba). Revta. Bras. Farmacognosia 9(10):11-22.
- Tabosa I.M., Souza J.C.A., Graça D.L., Barbosa-Filho J.M., Almeida R.N. & Riet-Correa F. 2000. Neuronal vacuolation of the trigeminal nuclei in goats caused by ingestion of *Prosopis juliflora* pods (Mesquite beans). Vet. and Hum. Toxicol. 42(3):155-158.
- Tabosa I.M., Riet-Correa F., Barros S.S., Summers B.A., Simões S.V.D., Medeiros R.M.T. & Nobre V.M.T. 2006. Neurohistologic and ultrastructural lesions in cattle experimentally intoxicated with the plant *Prosopis juliflora*. Vet. Pathol. 43:695-701.
- Tabosa I.M., Souza J.C.A., Graça D.L., Barbosa-Filho J.M., Almeida R.N. & Riet-Correa F. 2000. Neuronal vacuolation of the trigeminal nuclei in goats caused by ingestion of *Prosopis juliflora* pods (Mesquite beans). Vet. and Hum. Toxicol. 42(3):155-158.
- Takahashi R. 1996. Embriotoxicidade do endossulfan em ratas com restrição alimentar protéico - calórica na dieta. Dissertação de Mestrado, Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP. 49p.