

Metaplasia cartilaginosa na aurícula direita do ovine, atribuível ao consumo de *Trisetum flavescens*

Cartilaginous metaplasia in the right atrium of sheep, attributable to the consumption
of *Trisetum flavescens*

Valente Velázquez-Ordoñez¹  ID, Adrián Zaragoza-Bastida^{2*}  ID, Nallely Rivero-
Pérez²  ID, Lucia Delgadillo-Ruiz³  ID, Perla Gallegos-Flores³  ID, Benjamín
Valladares-Carranza^{**1}  ID

¹Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Autónoma del Estado de México. ²Área Académica de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. ³Unidad Académica de Ciencias Biológicas. Universidad Autónoma de Zacatecas. *Autor responsável: Adrián Zaragoza-Bastida. **Autor para correspondência: Benjamín Valladares-Carranza. El Cerrillo Piedras Blancas, Estado de México. CP. 50295. Toluca, Estado de México, México. 722 2965549 o 722 2966382. vvo@uaeh.edu.mx, adrian_zaragoza@uaeh.edu.mx, nallely_rivero@uaeh.edu.mx, delgadillolucia@gmail.com, perla_gf17@hotmail.com, bvalladaresc@uaemex.mx

Resumo

Apresentamos o caso duma ovelha de 2,5 anos de idade enviada para avaliação diagnóstica na necropsia, onde foi encontrada degeneração mucóide de gordura coronária, aderências pleurais, congestão hipostática, hemoperitoneu, retículo, rumen, omasum e distensão abomasal. A descoberta mais significativa foi o aspecto esbranquiçado e difícil de tocar do átrio direito. A amostra de átrio foi submetida a descalcificação para corte e histopatologia. A histologia da secção mostrou: extensas áreas de metaplasia cartilaginosa, inchaço e ondulação das fibras musculares cardíacas, infiltração de gordura entre fibras cardíacas, bem como figuras compatíveis com *Sarcocystis*. A bioquímica clínica indicava hiperfosfatemia e hipermagnesemia. O processo encontrado na ovelha avaliadas foi a metaplasia cartilaginosa do átrio direito, associada à ingestão de *Trisetum flavescens*. Em diferentes espécies animais, a probabilidade de intoxicação progressiva pelo consumo de plantas tóxicas é um risco que pode ocorrer em qualquer sistema de produção animal.

Palavras-chave: metaplasia cartilaginosa, átrio, ovelha.

Abstract

The case of a 2.5-year-old sheep sent for diagnostic evaluation is presented. At the necropsy, mucoid degeneration of coronary fat, pleural adhesions, hypostatic congestion, hemoperitoneum, reticulum, rumen, omasum, and abomasum distention were found. The most significant finding was the whitish, hard-to-touch appearance of the right atrium. The atrial sample was decalcified for sectioning and histopathology study. The histology of the section performed revealed: extensive areas of cartilaginous metaplasia, swelling, and undulation of cardiac muscle fibers, fatty infiltration between cardiac fibers, as well as figures compatible with *Sarcocystis*. The clinical chemistry indicated hyperphosphatemia and hypermagnesemia. According to the process for the sheep diagnostic evaluation, cartilaginous metaplasia of the right atrium, associated with the ingestion of *Trisetum flavescens* was found. In the different animal species, the probability of progressive poisoning from the consumption of toxic plants is a risk that can occur in any animal production system.

Keywords: cartilaginous metaplasia, atrium, sheep.

INTRODUÇÃO

As plantas calcigênicas estão entre os vegetais mais prejudiciais para os animais do mundo (Odriozola *et al.*, 2018; Zanuzzi *et al.*, 2008), a natureza química dos agentes tóxicos continua induzir calcinose, o principal ingrediente ativo é um glicosídeo esteróide que é um hidrolisado no intestino, rúmen e outros tecidos e libera o fragmento esteróide, que é na maioria dos casos 1,25 (OH)₂D₃ (Waser *et al.*, 1983; Dallorso *et al.*, 2001; Wu e Sun, 2011). O excesso de vitamina D estimula a síntese da proteína de ligação de cálcio (CaBP) e a absorção de cálcio e fosfato, produzir hipercalcemia e hiperfosfatemia (Sun, 2010; Dirksen *et al.*, 2003). O mineral excessivamente absorvido não pode ser metabolizado, é depositado em tecidos moles e produz calcinose (Mello, 2003; Zanuzzi *et al.*, 2012).

Calcinose causada pelo envenenamento crônico de vegetais, é uma doença bem conhecida na Argentina, Brasil, Paraguai e Uruguai, recebeu diferentes nomes, como "enteque ossificans", "Bichoquera", espalhador "e" entreque seco "(Odriozola *et al.*, 2018; Machado *et al.*, 2020). Fotos semelhantes foram descritas em várias regiões do mundo que afetam os animais em pastagem. Em todos eles, a deposição de sais de cálcio em tecidos moles, é acompanhada por uma deterioração física grave e decadência de animais. Até agora, seis plantas que induzem a calcinose sistêmica foram descritas pelo envenenamento crônico: *Cestrum diurnum*, *Nierembergia veitchii*, *Solanum glaucophyllum*, *Solanum torvum*, *Stenotaphrum secundatum* e *Trisetum flavescens* (Grabner *et al.*, 1985; Braun *et al.*, 2000).

Trisetum flavescens causa uma calcinose enzoótica na Alemanha e na Áustria, além de apresentar na América do Sul. A ingestão do *Cestrum diurnum* afeta o gado bovino e equino na EUA da Flórida. O *Solanum torvum* foi associado a gado em Papua, Nova Guiné. O *Cestrum diurnum* foi associado como a causa da doença no Havaí e na Jamaica. E *Solanum sodomaeum* foi mencionado em processos de doença no Havaí. No Brasil, foi reconhecido desde 1968 e descrito em fazendas do Município de Julio de Castilhos, Rio Grande do Sul; e a doença foi reproduzida experimentalmente em coelhos e ovelhas através da administração de *Nierembergia veitchii* (Zanuzzi *et al.*, 2008; Zanuzzi *et al.*, 2012; García *et al.*, 2012; Rissi *et al.*, 2009).

O *Trisetum flavescens* é um vegetal que pode ser ingerido em qualquer estado, mesmo estar seco, por isso pode ser uma causa de envenenamento para os animais no momento do pastoreio. A tabela é caracterizada por calcinose, com deposição de cálcio em tecidos moles, como é o caso de músculos e tendões, cardíacos e grandes artérias, incluindo aorta (Jennings, 1969; Cuesta, 2003).

No presente estudo, o caso clínico de um ovino é descrito, que, de acordo com antecedentes e dados emitidos pelo proprietário, o animal estava ingerindo a *Trisetum flavescens*, e mostrou sinais clínicos de decadência, entre outros. As lesões mais evidentes para o estudo macro e microscópico estavam associadas à condição de direita da Metaplasia Cartilaginosa do átrio direito que destaca o risco de consumo de plantas, que podem conter uma variedade de substâncias que podem afetar e deteriorar a saúde de diferentes espécies herbívoras domésticas.

História clínica

Dum total de 25 ovelhas na unidade de produção, um ovino masculino de 2,5 anos de idade foi enviado; com uma imagem clínica de diminuição do apetite, perda de peso, dissidência abdominal e prostração. As únicas informações fornecidas pelo médico Veterinário Zootecnista no animal é que foi desavimentado com albendazole 5 dias antes de mostrar a significação referida. Sua dieta foi baseada em forragem de milho, soja, canola, sorgo e pré-mistura, não mostrou uma febre e a ausculta cardíaca foi ouvida o ruído de galope tênue, foi medicada pela MVZ sem melhora com Estreptomicina e flunixinina meglumina.

Mais informações foram solicitadas a partir do proprietário sobre o manuseio do rebanho e, em particular, sobre o consumo de outro tipo de alimento para as ovelhas, referindo-se que os animais roçaram regularmente cerca de 3-4 horas por dia, observando que na área de pastoreio cresceu grama 60 a 90 centímetros de altura, com amarelo esverdeado de inflorescência estreita a roxo, que no momento do tempo mostrou uma tonalidade amarela dourada brilhante; que foi ingerido pelo abrigo examinado e outros bandidos comumente comumente e em boa quantidade (também notificados que o animal do caso era o único que mostrou sinais clínicos), para o qual foi solicitada uma amostra da planta, por sua identificação taxonômica .

MÉTODO

O sangue completo foi coletado do ovino em tubos sem anticoagulante e sacrificado em conformidade com as disposições do [SAGARPA \(1995\)](#), foi realizado o estudo anatomopatológico, para avaliar as mudanças macroscópicas; foram recolhidas amostras de átrios e coração entre outros tecidos e fixadas em formalina tamponada a 10% (10:1); para avaliação histológica, foi utilizada a coloração de hematoxilina-eosina.

As amostras da planta foram enviadas para a herbário da Universidade Autônoma Nacional do México para identificação taxonômica.

RESULTADOS

Estudo anatomopático

Descobertas macroscópicas relevantes: no coração houve degeneração mucóide da gordura coronária e o átrio direito apresentou nodulações duras de cor esbranquiçada ao toque (Figura 1 e 2). Estavam presentes adesões pleurais, congestão hipostática, hemoperitoneu, retículo, rúmen, omasum e distensão abomasal. O diagnóstico presuntivo foi metaplasia cartilaginosa do átrio direito.

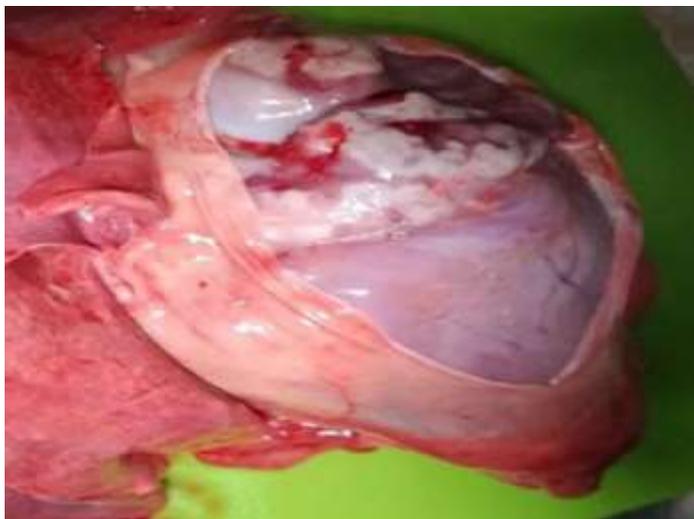


Figura 1. Corte de pericárdio. Hidropericárdio leve, pericárdio espessado e aparência opaca.

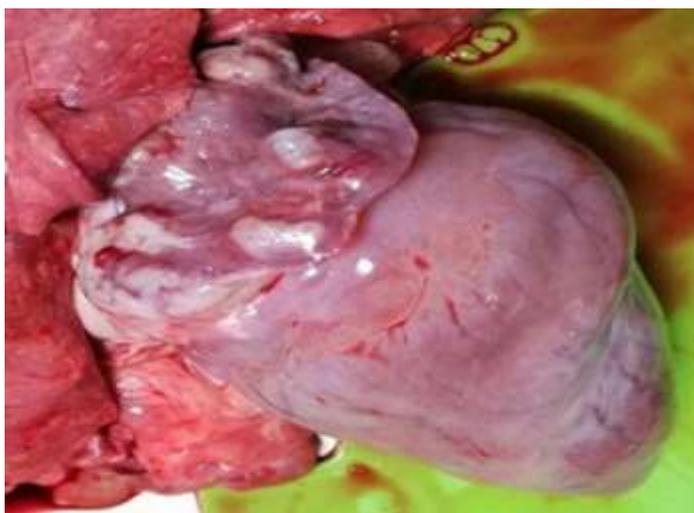


Figura 2: Coração. Contorno arredondado, com degeneração de gordura mucóide, áreas esbranquiçadas no átrio direito (difíceis de tocar e cortar).

Estudo histopatológico

O achado mais significativo para o estudo microscópico do átrio direito foi metáplasia cartilaginosa onde a cartilagem hialino é observada e nas bordas das áreas de ossificação miocárdica (Figuras 3 e 4).

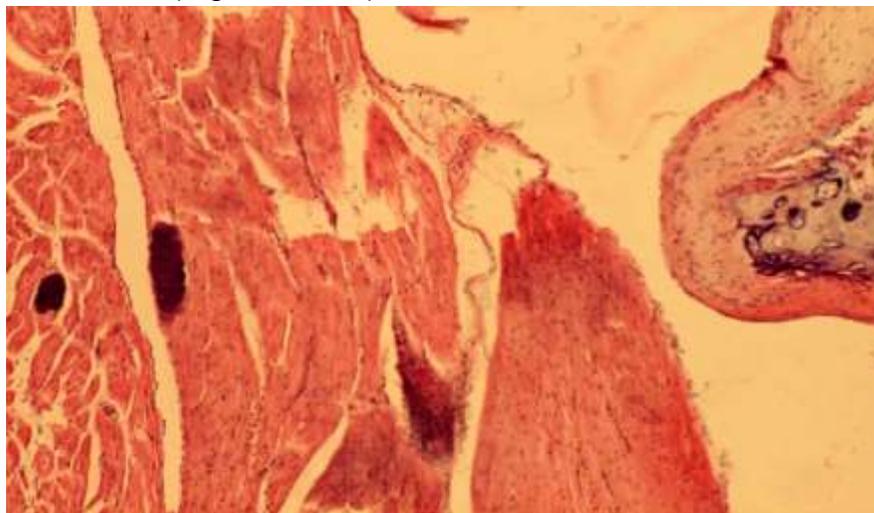


Figura 3. Secção histológica da parede do coração. Tumefacção e ondulação das fibras musculares, presença de *Sarcocystis*; substituição dos miócitos por condrócitos no músculo cardíaco. Coloração de H&E. 40X.

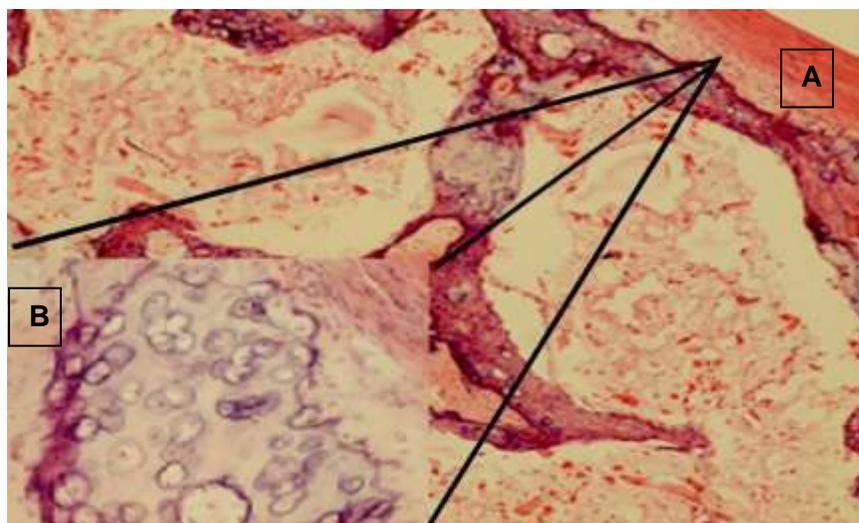


Figura 4. Corte histológico do átrio direito. A. Condrócitos que substituíram o músculo cardíaco. 4X. B. Lacunas ocupadas por condrócitos hipertrofiados (imagem em relevo). 100X. 100X. Coloração de H&E.

A amostra de sangue total foi enviada sem anticoagulante, para julgamento complementar de bioquímica clínica, que indicou hiperfosfatemia e hipermagnesemia (Tabela 1).

Tabela 1. Resultados da bioquímica clínica do ovino

Analito	Valor obtido	Valor de referência
Cálcio	2.2 mmol/l	2.25-2.6 mmol/l
Fósforo	7.51 mmol/l	1.40-2.40 mmol/l
Magnésio	1.29 mmol/l	0.9-1.14 mmol/l

Identificação taxonômica da planta

O herbário da Universidade Autônoma Nacional do México, identificou a planta como *Trisetum flavescens* (L.) P. Beauv. (IBUNAM:MEXU:1470131).

DISCUSSÃO

A mais importante constatação do estudo clínico patológico nas ovelhas foi a observada no coração, que levou ao diagnóstico definitivo da metaplasia cartilaginosa atrial associada à ingestão de *Trisetum flavescens*, mais conhecida como planta "aveia dourada" que é tóxica para o gado, que foi reafirmada e considerada na história clínica detectada na auscultação, forma de apresentação do processo e pelos dados de consumo da planta pelo animal. [Dirksen et al. \(2003\)](#), ao avaliar diferentes ovelhas de um rebanho que permaneceu num pasto consumindo *Trisetum flavescens*, observou em várias ovelhas a típica manqueira de calcinose (carpo ligeiramente dobrado e posição relativamente esticada das articulações do tarso e do esporão quando em pé, "ajoelhado" no carpo), com uma deterioração progressiva do sistema circulatório e respiratório (sopro endocárdico holossistólico, congestão e dispneia expiratória). Em contraste, vale a pena mencionar que como único caso patológico que ocorreu na unidade de produção de ovinos, a MVZ que atende estes animais, relatou que na auscultação cardíaca ouviu um ligeiro ruído galopante.

A metaplasia inicial cartilaginosa miocárdica associada ao consumo de *Trisetum flavescens* pode ter e mostrar sinais e lesões variáveis, como referido por [Dirksen et al. \(2003\)](#), [Reilly et al. \(2012\)](#) y [Scott \(2007\)](#), que consideram que a metaplasia cartilaginosa das válvulas cardíacas, endocárdio e vasos arteriais é, na maioria dos casos, grave; e que na avaliação patomorfológica são consistentes com a insuficiência cardiovascular ([Cebra e Cebra, 2012](#); [Brounts et al., 2005](#)); outras descobertas relevantes são a calcificação de vários tendões e ligamentos, rins e em casos crônicos do parênquima pulmonar ([Ribeiro et al., 2017](#); [Estepa et al., 2006](#)).

Ao considerar a informação fornecida pelo proprietário de que o animal consumiu *Trisetum flavescens*, estava relacionado com um processo de intoxicação, embora não fosse possível determinar a quantidade de ingestão por dia, pelo menos tinha consumido a planta durante cerca dum mês e meio a dois meses. Na avaliação da necropsia das ovelhas neste estudo, não foram observadas outras lesões significativas noutros tecidos, apenas o que foi encontrado no coração, o que também é relevante devido aos poucos relatórios de casos semelhantes. A concentração de vitamina D em

Trisetum flavescens é de 600 a 800 IU kg/MS. [Mello \(2003\)](#) e [Jennings \(1969\)](#), referem que, com as alterações bioquímicas, conseqüentemente são apresentadas alterações morfológicas, principalmente calcificações em fibras elásticas e membranas basais dos tecidos com tendência a calcificar (coração, artérias e rins entre outros tecidos). Através da bioquímica realizada, a hiperfosfatemia e a hipermagnesemia são dados relevantes a considerar na orientação diagnóstica do caso; o desequilíbrio deste tipo de analitos pode causar perturbações específicas no metabolismo de outros compostos de importância fisiológica, tais como o cálcio, a periodicidade do consumo do vegetal identificado determinaria a signologia e a patologia; além disso, a variação individual de cada organismo em resposta ao desequilíbrio entre fósforo, cálcio e magnésio (e possivelmente vitamina D e K) deve ser considerada, uma vez que, de acordo com a sua mobilidade ou deposição, inferirão no desequilíbrio ou alteração funcional como no caso analisado. Na informação referida por [Scott \(2007\)](#), ele menciona que as concentrações séricas de cálcio e fósforo aumentam entre 20% e 25%, com aumentos de até 3,4 mmol/l de cálcio e 4 mmol/l de fósforo; e dada a frequência deste tipo de problema, ele sugere uma avaliação radiológica, onde a calcificação dos tecidos pode ser detectada.

Os animais que pastam em áreas problemáticas apresentam hipercalcemia e hiperfosfatemia, a expressão "*in situ*" da osteopontina parece ser de particular importância na gênese das calcificações, uma vez que esta proteína se liga muito fortemente à hidroxiapatite e, portanto, desempenha um papel importante no processo de calcificação, a doença aparece no Verão e no Outono, especialmente em tempos de seca ([Mello, 2003](#); [Reilly et al., 2012](#)).

Os animais afectados movem-se com relutância, com passos curtos e rígidos, os animais doentes mostram dispneia e taquicardia quando movidos, e podem cair ao chão com sinais de insuficiência cardíaca e pulmonar. Quando se levantam, fazem-no com dificuldade em casos subclínicos; para o seu correcto diagnóstico diferencial, poderia ser útil a determinação dos valores séricos de cálcio e fósforo para a determinação da osteocalcina, osteopontina e outras proteínas induzidas pelo efeito da vitamina D na diferenciação celular. Apenas 12 gramas semanais de folhas de *Trisetum flavescens* são suficientes para reproduzir a doença numa vaca de 300 kg. Em 4 meses; um bovino que ingeriu 50 folhas por dia, ficou clinicamente doente em 8 a 10 semanas ([Cuesta, 2003](#); [Machado et al., 2020](#)).

Este problema está presente há alguns anos em todo o mundo, afectando até agora principalmente o continente americano. A calcinose enzootica da Europa Central é causada pela intoxicação crónica pela erva conhecida como aveia dourada (*Trisetum flavescens*), considerada até há poucos anos como uma cultura forrageira de grande valor. As outras plantas de reconhecida capacidade calcinogénica, *Cestrum diurnum*,

Solanum torvum, *Nierembergia veitchii* e *Stenotaphrum secundatum* causam a doença em áreas limitadas (Garcia *et al.*, 2012; Gupta, 2012).

Na Alemanha e Áustria a calcinose enzootica bovina é causada pela aveia dourada (*Trisetum flavescens*) que cresce na zona alpina e é muito menos tóxica do que o pêssego branco (*S. malacoxylon*), uma vez que tem de integrar as pastagens em 20-25% para causar toxicidade (Waser *et al.*, 1983; Dallorso *et al.*, 2001; Zanuzzi *et al.*, 2012; Braun *et al.*, 2000; Gupta, 2012).

De acordo com a avaliação de Rissi *et al.* (2009), a calcinose enzootica de animais domésticos tem sido descrita em várias partes do mundo. Várias plantas possuem tais propriedades calcinogénicas. No gado foi demonstrado que a doença é produzida pela ingestão de *Solanum malacoxylon* na Argentina, Brasil e Uruguai; enquanto em Cuba o *Cestrum diurnum* está espalhado por toda a ilha, o que causa a doença na estação seca.

Embora a apresentação de calcinose enzootica na América do Sul coincida com a área de distribuição de *Trisetum flavescens*, é um problema muito grave na bacia do rio Salado em Buenos Aires, mas está presente em toda a bacia do Prata. A incidência desta doença é muito difícil de estimar devido à existência de numerosos casos subclínicos, tendo sido estimada em 10% em Buenos Aires e 8,2% em Santa Fé (Zanuzzi *et al.*, 2012; Rissi *et al.*, 2009).

As amplas regiões de produção animal que o México tornou propício ao desenvolvimento duma diversidade de vegetais que crescem naturalmente, os quais podem conter ao mesmo tempo uma quantidade variada de substâncias que devem ser determinadas e avaliadas, isto com o objectivo de minimizar a apresentação de casos de intoxicação nas diferentes espécies herbívoras domésticas, com uma consequente alteração morfológica e funcional como a referida no presente estudo.

CONCLUSÃO

A metaplasia cartilaginosa do átrio direito observada no ovino foi associada ao elevado consumo da planta tóxica "aveia dourada" (*Trisetum flavescens*), que pode crescer em diferentes terrenos e pode ser um risco de toxicidade para diferentes espécies animais e causar alterações significativas e mesmo a morte.

LITERATURA CITADA

BRAUN U, Diener M, Camenzind D, Flückiger M, Thoma R. 2000. Enzootic calcinosis in goats caused by golden oat grass (*Trisetum flavescens*). *Vet Rec.* 146(6):161-162. <http://dx.doi.org/10.1136/vr.146.6.161>

BROUNTS SH, Baird AN, Baird DK. 2005. What is your diagnosis? Dystrophic mineralization. *J Am Vet Med Assoc.* 226(3):349-50. <https://doi.org/10.2460/javma.2005.226.349>

CEBRA Ch, Cebra M. 2012. Diseases of the Cardiovascular System. Sheep and Goat Medicine. 2^a ed. Elsevier Saunders. Pp. 503-506. ISBN: 9781455754854

CUESTA GDIF. 2003. Patología veterinaria. Colombia. Universidad de Antioquia. <http://www.worldcat.org/title/patologia-veterinaria/oclc/63761873>

DALLORSO ME, Gil S, Pawlak E, Lema F, Márquez A. 2001. 1,25(OH)₂ vitamin D concentration in the plasma of *Solanum glaucophyllum* intoxicated rabbits. *Aust Vet J.* 79(6):419-23. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2001.tb12987.x>

DIRKSEN G, Sterr K, Hermanns W. 2003. Enzootic calcosis in sheep after consumption of golden oat grass (*Trisetum flavescens* L., P. B.). *Dtsch Tierarztl Wochenschr.* 110(12):475-483. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14746053/>

ESTEPA JC, Aguilera-Tejero E, Zafra R, Mayer-Valor R, Rodríguez M, Pérez J. 2006. An unusual case of generalized soft-tissue mineralization in a suckling foal. *Vet Pathol.* 43(1):64-7. <https://doi.org/10.1354/vp.43-1-64>

GARCÍA y SANTOS C, Pereira R, Etcheberry G, Goyen JM, Pérez W, Capelli A, Alonso E, Ruiz-Díaz A, Riet-Correa F. 2012. Enzootic calcosis caused by *Nierembergia rivularis* in sheep. *J Vet Diagn Invest.* 24(2):423-6. <https://doi.org/10.1177/1040638711435143>

GRABNER A, Kraft W, Essich G, Hänichen T. 1985. Enzootic calcosis in the horse. *Tierarztl Prax.* 1:84-93. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4012785/>

GUPTA RC. 2012. Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles. Academic Pres. San Diego, California. U.S.A. Pp. 172. <https://doi.org/10.1016/C2010-0-67763-7>

JENNINGS IW. 1969. Algunas cardiomiopatías de los animales un análisis indicador de posibles analogías con enfermedades del hombre. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana. Pp 108-119. <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/12700/v67n2p108.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

MACHADO M, Castro MB, Gimeno EJ, Barros SS, Riet-Correa F. 2020. Enzootic calcinosis in ruminants: A review. *Toxicon*. 187:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2020.08.009>

MELLO JR. 2003. Calcinosis-calcinogenic plants. *Toxicon*. 41(1):1-12. [https://doi.org/10.1016/S0041-0101\(02\)00241-6](https://doi.org/10.1016/S0041-0101(02)00241-6)

ODRIOZOLA ER, Rodríguez AM, Micheloud JF, Cantón GJ, Caffarena RD, Gimeno EJ, Bodega JJ, Gardey P, Iseas FB, Giannitti F. 2018. Enzootic calcinosis in horses grazing *Solanum glaucophyllum* in Argentina. *J Vet Diagn Invest*. 30(2):286-289. <https://doi.org/10.1177/1040638717746447>

REILLY KL, Baird AN, Pugh DG. 2012. Diseases of the Musculoskeletal System. Sheep and Goat Medicine. 2ª ed. Elsevier Saunders. Pp. 306-307. ISBN: [9781455754854](https://doi.org/10.1016/9781455754854)

RIBEIRO M, Borges AP, Curtio LM, Bianchi IN, Magalhães AO, Pereira AHB, Colodel EM, Furlan FH. 2017. Calcinose Enzoótica em Ovinos no Pantanal Matogrossense. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 37:13-15. http://www.pvb.com.br/portal/download_artigo/MjE0MnwyMDIwMTEwOTIzNTU0Mg==

RISSI RD, Brown CC, Barros LC. 2009. Chronic and acute clinical manifestations associated with systemic mineralization caused by ingestion of *Nierembergia veitchii* in sheep in southern Brazil. *Small Ruminant Res*. 87: 102-104. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2009.09.035>

SAGARPA (Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación). 1995. NOM-033-ZOO-1995. Sacrificio humanitario de los animales domésticos y silvestres. México: Diario Oficial de la Federación; 1997. http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=4864926&fecha=22/01/1997

SCOTT RP. 2007. Cardiovascular System. Sheep Medicine. Manson Publishing - The Veterinary Press. Reino Unido. Pp. 161-164. https://books.google.com.mx/books?id=whhp7rIQru0C&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false

SUN J. 2010. Vitamin D and mucosal immune function. *Curr Opin Gastroenterol*. 26(6):591-595. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e32833d4b9f>

WASER J, Meyer J, Hänichen T, Dirksen G. 1983. *Trisetum flavescens* and vitamin D3: comparison of the calcinogenic effect in sheep. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 96(5):163-166. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6307254/>

WU S, Sun J. 2011. Vitamin D, vitamin D receptor, and macroautophagy in inflammation and infection. *Discov Med.* 11(59):325-335. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3285235/>

ZANUZZI CN, Nishida F, Portiansky EL, Fontana PA, Gimeno EJ, Barbeito CG. 2012. Effects of *Solanum glaucophyllum* toxicity on cell proliferation and apoptosis in the small and large intestine of rabbits. *Res. In Vet. Sci.* 93:336-342. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2011.07.018>

ZANUZZI CN, Fontana PA, Barbeito CG, Portiansky EL, Gimeno EJ. 2008. Paneth cells: histochemical and morphometric study in control and *Solanum glaucophyllum* intoxicated rabbits. *Eur J Histochem.* 52(2):93-100. <https://doi.org/10.4081/1193>