

INTOXICAÇÃO EXPERIMENTAL PELAS FOLHAS E EXTRATOS DE *Thiloa glaucocarpa* (Combretaceae) EM COELHOS¹

CARLOS HUBINGER TOKARNIA², PAULO VARGAS PEIXOTO³ e JÜRGEN DÖBEREINER⁴

ABSTRACT.- Tokarnia C.H., Peixoto P.V. & Döbereiner J. 1988. [Experimental poisoning of rabbits by the leaves and extracts of *Thiloa glaucocarpa* (Combretaceae).] Intoxicação experimental pelas folhas e extratos de *Thiloa glaucocarpa* (Combretaceae) em coelhos. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 8(3/4):61-74. Depto. Nutrição Animal, Univ. Fed. Rural do Rio de Janeiro and Embrapa-UAPNPSA, Km 47, Seropédica, Rio de Janeiro 23851, Brasil.

The dried leaves and extracts (tannins) of *Thiloa glaucocarpa* were given by stomach tube to 28 and 12 rabbits, respectively. In these experiments it was determined that the rabbit is susceptible to poisoning by the leaves of *T. glaucocarpa*. With a single administration 9 of 22 rabbits died; one rabbit was sacrificed at the end of the experiment. In experiments with repeated administrations, four of six rabbits died, two others being sacrificed at the end of the experiment. In all experiments in which the rabbits died, the course of the poisoning was acute (maximum 33 hrs). The clinical-pathological picture of experiments with single or repeated administrations, showed changes predominantly in the gastrointestinal tract and the liver. Mild lesions were also seen in the kidney.

It was also verified that the rabbit is susceptible to poisoning by the extracts (tannins) obtained from the leaves of *T. glaucocarpa*. With a single administration three of five rabbits died, and with repeated administrations, four of seven rabbits died; three rabbits were sacrificed when the experiment was terminated. In all experiments with a single administration, ending with the death of the animals, the course of the poisoning was acute (maximum 24 hrs). In experiments with repeated administrations, ending with the death of the animals, the course was acute (12h) in one experiment, and longer (3 and a half to 6 days) in three others. In these experiments with single or repeated administrations, liver lesions predominated, with very slight renal lesions: repeated administrations also produced lesions of the digestive tract.

It is concluded from these experiments, that tannins have a noxious action similar to that of the leaves when given to rabbits, and that tannins constitute the toxic principle of *T. glaucocarpa*, in regard to the rabbit. It is also concluded, that it can not be confirmed that these tannins are responsible for the clinical-pathological picture of poisoning by *T. glaucocarpa* in bovines, where lesions of the kidneys and the digestive tract predominate, with some hepatic lesions also being found. Experiments with other plants suggest that this hypothesis is correct, for instance, in the poisoning by *Vernonia mollissima*, depending on the animal species, the course of the poisoning and the dose given influence whether liver or renal lesions predominate.

INDEX TERMS: Poisonous plants, experimental plant poisoning, *Thiloa glaucocarpa*, Combretaceae, rabbits, pathology, tannins.

SINOPSE.- As folhas dessecadas e extratos (taninos) de *Thiloa glaucocarpa* Eichl. foram administrados por sonda gástrica a 28 e 12 coelhos, respectivamente. Nesses experimentos foi verificado que o coelho é sensível à intoxicação pelas folhas de *T. glaucocarpa*. Com administrações únicas morreram 9 dos 22 coelhos; adicionalmente, um coelho foi sacrificado após o experimento; com administrações repetidas morreram 4 dos 6 coelhos; 2 outros foram sacrificados. Em todos os experimentos que terminaram

com êxito letal, a evolução da intoxicação foi aguda (no máximo 33 horas). Tanto com as administrações únicas como as repetidas, predominavam, no quadro clínico-patológico, alterações relativas ao tubo digestivo e ao fígado e havia, em grau leve, lesões renais.

Foi verificado que o coelho é também sensível à intoxicação pelos extratos (taninos) obtidos das folhas de *T. glaucocarpa*. Com administrações únicas morreram 3 dos 5, e com administrações repetidas, 4 dos 7 coelhos; 3 outros foram sacrificados após o experimento. Em todos os experimentos com administrações únicas e êxito letal, a evolução da intoxicação foi aguda (no máximo 24 h); nos de administrações repetidas com êxito letal, em um caso foi aguda (de 12 h) e nos outros 3 casos variou de 3 e meio a 6 dias. Tanto nas administrações únicas como nas repetidas, predominavam alterações hepáticas e havia, em grau muito leve, lesões renais; com administrações repetidas havia, ainda, alterações do tubo digestivo.

¹ Aceito para publicação em 10 de novembro de 1987.

² Departamento de Nutrição Animal, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro Km 47, Seropédica, RJ 23851; bolsista do CNPq (305010-76/VT).

³ Pesquisador bolsista, Unidade de Apoio ao Programa Nacional de Pesquisa em Saúde Animal (UAPNPSA), Embrapa.

⁴ Embrapa-UAPNPSA, Km 47, Seropédica, Rio de Janeiro 23851.

Concluiu-se, por esses experimentos, que os taninos possuem ação nociva semelhante à das folhas quando administrados a coelhos, e que, portanto, taninos constituem o princípio tóxico de *T. glaucocarpa* em relação ao coelho. Concluiu-se, também, que não se pode afirmar que esses taninos sejam responsáveis pelo quadro clínico-patológico da intoxicação por *Thiloo glaucocarpa* nos bovinos, em que predominam alterações renais e do tubo digestivo, mas em que há também lesões hepáticas. No entanto, experimentos com outras plantas sugerem que essa hipótese seja verdadeira, visto que, na intoxicação por *Vernonia mollissima* Don, por exemplo dependendo da espécie animal, da evolução da intoxicação e da dose empregada, podem-se obter quadros predominantemente hepatotóxicos ou predominante nefrotóxicos.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Plantas tóxicas, intoxicação experimental por planta, *Thiloo glaucocarpa*, Combretaceae, coelho, patologia, taninos.

INTRODUÇÃO

No Brasil, a planta nefrotóxica mais importante, sob o ponto de vista agropecuário, é *Thiloo glaucocarpa*, árvore arbustiva da família Combretaceae, conhecida vulgarmente pelos nomes "sipaúba" e "vaqueta". É uma das plantas tóxicas mais importantes da Região Nordeste do Brasil, ocorrendo desde o Piauí, Ceará, até ao oeste da Bahia e nordeste de Minas Gerais, sempre nas caatingas. (Tokarnia et al. 1981, e dados não publicados).

Essa planta é a causa de doença em bovinos, conhecida pelos nomes populares de "papa inchada", "venta seca", "mal da rama" ou "mal da rama murcha". A doença é observada anualmente e ocorre sob a forma de surtos no começo da estação chuvosa (inverno).

Sob condições naturais, a intoxicação por *T. glaucocarpa* é observada somente em bovinos e não ocorre, de acordo com nossas observações, nem nos caprinos, existentes em grande quantidade naquelas mesmas regiões, nem em outras espécies animais.

Experimentalmente, tem sido reproduzido o quadro da intoxicação por *T. glaucocarpa* em bovinos (Tokarnia et al. 1981).

O presente estudo é constituído de duas partes. Na primeira, as folhas dessecadas de *T. glaucocarpa* foram administradas por via oral (por sonda intragástrica) a coelhos, para verificar se eles são sensíveis à intoxicação por essa planta, e qual o quadro clínico-patológico produzido por ela nessa espécie animal.

Na segunda parte, extratos (taninos) preparados a partir das folhas de *T. glaucocarpa* foram administrados por via oral (por sonda intragástrica) a coelhos, com o fim de verificar se com tais extratos seria possível reproduzir o quadro clínico-patológico provocado pelas folhas, e pela comparação dos quadros clínico-patológicos, verificar, se esses taninos poderiam ser ou não o princípio tóxico de *T. glaucocarpa*, responsável pela sua toxidez tanto para coelhos como para bovinos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Em relação as folhas

As folhas ou a brotação de *Thiloo glaucocarpa*, colhidas no Piauí (municípios de Castelo e de Pimenteiras), Ceará (mun.

Aracati e Fortaleza), Bahia (mun. Barra e Mopara) e Minas Gerais (mun. Itinga), nos anos de 1979 a 1986, foram dessecadas inicialmente à sombra, em temperatura ambiente, e, mais tarde, em estufa a 40-45° durante 2 a 3 dias. Em seguida, foram pulverizadas em moinho Wiley com malha 60 e finalmente conservadas em vidros fechados com tampa plástica e guardados em temperatura ambiente.

Em relação aos extratos

Usamos em nossos experimentos a fração 3, obtida por Itakura et al. (1987) durante os trabalhos de isolamento do(s) princípio(s) tóxico(s) de *Thiloo glaucocarpa*. Essa fração foi extraída das folhas dessecadas, com metanol; o extrato foi lavado com clorofórmio, e depois dialisado contra água corrente. Uma fração não dialisável foi cromatografada sobre coluna de Sephadex LH-20. Foram obtidas 5 frações, uma das quais foi Fração 3. Da Fração 3 foram obtidos compostos 1 e 2, que foram identificados como os taninos vescalagina e castalagina, respectivamente.

Além desses compostos, outros taninos foram isolados, de outras frações de *T. glaucocarpa*, e foram identificados como stachyurina (Composto 3) e casuarinina (Composto 4). Estes últimos não foram testados por nós.

Tanto as folhas e a brotação, como os extratos (taninos), foram administrados aos coelhos em doses únicas ou em doses repetidas (duas ou mais administrações), previamente determinadas, por meio de um funil de separação adaptado a uma sonda intragástrica, conforme técnica descrita anteriormente (Döbereiner et al. 1976). Os coelhos eram mantidos em gaiolas individuais e recebiam, como alimento, ração comercial, capim e água.

Após a administração da planta, os animais eram observados durante a maior parte do dia. Nos casos de morte, fazia-se a necropsia, complementada por coleta de material para exames histopatológicos. Esse material era fixado em formol a 10%, incluído em parafina e corado pela hematoxilina-eosina (HE).

RESULTADOS

Os principais dados sobre os experimentos com as folhas e a brotação bem como com os extratos (taninos) de *Thiloo glaucocarpa* constam dos Quadros 1 a 3, e 4 a 6, respectivamente.

Experimentos com as folhas de *Thiloo glaucocarpa*

Experimentos com administrações únicas

Verificou-se que, dos 22 coelhos que receberam doses únicas, 17 adoeceram, dos quais 9 morreram; adicionalmente, um dos animais que adoeceram e se recuperaram, foi posteriormente sacrificado (Coelho 990).

A quantidade de folhas ou brotação necessária para causar a morte dos coelhos variou bastante. A menor dose que causou a morte foi de 2g/kg - brotação procedente dos municípios de Castelo, Piauí (Coelho 599) e de Aracati, Ceará (Coelho 605) - e a maior dose que não causou a morte foi de 6 g/kg - brotação procedente dos municípios de Itinga, Minas Gerais (Coelho 794), de Mopara, Bahia (Coelho 810) e de Fortaleza, Ceará (Coelho 990) e folhas maduras procedentes do município de Barra, Bahia (Coelho 797).

Nos experimentos com as folhas ou brotação em doses únicas com êxito letal, os coelhos adoeceram dentro de até 30 horas (difícil de se determinar exatamente) e a

Quadro 1. Experimentos em coelhos com as folhas ou brotação dessecada de *Thilao glaucocarpa*. Doses e manifestações clínicas

Coelho	Planta administrada					Sintomas				
	Nº (reg. SAP) ^a	Peso	Data da administração	Quantidade (g)	Dose (g/kg)	Infúcio dos sintomas após (1ª) administração	Evolução	Morte após (1ª) administração	Recuperado após administração da planta (Após ...)	Manifestações
Experimentos com administrações únicas										
Brotação col. dez. 1979 no município Castelo, Piauí										
597 (22699)	4150	16.01.80	28	7	6h30 min	± 3h40 min	± 10h10 min	-	-	Não foram vistos. Foi encontrado morto em decúbito esterno-abdominal; com abdômen volumoso, sinais externos de diarreia.
598 (22700)	4000	16.01.80	28	7	10h10 min	25 min	10h35 min	-	-	Deitado em decúbito esterno-abdominal; com abdômen volumoso; sem sinais externos de diarreia. Encostou fofinho no chão e morreu nessa posição
599 (22701)	3850	17.01.80	7,7	2	± 24h	± 21h	± 45h	-	-	Anorexia. Foi encontrado morto em decúbito lateral
603	3600	29.01.80	3,6	1	-	-	-	-	-	Sem sintomas
604	3900	29.01.80	1,95	0,5	-	-	-	-	-	Sem sintomas
Folhas ± maduras col. nov. 1979 no mun. Pimenteiras, Piauí										
600 (22702)	3550	17.01.80	7,1	2	-	-	-	-	-	Sem sintomas
601 (22702)	4600	29.01.80	18,4	4	29h22 min	2 min	29h24 min	-	-	Estava calmo. De repente teve ataque convulsivo, caiu de lado, deu 2 gritos baixos, e morreu
602 (22703)	4400	29.01.80	26,4	6	± 24h	± 19h30 min	± 43h30 min	-	-	Esteve parado o dia todo com anorexia. Não defecou. Foi encontrado morto.
Brotação col. 5-11.2.80 no mun. Aracati, Ceará										
605 (22748)	3900	02.07.80	7,8	2	13h30 min	± 13h30 min	± 27h	-	-	Abdômen volumoso. Ficou em decúbito lateral e foi encontrado morto nessa posição
608 (22734)	3650	28.05.80	14,6	4	8h30 min	± 19h	± 27h30 min	-	-	Foi observado que estava com abdômen volumoso. Foi encontrado morto, em decúbito lateral
613	3500	14.05.80	7	2	-	-	-	-	-	Sem sintomas
620	2550	31.07.80	2,55	1	-	-	-	-	-	Sem sintomas
Folha madura, col. 9.8.84, na Faz. Vale do Sol, no mun. Barra, Bahia										
797	3050	19.09.84	27,75	6	± 72h	± 4 dias	-	7 dias	-	Anorexia variável durante aprox. 4 dias. Fezes sob forma de bolotas em pequena quantidades e escuras. Não urinou durante 2 desses dias. Desta maneira adoeceu levemente, mas se recuperou
Brotação, col. 17.10.84, em Água Fria dos Sobrados, no mun. Itinga, Minas Gerais										
794	3320	29.11.84	19,92	6	± 24h	8 dias	-	9 dias	-	Anorexia variável durante aprox. 8 dias. Fezes sob forma de bolotas em quantidade menor, tamanho normal, escuras; não urinou alguns dias. Desta maneira adoeceu leve a moderadamente, mas se recuperou
Brotação, col. 13.12.84, no mun. Mopara, Bahia										
762 (23445)	4300	01.02.85	17,2	4	± 48h	2 dias	-	4 dias	-	Anorexia variável durante 2 dias. Fezes sob forma de bolotas em menor quantidade e menor tamanho, de cor normal. Não urinou em um desses dias. Desta maneira adoeceu levemente, mas se recuperou
796 (23445)	2780	18.01.85	16,7	6	10h45 min	33h	43h45 min	-	-	Anorexia. Foi encontrado morto
810	3050	14.03.85	27,75	6	± 48h	3 dias	-	5 dias	-	Anorexia variável durante 3 dias. Fezes sob forma de bolotas em menor quantidade e tamanho, escuras. Sempre urinou. Desta maneira adoeceu levemente, mas se recuperou
Brotação, col. em abril 1987, no mun. Fortaleza, Ceará										
982 (24298)	2750	14.05.87	-	4	± 24h	± 48h	-	3 dias	-	Só anorexia moderada durante 2 dias
989	2780	12.05.87	-	2	± 24h	± 48h	-	3 dias	-	Só anorexia leve durante 2 dias
990 (24298)	3050	20.05.87	-	6	± 24h	4 dias	Sacr. em 13.8.87	5 dias	-	Anorexia acentuada durante 3 dias, moderada durante 1 dia; durante esse período fezes em quantidade moderada e sob forma de bolotas pequenas/médias
994	2550	27.05.87	-	3	± 24h	7 dias	-	8 dias	-	Anorexia acentuada durante 3 dias, mais 4 dias com anorexia moderada; durante esse período fezes em quantidade pequena/moderada sob forma de bolotas de tamanho pequeno/médio
1014 (24285)	2920	29.07.87	-	6	± 24h	26h	50h	-	-	Anorexia; irrequieto 15 minutos antes de morrer
Experimentos com 2 administrações										
Brotação col. abril 1987, no mun. de Fortaleza, Ceará										
956 (24279)	3340	11.08.87	-	3	± 24h	24h	48h	-	-	Teve anorexia acentuada, não defecou. Parado. Amanheceu morto no 3º dia do experimento
987 (24223)	3100	21.05.87	-	3	± 24h	24h	48h	-	-	Anorexia, poucas fezes. Morreu no infúcio do 3º dia do experimento sem outras manifestações
993 (24232)	2600	27.05.87	-	3	± 24h	24h	48h	-	-	Arroxia, poucas fezes. Amanheceu morto no 3º dia do experimento
995 (24233)	2370	27.05.87	-	6	± 24h	48h	72h	-	-	Anorexia, poucas fezes sob forma de bolotas pequenas e escuras. No 4º dia do experimento amanheceu morto
Experimentos com mais de 2 administrações										
Brotação col. em abril 1987, no mun. Fortaleza, Ceará										
998 (24242)	3050	14.05.87 até 05.06.87	-	2 g/kg/diário x 23	-	-	Sacr. no 24º dia, isto é no dia seguinte da última administração da planta	-	-	Praticamente não adoeceu
999 (24243/44)	2550	27.05.87 até 10.06.87	-	3 g/kg/diário x 15	-	-	Sacr. no 16º dia, isto é no dia seguinte da última administração da planta	-	-	Praticamente não adoeceu

^aMaterial histopatológico registrado no Setor de Anatomia Patológica da Unidade de Pesquisa em Saúde Aniaml (UAPNPSA) da Embrapa.

morte se deu dentro de até 50 horas após a administração da planta.

Nos experimentos com êxito letal, em que os coelhos morreram dentro do prazo de até 30 horas após a administração da planta, os sintomas observados foram principalmente abdômen volumoso (7 g/kg da brotação - Coelho 597; 7 g/kg da brotação - Coelho 598; 2g/kg da brotação - Coelho 605; 4 g/kg da brotação - Coelho 608);

num deles (Coelho 597) observou-se adicionalmente diarreia; em um outro foi observado somente ataque convulsivo (4 g/kg das folhas mais ou menos maduras - Coelho 601). Nos coelhos que morreram entre 30 e 50 horas após a administração da planta (2 g/kg da brotação - Coelho 599; 6 g/kg das folhas mais ou menos maduras - Coelho 602; 6 g/kg da brotação - Coelho 796; 6 g/kg da brotação - Coelho 1014) observou-se somente anorexia.

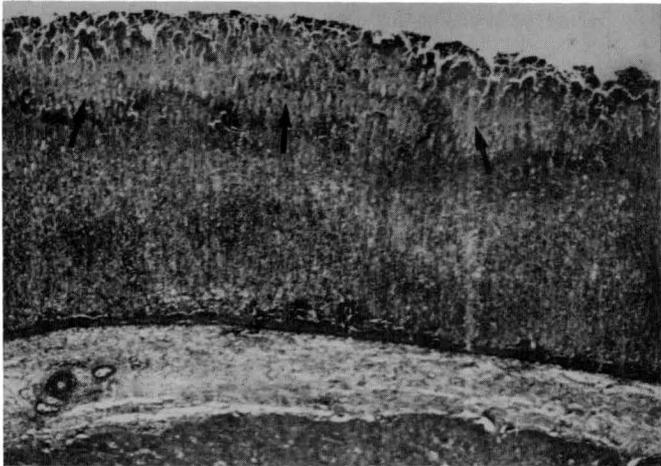
Quadro 2. Aachados de necropsia na intoxicação experimental com as folhas ou brotação de *Thilao glaucocarpa* em coelhos

Coelho Nº (reg. SAP)	Dose da planta administrada g/kg	Fígado		Rins		Aparelho digestivo				
		Coloração	Lobulação nftida	Pálidos ou claros	Escuros	Estômago	Intestino delgado	Ceco	Cólon	
<i>Experimentos de administrações únicas</i>										
597 (22699)	7	Externamente e ao corte mais claro	+ ^a	-	-	Externamente com manchas vermelhas. Epitélio deixa-se raspar. Própria avermelhada	-	Muito dilatado, com muito gás e conteúdo líquido	Conteúdo líquido, inclusive no reto	
598 (22700)	7	Externamente e ao corte mais claro	-	-	-	Externamente com áreas de infiltração hemorrágica, outras de congestão. Mucosa com erosões e áreas avermelhadas	-	Muito dilatado, com conteúdo líquido	Conteúdo líquido, no reto cremoso	
599 (22701)	2	-	+	+	-	-	-	-	Bolotas endurecidas no cólon e reto	
601 (22702)	4	Cor cinza- amarelada	+	+	-	Áreas avermelhadas na mucosa	-	-	-	
602 (22703)	6	Externamente e ao corte mais claro	-	-	-	Externamente área avermelhada. Na mucosa petéquias e áreas avermelhadas	Com conteúdo líquido levemente marrom	Conteúdo semilíquido	Reto com bolotas deformadas ressequidas	
605 (22748)	2	Coloração mais clara	+	-	-	-	-	-	-	
608 (22734)	4	Cor clara	+	-	-	Parede edemaciada, mucosa parcialmente avermelhada com membranas difteróides sobre grandes áreas	-	Conteúdo líquido	Conteúdo líquido	
796 (23445)	6	-	+	+	-	Na região pilórica mucosa coberta por sangue	Os 30 cm iniciais com conteúdo vermelho (sangue)	Conteúdo normal	Conteúdo normal	
990 (24298)	6	-	-	-	-	-	-	-	-	
1014 (24285)	6	Mais claro	+	-	Parte interna da cortical mais escura	Um quarto da superfície da mucosa com material friável aderido	-	-	-	
<i>Experimentos com 2 administrações</i>										
956 (24279)	3 x 2	Mais escuro (vermelho- marrom escuro)	+	-	-	-	-	-	-	
987 (24223)	3 x 2	-	+	-	-	-	-	-	Conteúdo bastante ressequido e repleto	
993 (24232)	3 x 2	Mais escuro	+	-	Cor de beterraba	Mucosa espessada de cor vermelho-escura, conteúdo escuro	-	-	-	
995 (24233)	6 x 1 1,5 x 1	-	-	-	Coloração de beterraba	-	-	-	-	
<i>Experimentos com mais de 2 administrações</i>										
998 (24242)	2 x 23	Bem escuro (marrom-preta)	-	-	Levemente escuros	-	-	-	-	
999 (24243/44)	3 x 14	Muito escuro (verde musgo escura)	-	-	Rins escuros, com tonalidade um pouco mais avermelhada	-	Com mucosa de cor vermelho-escura	-	-	

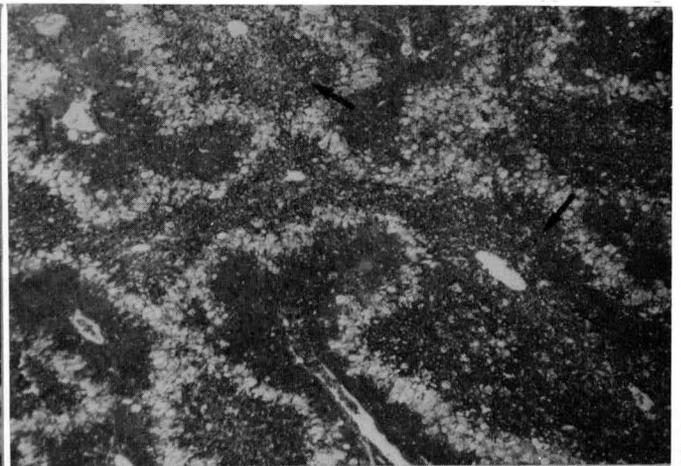
^a + Alteração presente, - alteração ausente.

Nos coelhos que adoeceram, mas se recuperaram, os primeiros sintomas foram observados dentro de 24 (Coelhos 794, 982, 989, 990, 994) ou no máximo até 72 horas (Coelhos 762, 797, 810) após a administração da planta e

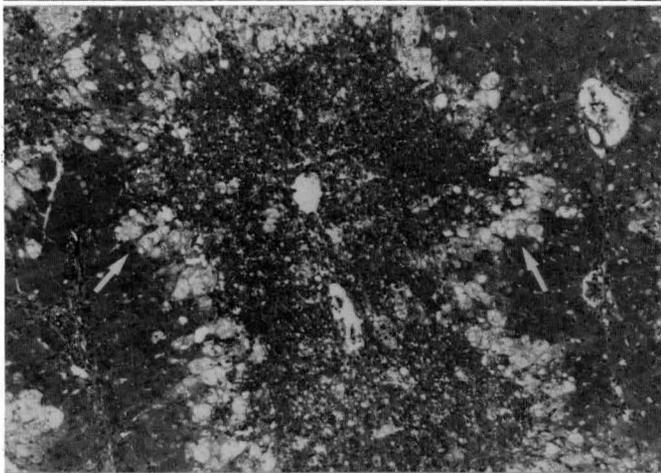
consistiram em anorexia e diminuição da quantidade e tamanho das fezes que, por vezes, ficavam mais escuras. Os animais se recuperaram, no máximo, até 8 dias após a administração da planta.



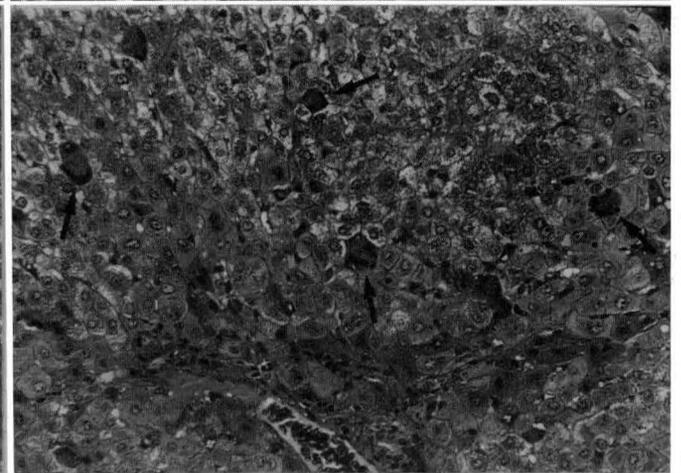
1



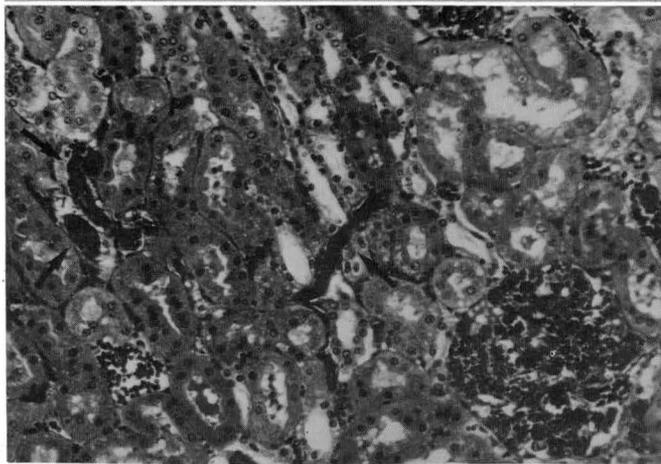
2



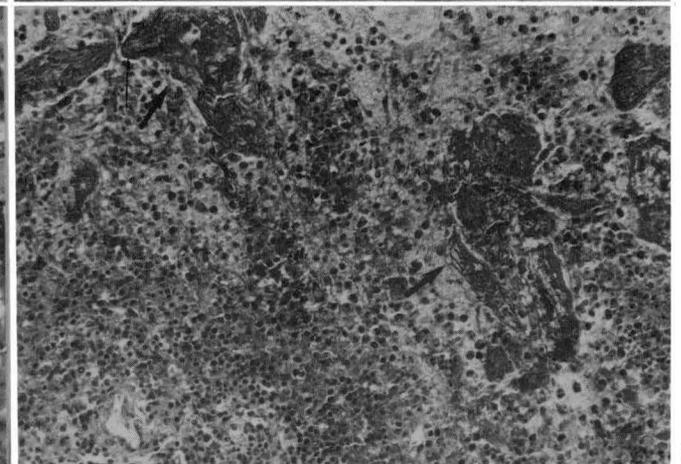
3



4



5



6

Fig. 1. Necrose massiva da porção superficial da mucosa (setas) e leve edema da submucosa do estômago. Intoxicação experimental por *Thiloa glaucocarpa* (folhas) (Coelho 605, SAP 22748). HE, obj. 2,5.

Fig. 3. Lesão mostrada na Fig. 2, com maior aumento, detalhando a larga faixa de hepatócitos tumefeitos ou em lise (setas). (Coelho 995, SAP 24233). HE, obj. 6,3.

Fig. 5. Trombos hialinos em pequenos vasos no córtex renal (setas). Intoxicação experimental por *T. glaucocarpa* (folhas) (Coelho 608, SAP 22734). HE, obj. 16.

Fig. 2. Fígado com necrose e hemorragia centrolobulares (setas), circundadas por larga faixa de hepatócitos muito tumefeitos ou em lise. Intoxicação experimental por *T. glaucocarpa* (folhas) (Coelho 995, SAP 24233). HE, obj. 2,5.

Fig. 4. Acúmulo de pigmento de cor marrom-amarelado no citoplasma de células multinucleadas (setas). Intoxicação experimental por *T. glaucocarpa* (folhas) (Coelho 999, SAP 23244). HE, obj. 16.

Fig. 6. Trombos em vénulas e seios do baço (setas). Intoxicação experimental por *T. glaucocarpa* (folhas) (Coelho 602, SAP 22703). HE, obj. 16.

Quadro 4. Experimentos em coelhos com extratos (taninos) obtidos de *Thiloa glaucocarpa*

Coelho		Extrato administrado				Sintomas				
Nº (reg. SAP)	Peso	Série	Data	Quantidade (g)	Dose (g/kg)	Início dos sintomas após (1ª) administração	Evolução	Morte após (1ª) administração	Recuperado após administração do extrato (Após ...)	Manifestações
<i>Experimentos com administrações únicas</i>										
955 (23977)	3180	1ª	10.10.86	6,36	2	13h	25h30 min	38h30 min	-	Completa anorexia e ausência de fezes. No 2º dia do experimento à noite foi encontrado morto
921	3440	1ª	14.10.85	3,44	1	-	-	-	-	Sem sintomas
992 (24296)	3620	2ª	11.08.87	3,62	1	→ 24h	± 11h	35h	-	Anorexia, menor quantidade de fezes; durante os últimos 15 min. caiu em decúbito lateral, fez movimentos de pedalagem, deu gritos e morreu
996 (24283)	3040	2ª	29.07.87	6,08	2	± 24h	10h15 min	34h15 min	-	Anorexia completa e sonolência. Foi encontrado morto
1007	3420	2ª	13.08.87	1,71	0,5	± 48h	± 48h	-	4 dias	Anorexia passageira e menor quantidade de fezes
<i>Experimentos com 2 administrações</i>										
973 (24004)	3170	1ª	22.10.86 23.10.86	3,17 3,17	1 1	27h	6h	33h	-	Anorexia acentuada e sonolência. Morreu em decúbito esterno-abdominal
<i>Experimentos com mais de 2 administrações</i>										
895 (24035)	3140	1ª	24.10-31.10.86 01.11.86 02.11.86	1,57 x 8 3,2 4,0	0,5 x 8 1 1,2	13 dias	48h	Sacrificado em 8.12.86	15 dias	Em 5 e 6.11.87 leve anorexia e quantidade de fezes diminuída
1007 (24324)	3400	2ª	10.09-16.09.87	1,7 x 7	0,5 x 7	± 72h	48h	Sacrificado no 8º dia do experimento	5 dias	Anorexia moderada e quantidade diminuída de fezes nos 4º e 5º dias do experimento. Em seguida se recuperou apesar da continuação das administrações
1012 (24330)	2660	2ª	17.09-19.09.87	2,05 x 3	0,75 x 3	± 48h	± 12h	2 dias e meio	-	Anorexia e menor quantidade de fezes. Encontrado morto
1013 (24322)	2900	2ª	10.09-14.09.87	1,45 x 5	0,5 x 5	± 24h	3 dias e meio	4 dias e meio	-	Anorexia progressiva e quantidade de fezes diminuída. Nos últimos minutos antes de morrer debateu-se um pouco
1016 (24307)	3060	2ª	19.08-25.08.87	1,53 x 7	0,5 x 7	± 24h	6 dias	7 dias	-	Anorexia bastante acentuada; quase não defecou; últimos 2 dias com sonolência. Amanheceu morto no 8º dia
1021 (24365)	2740	2ª	23.09-29.09.87	1,4 x 7	0,5 x 7	± 4 dias	4 dias	Sacrificado no 9º dia do experimento	8 dias	Do 5º ao 8º dia do experimento não comeu nada; fezes em quantidade pequena sob forma de bolotas de tamanho médio a pequeno. No 9º dia recuperação do apetite, maior quantidade de fezes

sionalmente, alguns núcleos em picnose eram vistos. Com freqüência, células muito tumefeitas evoluíam para a lise (vide abaixo). Por vezes, células em apoptose (vide abaixo) eram vistas em meio às áreas de tumefação, notadamente nos casos em que esta se mostrava mais acentuada. Vacuolização do citoplasma de hepatócitos, embora relativamente freqüente (6 casos), não constituiu uma alteração muito importante, porquanto sempre apareceu com intensidade leve a moderada. Grandes e/ou pequenos vacúolos eram vistos no citoplasma de hepatócitos, ora nas zonas centrais, ora nas zonas intermediárias e periféricas dos lóbulos hepáticos. Presença de massas eosinofílicas homogêneas no citoplasma de hepatócitos ocorreu em 4 casos. Essas massas possuíam forma mais ou menos arredondada, porém não eram bem delimitadas; variavam muito de tamanho e eram mais freqüentes em hepatócitos fortemente tumefeitos. Lise de hepatócitos foi um achado freqüente (7 casos) e esteve intimamente relacionada com a tumefação de hepatócitos, pois somente ocorreu em áreas onde a tumefação estava presente. A lesão era sempre de carácter focal, atingindo grupos de células ou células isoladas e caracterizava-se por dissolução celular (ruptura da membrana), sem figuras de picnose ou cariorrexia; os detritos celulares permaneciam em meio aos outros hepatócitos. Apoptose de hepatócitos ocorreu não muito freqüentemente (4 casos) e era representada por necrose individual de células, isto é, hepatócitos isolados mostravam citoplasma bastante eosinofílico, condensado, não se divisava a membrana nuclear e, por vezes, restos de cromatina eram visíveis dentro da célula necrótica.

Com relação à distribuição, a lesão aparecia principalmente nas zonas intermediárias e, por vezes, também nas zonas centrais dos lóbulos hepáticos. Necrose massiva de hepatócitos, com figuras de picnose e cariorrexia, foi observada em 5 casos. A lesão atingia preferencialmente as zonas centrais e parte das zonas intermediárias, e nestas áreas mostrava-se difusa, afetando praticamente todos os hepatócitos. Presença de microtrombos nos sinusóides e veias sublobulares do fígado foi observada em 6 casos. Os microtrombos apresentavam-se como estruturas eosinofílicas esféricas de diversos tamanhos, ora homogêneas, ora granulares, que, com freqüência, eram acompanhados por agregados de trombócitos. Congestão e/ou hemorragias foi uma alteração relativamente freqüente, aparecendo em 6 casos. Geralmente, ocorria acompanhando as áreas de necrose massiva, ou seja, o sangue acumulava-se entre os hepatócitos necróticos; em um único caso (Coelho 601) observou-se congestão sem a presença de necrose. Em todos os casos, o sangue tendia a acumular-se nas áreas centrais dos lóbulos hepáticos.

No rim, a lesão mais freqüentemente encontrada foi a degeneração albuminosa-granular de células epiteliais tubulares da cortical e da junção córtico-medular, vista em 5 casos. As células afetadas mostravam-se um pouco tumefeitas, com citoplasma granular, sem, contudo, se evidenciarem alterações nucleares. Em apenas 2 casos, observou-se necrose de células epiteliais em alguns poucos túbulos isolados. As células epiteliais mostravam-se sem núcleo ou com núcleo em picnose ou cariorrexia; raramente os túbulos dissolviam-se como um todo, isto é, fi-

Quadro 5. Achados de necropsia na intoxicação experimental por extratos (taninos) de *Thiloa glaucocarpa* em coelhos

Coelho Nº (reg. SAP)	Extrato administrado (g/kg)	Fígado		Rins		Aparelho digestivo				
		Coloração	Lobulação nítida	Claros	Escuros	Estômago	Intestino delgado	Ceco	Cólon	
<i>Experimentos com administrações únicas</i>										
955 (23977)	2	-	+(a)	+	-	-	-	Com conteúdo um pouco ressequido	-	-
992 (24296)	1	-	+	-	-	-	-	-	-	-
996 (24283)	2	-	+	+	-	-	-	-	-	-
<i>Experimentos com 2 administrações</i>										
973 (24004)	1 x 2 ^(b)	-	+	+	-	-	-	-	-	-
<i>Experimentos com mais de 2 administrações</i>										
895 (24035)	0,5 x 8 1 x 1 1,2 x 1	Muito escuro	-	-	-	-	-	-	-	-
1007 (24324)	0,5 x 7	Levemente escuro	-	-	Levemente escuros	-	Na parte inicial com mucosa escura	-	-	-
1012 (24330)	0,75 x 3	-	+	+	-	-	-	-	-	-
1013 (24322)	0,5 x 5	Escuro	+	-	-	Parede da região fúndica levemente espessada e com mucosa um pouco rugosa de cor cinza-amarelada	Parede duodenal moderadamente espessada	Conteúdo com cor marrom-avermelhada	-	-
1016 (24307)	0,5 x 7	Escuro	+	-	Cortical escura	Áreas da mucosa embebidas de sangue	-	Dilatado e com conteúdo abundante e ressequido	-	-
1021 (24365)	0,5 x 7	Bem escuro	+	-	-	-	-	Com conteúdo mole e um pouco escuro	-	-

(a) + Alteração presente, - alteração ausente;

(b) 1 x 2 = 1 g/kg em 2 dias consecutivos.

cavam constituídos apenas pela membrana basal e uma massa eosinofílica amorfa ou granular. Congestão renal foi vista em 3 casos; os glomérulos mostravam-se particularmente mais congestionados que os vasos do interstício. Hemorragias foram observadas em apenas um caso e se faziam para dentro dos espaços de Bowmann e interstício. Adicionalmente, apareceram ainda trombos nos glomérulos e vênulas renais em 2 casos e cilindros granulares nos túbulos do córtex e da medula, também em 2 casos. No baço, observou-se congestão em 7 casos. Também em 7 casos, ocorreu a presença de trombos, ricos em fibrina, dentro de capilares, seios e vênulas do baço. Nos trombos maiores, além de fibrina, encontravam-se hemácias e leucócitos. Com freqüência, os trombos obstruíam boa parte das estruturas vasculares acima mencionadas.

No pulmão, observaram-se congestão (3 casos), edema (2 casos), hemorragias (2 casos), trombos em capilares e pequenas vênulas (2 casos), presença de muitos megacariócitos nos capilares (2 casos) e atelectasia focal (1 caso). No coração, em um único caso (Coelho 608), microtrombos foram vistos em capilares e vênulas.

No coelho que adoeceu, se recuperou e foi posteriormente sacrificado (Coelho 990), os exames histopatológicos revelaram discretos focos de necrose, com reação in-

flamatória e pequena quantidade de pigmento no intestino delgado e leve tumefação de hepatócitos.

Experimentos com 2 administrações

Os 3 coelhos que receberam doses iguais (3 g/kg) em 2 dias seguidos (Coelho 956, 987, 993), bem como um 4º que recebeu dose de 6 g/kg no 1º dia e dose de 1,5 g/kg no 3º dia (Coelho 995), adoeceram e morreram. Os primeiros sintomas foram observados dentro de aproximadamente 24 horas após a administração da planta. O prazo entre a primeira administração e a morte foi de 48 horas nos 3 primeiros e de 72 horas no 4º coelho. Os sintomas observados nesses 4 animais foram anorexia e eliminação de pequena quantidade de fezes sob forma de pequenas esferas.

Os achados de necropsia nesses 4 coelhos foram: estômago com mucosa espessada, de cor vermelho-escura e com conteúdo escuro em 1 coelho (993), cólon repleto com conteúdo bastante ressequido em outro (Coelho 987), fígado mais escuro (Coelhos 956, 993), e/ou com lobulação nítida (956, 987, 993), rim com coloração de beterraba em 2 coelhos (993, 995).

As alterações histológicas observadas nesses 4 animais revelaram necrose da mucosa do estômago em 3 casos,

Quadro 6. Achados histológicos na intoxicação experimental com extratos da *Thiloa glaucocarpa* em coelhos

Coelho Nº (reg. SAP)	Dose (g/kg)	Condição	Tubo digestivo																						
			Fígado			Rim				Baço															
			Edema da mucosa e submucosa	Congestão e/ou hemorragias	Necrose da mucosa	Reação inflamatória	Presença de pigmento	Tumefação de hepatócitos	Vacuolização de hepatócitos	Massas eosinofílicas intraplasmáticas	Lise de hepatócitos	Apoptose	Necrose massiva	Microtrombos	Congestão e/ou hemorragias	Presença de pigmento	Degeneração albuminosa granular	Necrose do fígado	Congestão	Hemorragias	Congestão	Trombos			
Experimentos com administração única																									
955	2 x 1	Morreu	-	-	-	-	-	p++(+)	p++(+)	p++(+)	-	-	e(+)	-	ei++(+)	-	+	-	+	-	-	-	+++		
(23977)																									
992	1 x 1	Morreu	-	-	-	-	-	p+	-	p+	-	-	ei+++	-	d+	-	+	-	+	-	-	-	+++		
(24296)																									
996	2 x 1	Morreu	-	-	-	-	-	p++(+)	ei++(+)	p+	-	d++(+)	-	+	ei++(+)	-	-	-	(+)	-	-	-	+++		
(24283)																									
Experimentos com 2 administrações																									
173	1 x 2	Morreu	-	-	-	I+	IE+	d++	d+	d++	d+++	ei+	-	-	+++	-	+	-	-	-	-	-	-		
(24004)																									
Experimentos com mais de 2 administrações																									
895	0,5 x 1	Sacrificado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-		
(24035)																									
1007	1 x 1	Sacrificado	-	-	-	I+(+)	I+++	p+	c+	-	-	i(+)	-	-	-	d+++	-	-	-	-	-	-	-		
(24324)																									
1012	0,75 x 3	Morreu	-	-	-	I+	-	p+	p+	p++	-	-	i+++	+	ei+++	-	-	-	-	-	-	-	-		
(24330)																									
1013	0,5 x 5	Morreu	-	-	-	I+	-	-	-	ip(+)	-	i++(+)	i++(+)	-	ei+	-	+	-	-	-	-	-	-		
(24322)																									
1016	0,5 x 7	Morreu	-	-	-	I+	I+	p+	p+	i+	i+	d+	-	-	c+++	d++	-	-	-	-	-	-	-		
(24306)																									
1021	0,5 x 7	Sacrificado	-	-	-	I+	I+	ip+	ip+	ip++(+)	-	ip++(+)	-	-	ei++(+)	d+++	-	-	-	-	-	-	-		
(24365)																									

(a) p = peritubular, i = zona intermedifária do fígado, e = centrolobular, d = difusa;
 (b) ++ = Lesão acenuada, + = moderada, + leve, - ausente, (+) discreta, meio grau;
 (c) I = Intestino delgado, E = estômago.

em um deles, adicionalmente, também no intestino delgado, e somente da mucosa do intestino delgado em 1 caso. Reação inflamatória predominantemente neutrocitária somente foi encontrada nos 2 casos em que a necrose era mais intensa, estando ausente nos casos em que a necrose era discreta. Congestão e/ou hemorragias apareceram uma única vez, no intestino delgado. Presença de pigmento marrom-amarelado foi observada nos mesmos casos e mesmos locais onde ocorreu a necrose. No fígado, a tumefação de hepatócitos esteve presente em todos os casos e a vacuolização citoplasmática em apenas 2 casos. Massas eosinofílicas arredondadas dentro do citoplasma de hepatócitos foram observadas em apenas 1 caso, enquanto que lise de hepatócitos esteve presente em 3 casos. Do mesmo modo, apoptose apareceu em apenas 1 caso e a necrose massiva ocorreu em 3 casos. Microtrombos foram vistos em 1 caso e congestão e/ou hemorragias em 3 casos. No rim, degeneração albuminosa granular estava presente em 2 casos, necrose de células epiteliais tubulares em 1 caso e congestão e hemorragias em 3 casos. Adicionalmente, foram vistos cilindros hialinos em 1 caso e granulares em outro, nos túbulos uriníferos da cortical e da medular. No baço, congestão e presença de trombos foram encontradas em todos os 4 casos. No pulmão, observaram-se congestão em 2 casos, hemorragias em 2 casos, atelectasia focal em 1 caso e presença de muitos megacariócitos nos capilares também em 1 caso.

Experimento com mais de 2 administrações

Os 2 coelhos que receberam mais de 2 doses diárias (Coelhos 998 e 999) não adoeceram e foram sacrificados no dia seguinte à última administração. À necropsia, foram encontrados fígado e rins escuros em ambos; a mucosa do duodeno era de cor vermelho-escuro em um animal (Coelho 999) e os músculos da região paraesofágica e intercostais de cor cinza-escuro em outro (Coelho 998).

Os exames histológicos revelaram discretos focos de necrose com congestão e hemorragias no intestino delgado de 1 animal. Pequenas quantidades de pigmento marrom-amarelado foram identificadas em um animal no estômago e em outro no intestino delgado. No fígado, leve tumefação de hepatócitos foi encontrada nos 2 animais. Presença de um pigmento marrom-amarelado também foi identificada nas células de Kupffer e em células multinucleadas, entre as trabéculas, também em ambos. No rim, leve degeneração albuminosa granular e um pequeno número de túbulos com necrose foram observados também nos 2 animais. No baço, em 1 caso, evidenciou-se a presença de pigmento nas células reticulares, idêntico ao encontrado no fígado, e no outro, congestão.

Experimentos com os extratos (taninos) de Thiloa glaucocarpa

Foram feitas duas séries de experimentos com a Fração 3 obtida em duas operações.

Experimentos de administrações únicas

Dos 5 coelhos que receberam doses únicas, 4 adoce-

ram, dos quais 3 morreram e um se recuperou. A menor dose do extrato necessária para causar a morte foi 2 g/kg na 1ª série (Coelho 955) e 1 g/kg na 2ª série (Coelho 992).

Nos experimentos de doses únicas que alcançaram êxito letal, os coelhos adoeceram entre 13 e 24 horas e a morte se deu entre 34h 15min. e 38h 30min. após a administração da planta. Os sintomas observados foram principalmente anorexia e ausência ou diminuição na quantidade de fezes.

No único coelho que adoeceu e se recuperou (Coelho 1007), foi observada anorexia passageira e eliminação de menor quantidade de fezes; o animal foi considerado recuperado 4 dias após a administração da planta. Posteriormente, esse animal recebeu administrações repetidas da planta.

À necropsia, foram encontradas alterações principalmente no fígado, que apresentava lobulação nítida, em todos os 3 coelhos que morreram. Em 1 deles (Coelho 955), foi observado ainda que os rins estavam mais claros e o conteúdo do ceco um pouco ressequido.

Histologicamente, não se observaram quaisquer lesões no tubo digestivo dos 3 coelhos necropsiados. No fígado observou-se tumefação de hepatócitos nas zonas periféricas dos lóbulos hepáticos em todos os 3 casos, vacuolização de hepatócitos e presença de massas eosinofílicas intracitoplasmáticas em 2 casos, lise de hepatócitos e congestão e/ou hemorragias nos 3 casos, apoptose e presença de microtrombos em 1 caso e necrose massiva de hepatócitos em 2 casos. No rim, degeneração albuminosa granular esteve presente em 2 casos, necrose das células epiteliais de poucos túbulos contornados em apenas 1 e congestão em todos os 3 casos. Além dessas lesões, evidenciou-se em 1 caso a presença de cilindros hialinos dentro de túbulos, principalmente na medular do rim. No baço, observaram-se congestão e trombos em todos os 3 casos. No pulmão, presença de congestão, edema e microtrombos em 1 caso.

Experimentos com 2 administrações

Só um animal (Coelho 973) recebeu 2 administrações. Foi-lhe administrado 1 g/kg por dia em 2 dias consecutivos (1ª série). Os primeiros sintomas foram observados 27 horas após a 1ª administração do extrato. O prazo entre a primeira administração e a morte foi de 33 horas. Os sintomas foram anorexia acentuada e sonolência.

À necropsia, o fígado mostrava lobulação nítida e os rins estavam mais claros.

Histologicamente, observou-se necrose da porção superficial da mucosa do intestino delgado, acompanhada de reação inflamatória e presença de pigmento marrom-amarelado na luz e na mucosa do intestino delgado. No estômago, o pigmento acima referido foi encontrado, porém não outras lesões. No fígado, encontraram-se tumefação, vacuolização e lise de hepatócitos; congestão e/ou hemorragias, massas eosinofílicas intracitoplasmáticas e apoptose também estiveram presentes. No rim observou-se degeneração albuminosa granular.

Experimento com mais de 2 administrações

Um coelho (895) recebeu 0,5 g/kg por dia, durante 8 dias, no 9º dia 1 g/kg e no 10º dia 1,2 g/kg. Esse coelho pertenceu à 1ª série.

Quatro coelhos (1007, 1013, 1016, 1021) receberam 0,5 g/kg por dia, durante 5 a 7 dias, um coelho (1012) 0,75 g/kg por dia, durante 3 dias. Todos esses coelhos pertenceram à 2ª série.

O coelho 895 adoeceu levemente 72 horas após a 10ª administração (que foi de 1,2 g/kg), e mostrou sintomas por 2 dias, depois se recuperou; as administrações anteriores não causaram o aparecimento de sintomas. Esse coelho foi sacrificado no 6º dia após a suspensão da administração dos extratos.

Os coelhos 1012, 1013 e 1016 morreram. Os coelhos 1007 e 1021 adoeceram 72 e 96 horas após a 1ª administração e mostraram sintomas durante 2 e 4 dias, respectivamente, e se recuperaram, o primeiro apesar da continuação das administrações diárias do extrato, o segundo após sua suspensão. Esses 2 coelhos foram sacrificados no 8º e 9º dias do experimento, respectivamente, ambos após terem recebido 7 administrações diárias.

Nos experimentos com êxito letal, os coelhos adoeceram dentro de 24 a 48 horas e a morte se deu dentro de 2 e meio a 7 dias após a 1ª administração do extrato. Os principais sintomas mostrados tanto pelos coelhos que morreram como pelos que se recuperaram, foram principalmente anorexia e quantidade de fezes diminuída.

Os achados de necropsia nos 3 coelhos que morreram foram: estômago com parede da região fúndica levemente espessada e com a mucosa um pouco rugosa e de cor cinza-amarronzada em 1 coelho (1013), com áreas da mucosa estomacal embebidas de sangue em outro (1016); parede duodenal moderadamente espessada em 1 coelho (1013), ceco dilatado com conteúdo abundante e ressequido em 1 coelho (1016) e com conteúdo de cor marrom-avermelhada em outro (Coelho 1013). O fígado apareceu mais escuro em 2 coelhos (1013, 1016), com lobulação mais nítida nos 3 coelhos; os rins estavam mais escuro em 1 coelho (1016) e mais claros em outro (1012). Nos 3 coelhos que se recuperaram e foram sacrificados (Coelhos 895, 1007, 1021), observou-se que a parte inicial do intestino delgado estava com a mucosa escura em 1 coelho (1007), o conteúdo do ceco um pouco escuro em outro (Coelho 1021), o fígado estava mais escuro em todos 3, em um, adicionalmente, a lobulação era nítida (Coelho 1021), em outro (Coelho 1007) os rins estavam mais escuros.

Histologicamente, encontrou-se no intestino delgado dos 3 animais que morreram (1012, 1013, 1016), necrose da porção superficial da mucosa com reação inflamatória e presença de pigmento marrom-amarelado em 1 deles (Coelho 1016). No fígado de todos os 3 animais, observaram-se tumefação de hepatócitos e congestão e/ou hemorragias, em 2 deles vacuolização e lise de hepatócitos (Coelhos 1012, 1016), apoptose também em 2 casos (Coelhos 1013, 1016), em 1 presença de massas eosinofí-

licas intracitoplasmáticas (Coelhos 1013) e em outro presença de microtrombos nos vasos hepáticos (1012). Necrose massiva de hepatócitos ocorreu nos animais de números 1012 e 1013. No coelho 1016, observaram-se, adicionalmente, leve cirrose hepática com proliferação de tecido conjuntivo a partir dos espaços-porta, que, por vezes, penetrava entre os lóbulos, bilestase, leve megalocitose e desaparecimento de grupos de hepatócitos, com preenchimento dos espaços por sangue. No rim, observou-se degeneração albuminosa granular de células epiteliais tubulares em um caso (Coelho 1013). No baço, a congestão esteve presente em todos os 3 casos e os trombos em 1 caso (1016). No pulmão, encontrou-se congestão (1012 e 1016) e edema e hemorragias (1012).

Nos 3 animais sacrificados (Coelhos 895, 1007, 1021) observaram-se no intestino delgado congestão e/ou hemorragias em 1 animal (Coelho 1007), infiltrados inflamatórios predominantemente neutrocitários e presença de pigmento marrom-amarelado em 2 (Coelhos 1007, 1021). Adicionalmente, observou-se presença de células multinucleadas contendo pigmento marrom-amarelado, na submucosa do intestino delgado (Coelho 1007). No fígado, encontraram-se tumefação de hepatócitos em todos os 3 casos, vacuolização de hepatócitos em 1 deles (Coelho 1007), apoptose em 2 (Coelhos 1007, 1021) e presença de pigmento marrom-amarelado nas células de Kupffer e em células multinucleadas em todos os 3 animais. Adicionalmente, 1 animal (Coelho 1021) apresentou leve megalocitose e algumas células em mitose. No baço, apareceu congestão em apenas 1 caso (Coelho 1021).

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Foi verificado que o coelho é sensível à intoxicação pelas folhas de *Thiloa glaucocarpa*. Tanto com as administrações únicas como com as repetidas, predominavam no quadro clínico-patológico alterações relativas ao tubo digestivo e ao fígado, e havia, em bem menor intensidade, lesões renais.

Verificou-se que o coelho também é sensível à intoxicação pela Fração 3 (taninos) obtida das folhas de *T. glaucocarpa*. De maneira semelhante ao que se observou nos experimentos com as folhas, tanto nas administrações únicas como nas repetidas, também predominavam alterações hepáticas, e havia, em bem menor intensidade, lesões renais; nos experimentos com administrações repetidas havia ainda alterações do tubo digestivo.

Analisando mais minuciosamente as alterações microscópicas encontradas nos experimentos com as folhas e extratos de *T. glaucocarpa*, verifica-se que, embora algumas diferenças ocorram, as alterações são, em sua essência, as mesmas. Com relação ao tubo digestivo, nos experimentos com administrações únicas das folhas, aparecem alterações necróticas, hemodinâmicas e inflamatórias. Nos experimentos correspondentes, realizados com doses únicas dos extratos, essas alterações não estavam presentes; por outro lado, essas mesmas alterações, observadas nos animais que receberam administrações úni-

cas das folhas, foram, com exceção do edema, idênticas às encontradas nos animais que receberam administrações duplas e repetidas dos extratos. Além disso, o pigmento observado na mucosa de partes do tubo digestivo de animais que receberam administrações das folhas (administrações únicas, duplas e repetidas), por vezes até fagocitado, é morfológica e tintorialmente muito semelhante ao encontrado no tubo digestivo dos animais que receberam doses duplas e repetidas dos extratos. No que se refere ao fígado, as lesões histológicas são idênticas nos experimentos com folhas e extratos, tanto nos experimentos com doses únicas, como nos experimentos com doses duplas e repetidas. Cabe ressaltar que o pigmento, presumivelmente oriundo da planta, encontrado nas células de Kupffer, nos hepatócitos e nas células multinucleadas, além de ser morfológica e tintorialmente semelhante nos experimentos com administrações repetidas das folhas e extratos, também o era em relação ao pigmento observado no tubo digestivo, em ambos os experimentos (com as folhas e com os extratos).

Esses achados sugerem fortemente ou até mesmo provam que o princípio ativo contido nas folhas, responsável pelo quadro clínico-patológico nos coelhos, também estava contido nos extratos. Embora o pigmento tenha sido encontrado no tubo digestivo, junto as áreas de necrose, em animais que receberam administrações das folhas em doses únicas, duplas e repetidas, e em animais que receberam administrações duplas e repetidas dos extratos, é provável que esse pigmento não seja o responsável direto pela necrose, uma vez que foi encontrado no fígado de alguns animais que não mostravam necrose hepática, tanto nos experimentos repetidos com as folhas (Coelhos 998, 999), como nos experimentos de administrações repetidas com os extratos (Coelhos 895, 1007). Com base no quadro patológico, pode-se concluir que as lesões digestivas, hepáticas e renais, bem como as lesões de outros órgãos, se devem, direta ou indiretamente, à ação do princípio tóxico contido nas folhas e extratos de *T. glaucocarpa*.

Fala-se em ação indireta da planta ou dos extratos, porque, em parte dos animais, aparecem lesões características de choque, notadamente as observadas na "coagulação intra-vascular disseminada", à qual o choque pode estar ligado. Presença de microtrombos em vasos hepáticos, associada à congestão e/ou hemorragia, é altamente sugestiva de um quadro de choque, secundário à ação do princípio tóxico. É possível que as alterações degenerativo-necróticas no tubo digestivo e fígado tenham sido responsáveis pelo desencadeamento deste quadro de choque.

As outras alterações hepáticas podem ser atribuídas diretamente à ação do princípio tóxico contido nas folhas e extratos. Por exemplo, há casos em que existe necrose massiva sem congestão (Coelho 995) e outros em que a necrose é acentuada e a congestão apenas leve (Coelhos 993, 992). O mesmo raciocínio pode ser seguido para as outras alterações hepáticas com relação à congestão, em função de que esta é obrigatória nos quadros de choque.

Alterações, por vezes observadas em outros órgãos, sença de microtrombos nos capilares pulmonares, e como congestão, edema e hemorragias pulmonares, pre- gestão esplênica com presença de trombos, reforçam so-

Quadro 7. *Intoxicação experimental em bovinos, ovinos, caprinos e coelhos por plantas hepato e nefrotóxicas do Brasil*

Estado da planta	Dose letal, correspondente ao peso da planta fresca	Morte após (início da) administração da planta	Lesões hepáticas	Lesões renais
<i>Experimentos com Vernonia mollissima</i>				
<i>Administração a bovinos</i> (Döbereiner et al. 1976, Gava et al. 1987)				
Fresca	10-30 g/kg x 1	45-52 h	+++ ^a 4/4 ^b	--- 4/4
Dessecada	20-30 g/kg x 1	20-49 h	+++ 3/3	--- 3/3
Dessecada	10 g/kg x 1	87 h	++ 1/1	+ 1/1
Dessecada	5 g/kg x 10/11	13 dias	++ 2/2	+++ 2/2
<i>Administração a ovinos</i> (Gava et al. 1987)				
Dessecada	5-10 g/kg x 1	19-42 h	+++ 5/5	--- 5/5
<i>Administração a caprinos</i> (Stolf et al. 1987)				
Dessecada	5-10 g/kg x 1	< 48 h	+++ 7/7	+ 7/7
	2,5 g/kg x 1	aprox. 120h	++ 2/2	+++ 2/2
<i>Administração a coelhos</i> (Tokarnia et al. 1986)				
Dessecada	0,5-4 g/kg x 1 ^c	3-12 dias	+++ 6/10 ++ 4/10	+++ 8/10 + a ++ 2/10
<i>Experimentos com Vernonia rubricaulis</i>				
<i>Administração a bovinos</i> (Tokarnia & Döbereiner 1982)				
Fresca	20-30 g/kg x 1	44-46 h	+++ 2/2	+++ 2/2
Dessecada	30 g/kg x 1	51 h	+++ 1/1	+++ 1/1
<i>Experimentos com Vernonia squarrosa</i>				
<i>Administração a bovinos</i> (Tokarnia & Döbereiner 1983)				
Fresca	21-50 g/kg x 1	32-66 h	+++ 3/3	++ 1/3
Dessecada	80 g/kg x 1	10 dias	+ 1/1	+++ 1/1
<i>Administração a ovinos</i> (Tokarnia & Döbereiner 1983)				
Fresca	30-40 g/kg x 1	36-67 h	+++ 4/4	+++ 2/4
<i>Experimentos com Dimorphandra mollis</i>				
<i>Administração a bovinos</i> (Tokarnia & Döbereiner 1967)				
Favas maduras	25 g/kg x 1	7-14 dias	--- 5/5	+++ 5/5
<i>Experimentos com Dimorphandra gardneriana</i>				
<i>Administração a bovinos</i> (Döbereiner et al. 1985)				
Favas maduras	30 g/kg x 1	8 dias	--- 2/2	+++ 2/2
<i>Experimentos com Thilao glaucocarpa</i>				
<i>Administração a bovinos</i> (Tokarnia et al. 1981)				
Fresca	Méd. diária 19 g/kg x 4	4 dias	?	+++ 1/1
	38,9 g/kg x 1	4 dias	+++ 1/1 ^d	+ 1/1
	40 g/kg x 1	17 dias	+ 1/1	+++ 1/1
	10 g/kg x 1			
	10 g/kg x 5	6 dias	+++ 1/1	+++ 1/1
	20 g/kg x 6	26 dias	+++ 1/1	++ 1/1
<i>Administração a coelhos</i> (Tokarnia et al. 1988)				
Dessecada	2-7 g/kg x 1	10-50 h	+ 1/9 ++ e +++ 6/9	(+) 5/9
	3 g/kg x 2	48 h	+++ 3/3	(+) 1/3
	6 g/kg x 1	72 h	++ 1/1	+ 1/1
	1,5 g/kg x 1			
Extrato	1-2 g/kg	34-38 h	++ 3/3	(+) 3/3
	1 g/kg x 2	33 h	+++ 1/1	(+) 1/1
	0,5-0,75 g/kg x 3-7	2 ¹ / ₂ - 7 dias	+ a +++ 3/3	(+) 1/3 - 2/3

^a +++ Lesão acentuada, ++ moderada, + leve, (+) discreta;

^b Significa que a lesão foi encontrada em 4 dos 4 animais que receberam a planta nessa dosagem;

^c Nos experimentos em coelhos sempre se trata do peso da planta dessecada;

^d Nos casos espontâneos da intoxicação as lesões hepáticas eram menos acentuadas.

bremaneira a hipótese do choque. No que tange às lesões renais, as alterações degenerativo-necróticas devem ser creditadas à ação direta da planta ou dos extratos. Sua distribuição e aspecto morfológico não coincidem com o que tem sido descrito nos casos de choque (Hoffmann 1976). No entanto, a congestão e os microtrombos encontrados no rim podem ser interpretados como parte de um quadro final de choque. As hemorragias e os cilindros hialinos e granulares devem refletir um aumento da permeabilidade vascular.

Uma das alterações histológicas mais interessantes, encontrada tanto nos experimentos com as folhas como nos extratos, foi o aparecimento de trombozes maciças recentes, ocupando boa parte do leito vascular do baço de muitos animais. Interpretamos a lesão como recente não só por sua constituição (principalmente fibrina), mas também por não aparecerem sinais de necrose secundários a ela. Possivelmente, a lesão é devida à estase sanguínea, secundária a uma vasodilatação difusa do leito vascular esplênico, nas fases finais do choque.

Nos experimentos com as folhas (brotação e folhas maduras) observou-se considerável variação da dose letal. Fatores como procedência das amostras, fase de desenvolvimento da planta e variação individual de sensibilidade dos animais, sempre são lembrados como possíveis causas dessa variação (Döbereiner et al. 1984). Através dos experimentos com a brotação em doses únicas, aparecem evidências de que a procedência da planta, que engloba fatores climáticos e de solo, é o fator mais importante dessa variação, no que diz respeito à *T. glaucocarpa*. Amostras procedentes dos municípios de Castelo (Piauí) e Aracati (Ceará) mostraram-se bem mais tóxicas que as coletadas nos municípios de Itinga (Minas Gerais), Mopara (Bahia) e Fortaleza (Ceará).

A variação individual de sensibilidade dos animais como fator na variação da dose letal é sugerida pelos experimentos realizados nos coelhos 605 e 613, com as amostras coletadas em Aracati, e nos coelhos 990 e 1014, com as amostras coletadas no município de Fortaleza. Com relação a fase de desenvolvimento da planta, é difícil estabelecer se há ou não variação da toxidez em função desse fator, de vez que apenas 4 experimentos foram feitos utilizando folhas maduras ou quase maduras de *T. glaucocarpa*. Por esses experimentos pode-se concluir que a Fração 3 (taninos) possui aproximadamente a mesma ação nociva que as folhas quando administrada a coelhos, e que portanto taninos são o princípio tóxico de *T. glaucocarpa* responsável pelo quadro clínico patológico em relação ao coelho. Como a ação nociva das folhas e da Fração 3, que contém os taninos vescalagina (Composto 1) e castalagina (Composto 2) é praticamente a mesma, pode-se suspeitar que os dois outros taninos, stachyurina (Composto 3) e casuarinina (Composto 4), não testados, tenham ação semelhante à dos dois primeiros, testados. A pergunta que surge é se esses taninos são o princípio tóxico responsável pela doença no bovino, pois no quadro clínico-patológico provocado pelas folhas de

T. glaucocarpa no bovino predominam alterações renais (havia também em menor escala alterações do tubo digestivo e do fígado), enquanto que no coelho predominam alterações hepáticas (havia também alterações do tubo digestivo e do rim). Sabemos que muitas substâncias são simultaneamente hepato e nefrotóxicas (Jones & Hunt 1983). Em relação às plantas tóxicas brasileiras, temos algumas observações a esse respeito, conforme se pode ver no Quadro 7. Queremos destacar aqui os dados sobre a ação tóxica obtidos na experimentação com *Vernonia mollissima*, com a qual foi realizado o maior número de trabalhos experimentais, e em que o efeito hepato ou nefrotóxico depende da espécie animal e sobretudo da evolução da intoxicação, se aguda, subaguda ou crônica, que às vezes depende da dose administrada. Nos bovinos e ovinos, uma dose letal de *V. mollissima* causa uma intoxicação aguda com somente lesões hepáticas acentuadas; em um bovino, excepcionalmente, em que a evolução foi mais longa, as lesões hepáticas foram moderadas e havia leves lesões renais. Nos bovinos, doses subletais repetidas diariamente causam uma intoxicação subaguda com predominância de lesões renais sobre as hepáticas. Nos coelhos, uma dose letal causa uma intoxicação subaguda, em que há tanto lesões hepáticas acentuadas como também lesões renais acentuadas, enquanto que nos caprinos, doses únicas mais elevadas causam intoxicação aguda com predominância das lesões hepáticas sobre as renais, e doses únicas menos elevadas causam uma intoxicação de evolução subaguda com predominância de lesões renais. (Döbereiner et al. 1976, Tokarnia et al. 1986, Gava et al. 1987, Stolf et al. 1987)

Na própria intoxicação natural por *T. glaucocarpa* em bovinos, em que predominam alterações renais, há também alterações hepáticas e ainda digestivas. Convém lembrar que, nessa espécie animal, a intoxicação apresenta evolução subaguda. Em um único experimento em que foi administrada uma única dose elevada da planta, a evolução foi de 4 dias, a mais curta entre todos os experimentos por nós realizados em bovinos com essa planta, e nele predominaram alterações hepáticas. (Tokarnia et al. 1981).

Em virtude dessas observações, tentamos, através de administrações repetidas de doses subletais das folhas e extratos de *T. glaucocarpa*, conseguir uma evolução mais lenta, e assim, lesões renais mais acentuadas nos coelhos, porém, não o conseguimos. Verificamos que os coelhos, durante esses períodos de administrações repetidas, adquiriram tolerância à planta e, geralmente, ao final, tinham de ser sacrificados para a verificação das lesões.

Dessa maneira, não se pode assegurar que o princípio tóxico de *T. glaucocarpa* responsável pelo quadro clínico-patológico nos bovinos, seja o mesmo que provoca o quadro clínico-patológico nos coelhos (taninos); entretanto, os experimentos com *Vernonia mollissima* o sugerem. Por outro lado caso o princípio tóxico de *T. glaucocarpa* não seja o mesmo, a explicação que poderia ser dada é de que o coelho poderia ser mais sensível aos ta-

minos que o bovino e um outro princípio tóxico ao qual o coelho é refratário poderia ser o responsável pelo quadro clínico-patológico no bovino.

REFERÊNCIAS

- Döbereiner J., Peixoto P.V. & Tokarnia C.H. 1984. Intoxicação experimental por *Arrabidaea bilabiata* (Bignoniaceae) em coelhos. *Pesq. Vet. Bras.* 4(3):89-96.
- Döbereiner J., Rezende A.M.L. & Tokarnia C.H. 1976a. Intoxicação experimental por *Baccharis coridifolia* em coelhos. *Pesq. Agropec. Bras., Sér. Vet.*, 11:27-35.
- Döbereiner J., Tokarnia C.H., Gava A. & Consorte L.B. 1985. Intoxicação experimental em bovinos pela fava de *Dimorphandra gardneriana* (Leg. Caesalpinoideae). *Pesq. Vet. Bras.* 5(2):47-51.
- Döbereiner J., Tokarnia C.H., Purisco E. 1976b. *Vernonia mollissima*, planta tóxica responsável por mortandades de bovinos no sul de Mato Grosso. *Pesq. Agropec. Bras., Sér. Vet.*, 11:49-58.
- Gava A., Peixoto P. & Tokarnia C.H. 1987. Intoxicação experimental por *Vernonia mollissima* (Compositae) em ovinos e caprinos. *Pesq. Vet. Bras.* 7(2):33-41.
- Hoffmann R. 1976. Syndrome disseminierter intravasaler Gerinnung (Verbrauchskoagulopathie) bei Haustieren. *Fortschritte der Veterinärmedizin*, Heft. 24. Verlag Parey, Berlin. 98 p.
- Itakura Y., Habermehl G. & Mebs D. 1987. Tannins occurring in the Brazilian plant *Thiloa glaucocarpa*. *Toxicon* 25(12):1291-1300.
- Jones T.C. & Hunt R.D. (1983). *Veterinary Pathology*. 5th ed. Lea & Febiger, Philadelphia.
- Stolf L., Gava A. & Tokarnia C.H. 1987. Intoxicação experimental por *Vernonia mollissima* (Compositae) em caprinos. *Pesq. Vet. Bras.* 7(3):67-77.
- Tokarnia C.H. & Döbereiner J. 1967. Intoxicação experimental pela fava da "faveira" (*Dimorphandra mollis* Benth.) em bovinos. *Pesq. Agropec. Bras.* 2:367-373.
- Tokarnia C.H. & Döbereiner J. 1982. Intoxicação de bovinos por *Vernonia rubricaulis* (Compositae) em Mato Grosso. *Pesq. Vet. Bras.* 2(4):143-147.
- Tokarnia C.H. & Döbereiner J. 1983. Intoxicação experimental por *Vernonia squarrosa* (Compositae) em ovinos e bovinos. *Pesq. Vet. Bras.* 3(2):45-52.
- Tokarnia C.H., Döbereiner J., Amorim P.R., Gava A. & Consorte L.B. 1986. Intoxicação experimental por *Vernonia mollissima* (Compositae) em coelhos. *Pesq. Vet. Bras.* 6(1):5-10.
- Tokarnia C.H., Döbereiner J., Canella C.F.C., Couceiro J.E.M., Silva A.C.C. & Araujo F.V. 1981. Intoxicação de bovinos por *Thiloa glaucocarpa* (Combretaceae) no Nordeste do Brasil. *Pesq. Vet. Bras.* 1(4):111-132.