

INTOXICAÇÃO EXPERIMENTAL POR *Vernonia mollissima* (Compositae) EM CAPRINOS¹

LUIZ STOLF², ALDO GAVA² e CARLOS HUBINGER TOKARNIA³

ABSTRACT.- Stolf L., Gava A. & Tokarnia C.H. 1987. [Experimental poisoning of goats by *Vernonia mollissima* (Compositae).] Intoxicação experimental por *Vernonia mollissima* (Compositae) em caprinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 7(3):67-77. Centro Agroveterinário, UDESC, Av. Luiz Camões 2090, Lages, Santa Catarina 88500, Brazil.

The aerial parts of *Vernonia mollissima*, a plant of the family Compositae, were given orally to 17 goats. An acute lethal poisoning was reproduced by the administration of single doses from 2.5 to 10 g of the plant material per kg body weight. The clinical manifestations of the poisoning were: anorexia, apathy, rumen atony, staggering gait, sternal-abdominal decubitus, hepatic sensibility, sometimes violent muscular contractions, hypothermia and death. The main post-mortem findings were observed in the liver, characterized by severe hepatic dystrophy. Histological examinations revealed massive necrosis of the liver parenchyma in the animals with a clinical course of less than 24 hours. In the animals with a longer course (about 48 hours), disappearance of the hepatic cells and congestion in the center of the lobule were observed; the midlobular and peripheral parenchymal cells were swollen and vacuolized. Additionally, there were lesions in the kidneys, which consisted of regressive changes of the epithelial cells of the uriniferous tubules; they were slight in the animals with a clinical course of less than 24 hours, pronounced in the animals with a longer course.

In the present investigation also data were obtained concerning the elevation of seric activity of alanine amino transferase (ALT), aspartate amino transferase (AST), lactic dehydrogenase (LDH), gamma-glutamyl transferase (GGT) and alkaline phosphatase (SAP), as well as those regarding the bilirubin and protein levels.

INDEX TERMS: Poisonous plants, experimental plant poisoning, *Vernonia mollissima*, Compositae, goats, clinics, pathology.

SINOPSE.- Descreve-se em caprinos um quadro clínico-patológico de evolução aguda, letal, pela administração de *Vernonia mollissima* Don, planta pertencente à família das compostas. Esta planta mostrou-se letal para 100% dos animais que receberam 10 g/kg e para 50% dos que receberam 5 e 2,5 g/kg. A dose de 1,25 g/kg não se mostrou tóxica para a espécie caprina.

As doses únicas de 5 e 10 g/kg produziram intoxicação com evolução clínica inferior a 24 horas, enquanto com 2,5 g/kg a evolução foi superior a este período (de aprox. 48 horas).

O quadro clínico caracterizou-se por anorexia, prostração, sensibilidade hepática, atonia de rúmen, emissão constante de berros e gemidos, decúbito esterno-abdominal e lateral, movimentos de pedalagem, às vezes contrações musculares violentas, hipotermia, estado de coma e morte.

As principais lesões macroscópicas foram observadas a nível hepático, caracterizando uma grave distrofia hepática. Microscopicamente observou-se difusa necrose de coagulação no parên-

quima hepático, nos animais em que a evolução foi inferior a 24 horas, e desaparecimento das células centrolobulares e congestão centrolobular, além de tumefação e vacuolização dos hepatócitos nas zonas intermediária e periférica, nos casos de evolução mais prolongada. A nível renal observaram-se, na maioria dos animais, processos regressivos nas células epiteliais dos túbulos uriníferos, leves nos casos com evolução inferior a 24 horas e acentuados nos casos com evolução mais longa.

O comportamento sérico das enzimas aspartato amino transferase (AST), alanina amino transferase (ALT), lactato desidrogenase (LDH), gama glutamil transferase (GGT) e fosfatase alcalina (SAP) foi de aumento progressivo e constante até o óbito. As bilirrubinas apresentaram níveis séricos variáveis individualmente e com o tempo de evolução clínica. O quociente GGT/AST foi inversamente proporcional ao grau de necrose hepática; o quociente AST/ALT foi diretamente proporcional ao grau de necrose hepática, atingindo índices elevados.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Plantas tóxicas, intoxicação experimental por planta, *Vernonia mollissima*, Compositae, caprinos, clínica, patologia.

INTRODUÇÃO

O rebanho caprino no Brasil em 1981, segundo o Departamento de Estatística Agropecuária do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, era de 8.865.000 animais, distribuídos de forma ir-

¹ Aceito para publicação em 22 de abril de 1987.

Parte da tese de Mestrado do primeiro autor, realizada na Unidade de apoio ao Programa Nacional de Pesquisa em Saúde Animal, Embrapa, Km 47, Seropédica, Rio de Janeiro 23851.

² Centro Agroveterinário, UDESC, Av. Luiz Camões 2090, Lages, Santa Catarina, 88500.

³ Depto Nutrição Animal, Univ. Fed. Rural do Rio de Janeiro, Km 47, Seropédica, RJ.

regular pelo território nacional, tendo sua maior concentração no Nordeste (Fundação IBGE 1983). Em função de sua capacidade de aproveitamento e conversão alimentar e de sua rusticidade e produtividade, bem como da excelente fonte de leite e carne que representa, especialmente para suprir carências alimentares das famílias de baixo poder aquisitivo, a criação dessa espécie tem merecido grande incentivo, especialmente no Sul do país, onde vem ocorrendo, além do crescimento populacional, considerável desenvolvimento zootécnico.

O estudo das plantas tóxicas para animais domésticos tem merecido especial atenção dos pesquisadores brasileiros, geralmente em função das vultosas perdas econômicas decorrentes das mortes ou quedas de produção que essas plantas determinam, principalmente nas estações secas ou frias, quando a escassez de alimentos induz os animais a modificarem os seus hábitos alimentares sob influência poderosa do fator "fome".

Experimentos nesse sentido foram conduzidos em bovinos com muitas plantas; no entanto, não se pode simplesmente transferir os dados clínico-patológicos de bovinos para outras espécies animais, sem o risco de se cometer graves erros. As plantas tóxicas de interesse agropecuário, que podem ser definidas como sendo "aquelas que, quando ingeridas pelo animal em condições naturais, causam danos à sua saúde ou mesmo a morte", foram pouco estudadas em caprinos no Brasil, e a maioria dos trabalhos foi realizada no Nordeste, onde essa espécie apresenta maior interesse econômico.

Ao estudar as plantas tóxicas para caprinos, dois caminhos podem ser seguidos simultaneamente: 1) tentar esclarecer mortes em caprinos possivelmente causadas por plantas tóxicas; 2) verificar se plantas comprovadamente tóxicas para bovinos e ovinos o seriam também para caprinos.

Uma das plantas comprovadamente tóxica para bovinos e ovinos é o sub-arbusto *Vernonia mollissima* Don, pertencente à família Compositae, estudada por Döbereiner et al. (1976) e Gava (1986), e responsável por mortandades em bovinos e provavelmente ovinos nos municípios de Bela Vista, Ponta Porã e Caracol, Mato Grosso do Sul. A sua toxidez foi demonstrada também para coelhos (Tokarnia et al. 1986).

Vernonia mollissima distribui-se, segundo Coelho (1985), pelos Estados de Mato Grosso do Sul, nos municípios de Ponta Porã, Bela Vista e Caracol, do Rio Grande do Sul, nos municípios de Cruz Alta e Tupanciretã, e do Paraná, em área não delimitada, e também na Argentina. Temos encontrado a planta também no município de Júlio de Castilhos, Rio Grande do Sul.

Os objetivos do presente estudo foram: 1) verificar se caprinos seriam sensíveis à intoxicação por *V. mollissima*, à semelhança de outras espécies de ruminantes; 2) avaliar o quadro clínico e anátomo-histopatológico nessa espécie e 3) estabelecer padrões de variação sero-enzimática e sua correlação com as lesões hepáticas em amostras de soro coletadas em diferentes épocas da evolução do quadro clínico.

MATERIAL E MÉTODOS

Partes aéreas de *Vernonia mollissima* Don foram coletadas na Fazenda Margarida, internada Vahy, município de Bela Vista, Mato Grosso do Sul, no início do mês de setembro de 1985. Os brotos, medindo de 3 a 10 cm de altura (Fig. 1 e 2), foram colhidos aproximadamente 15 dias após as queimadas dos campos e dessecados à sombra e em temperatura ambiente. Duas amostras da brotação fresca foram pesadas e dessecadas em separado para controle da perda de peso. O período de secagem foi de aproximadamente 16 dias, findos os quais fez-se nova pesagem das amostras, constatando-se perda de 80% de seu peso em relação à brotação verde.

O trabalho foi conduzido nas dependências da Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária, Setor de Patologia Animal, no município de Itaguaí, Estado do Rio de Janeiro. Foram utilizados 17 caprinos, sem raça definida, de ambos os sexos, com idade variável de 1 a 2 anos, pesando de 10 a 40 kg. Todos os animais foram desverminados com albendazole⁴ a 1%, na dose de 2 ml para cada 10 kg de peso corporal, por via oral, e mantidos em baias de alvenaria, com água e capim à vontade.

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos. Um grupo de cinco animais recebeu 10 g/kg de peso corporal. Os caprinos dos outros grupos, com quatro animais cada um, receberam 5, 2,5 e 1,25 g/kg de peso corporal. A planta dessecada foi administrada em sua forma integral, por via oral e em dose única⁵.

Os exames clínicos de rotina foram efetuados três vezes ao dia a partir do dia da administração até ao do óbito ou até os animais serem considerados livres da possibilidade de ainda adoecerem. Nesses exames foram avaliados os seguintes parâmetros: temperatura retal, frequência cardíaca e respiratória, motilidade ruminal, sensibilidade hepática à palpação, apetite, dipisia, aspecto das fezes, atitudes, posição e comportamento. Os dados obtidos foram registrados em fichas individualizadas, assim como foram cronometrados os tempos das ocorrências.

As coletas de amostras sanguíneas foram efetuadas, uma antes da administração da planta e as demais 6, 12, 18, 24, 30, 42, 54 e 78 horas após. Nos caprinos 4762 e 4764, por terem apresentado evolução mais longa que os demais casos letais, foram efetuadas mais quatro coletas, a 102, 108, 114 e 120 horas após a administração da planta. Após a retração do coágulo, o soro foi separado, centrifugado a 3.000 rpm durante 5 minutos, identificado e mantido em congelação a -4°C.

A quantificação bioquímica foi efetuada na Seção de Bioquímica do Serviço de Patologia Clínica do Hospital Naval Marcílio Dias, na cidade do Rio de Janeiro. A fosfatase alcalina foi determinada pelo teste cinético otimizado (Merckotest)⁶, a gama-glutamil transferase pelo teste cinético (Merck-1-test)⁶, a aspartato amino transferase, a alanina amino transferase e a lactato desidrogenase pelo teste UV⁷ otimizado respectivo a cada enzima (Merckotest)⁶. As bilirrubinas foram determinadas pelo método Jendrasik e Grof Schellong e Wende (Merckotest)⁶.

As proteínas totais e as albuminas foram determinadas pelo método biureto verde de bromocresol (Merckotest)⁶.

Os animais que morreram foram imediatamente necropsiados e fragmentos de órgãos viscerais e sistema nervoso central foram coletados e conservados em formol a 10% para estudos histológicos. Fragmentos desses órgãos foram incluídos em parafina, cortados em secção de 6 µm e corados em hematoxilina-eosina. Fragmentos de fígado e rins foram adicionalmente cortados por congelação e corados com Sudan III (Pallaské & Schmidel 1959).

Os valores dos constituintes séricos dos animais que desenvolveram um quadro de intoxicação experimental por *Vernonia mollissima* foram submetidos à análise de variância e ao teste de Duncan.

RESULTADOS

Os principais dados dos experimentos em caprinos com *Vernonia mollissima* estão expostos no Quadro 1.

Todos os animais que receberam 10 g de *Vernonia mollissima* por quilograma de peso corporal (4751, 4754, 4755, 4758 e 4759) adoeceram e morreram. Os primeiros sintomas surgiram de 15 horas e 1 minuto a 23 horas e 44 minutos após a administração da planta. A evolução do quadro clínico durou de 6 horas e 58 minutos a 22 horas e 37 minutos. O óbito verificou-se de 24 horas e 58 minutos a 46 horas e 21 minutos após a administração da planta.

Dos caprinos que receberam 5 g/kg de peso corporal, dois adoeceram e morreram (4753 e 4760); o primeiro apresentou os

4 Valbazen a 1%.

5 Todas as doses indicadas neste trabalho correspondem ao peso da planta fresca.

6 QUIMITRA Comércio e Indústria Química S.A. - Merck, Estrada dos Bandeirantes 1099, Rio de Janeiro, RJ.

7 Ultra violeta.

Quadro 1. Evolução clínica de caprinos intoxicados experimentalmente por *Vernonia mollissima* em dose única

Número do caprino	Peso (kg)	Dose administrada (g/kg)	Total de planta seca adm. (g)	Total de planta fresca correspondente (g)	Início dos sintomas após adm.	Duração da evolução	Óbito após a administração
4751	13,0	10,0	26,00	130,00	18 h 00 min	6 h 58 min	24 h 58 min
4754	18,0	10,0	36,00	180,00	15 h 01 min	18 h 34 min	33 h 35 min
4755	31,0	10,0	62,00	310,00	18 h 10 min	16 h 20 min	34 h 30 min
4758	40,0	10,0	80,00	400,00	23 h 44 min	22 h 37 min	46 h 21 min
4759	14,0	10,0	28,00	140,00	17 h 00 min	13 h 45 min	30 h 45 min
4753	16,0	5,0	16,00	80,00	22 h 38 min	14 h 10 min	36 h 48 min
4760	12,5	5,00	12,50	62,50	14 h 50 min	6 h 05 min	20 h 55 min
4752	16,5	5,00	16,50	82,50	42 h 00 min	6 h 00 min	Recuperou-se
4757	29,0	5,00	29,00	145,00	Não adoeceu	-	-
4761	12,0	2,50	6,00	30,00	Não adoeceu	-	-
4762	13,0	2,50	6,50	32,50	76 h 00 min	48 h 39 min	124 h 39 min
4763	10,0	2,50	5,00	25,00	Não adoeceu	-	-
4764	13,0	2,50	6,50	32,50	67 h 50 min	55 h 30 min	122 h 20 min
4756	19,0	1,25	4,75	23,75	Não adoeceu	-	-
4768	10,5	1,25	2,70	13,50	Não adoeceu	-	-
4769	13,0	1,25	3,30	16,50	Não adoeceu	-	-
4770	13,0	1,25	3,30	16,50	Não adoeceu	-	-

primeiros sintomas 22 horas e 38 minutos após a administração da planta, com evolução de 14 horas e 10 minutos. O segundo adoeceu 14 horas e 50 minutos após a administração e teve evolução de 6 horas e 5 minutos. O terceiro animal (4752) adoeceu levemente, demonstrando apenas prostração, anorexia e atonia de rúmen com fracos bracejos. No quarto animal (4757) não foram observadas alterações nos parâmetros clínicos estudados.

Dos animais do grupo que recebeu 2,5 g/kg, dois (4762 e 4764) adoeceram e morreram. Esses animais demonstraram os primeiros sintomas 76 horas e 67 horas e 50 minutos após a administração e tiveram evolução de 48 horas e 39 minutos e 55 horas e 30 minutos, respectivamente. Os outros dois caprinos (4761 e 4763) não adoeceram clinicamente.

Os caprinos que receberam 1,25 g/kg não apresentaram alterações clínicas, mantendo os parâmetros estudados em faixas normais durante todo o período do experimento.

O quadro clínico observado nos animais que desenvolveram intoxicação aguda por *V. mollissima* foi manifestado inicialmente por abatimento, prostração, anorexia, estação em pé com o dorso arqueado, pelos arrepiados e moderada sensibilidade à palpação.

Em seguida, a prostração tornava-se mais profunda, os animais mantinham a cabeça baixa, as orelhas caídas, o olhar fixo, os membros posteriores em abdução, apoiando-se nas paredes para manter o equilíbrio, e o andar era cambaleante quando os animais eram tocados, além de manifestarem constantemente berros. Nessa fase verificou-se, em todos os animais, atonia de rúmen, timpanismo moderado e manifesta sensibilidade hepática à palpação.

Na fase final, caracterizada por temperatura retal em declínio, os caprinos assumiam inicialmente decúbito esterno-abdominal e depois lateral. A emissão de gemidos e berros continuava constante, além de violentas contrações musculares, intercaladas por movimentos de pedalagem, mais manifestos nos membros posteriores, e em alguns casos contrações abdominais expressando um quadro doloroso. Alguns animais apresentavam torcicolo e outros o pescoço ladeado para o costado esquerdo ou direito quando em

decúbito esterno-abdominal (Fig. 3). Precedendo o óbito, todos os animais apresentaram redução da frequência respiratória e respiração ruidosa, além de ausência de reflexos e da sensibilidade cutânea e corneal, caracterizando um quadro comatoso de curta duração. O caprino 4762 foi o único que desenvolveu icterícia.

A necropsia evidenciou lesões, principalmente a nível hepático (Fig. 4), observadas tanto na superfície quanto ao corte. Fígado com aspecto de noz-moscada e nítido desenho lobular, com ponto vermelho-escuro no centro e de periferia acinzentada, foi observado em quatro animais (4754, 4755, 4758 e 4762). No fígado do caprino 4751, o aspecto de noz-moscada foi de apresentação leve assim como o desenho lobular. O caprino 4753 apresentou o fígado ligeiramente descorado com pequeno número de pontos avermelhados de distribuição uniforme. O fígado do caprino 4760 apresentou-se com coloração acinzentada, com leve nitidez lobular com centro cinza e periferia avermelhada, enquanto coloração amarelada com pequenos pontos e finas estrias avermelhadas com leve nitidez lobular foi observada no fígado do caprino 4764. No caprino 4759, o fígado apresentou-se com pontilhado vermelho-escuro além de múltiplas áreas com a mesma coloração, de diâmetro variável entre 0,1 a 0,5 cm e com aspecto nodular à palpação. Todos os animais manifestaram edema de parede da vesícula biliar, exceto o caprino 4764, e em três deles (4754, 4755 e 4762) o edema foi extensivo ao mesentério. Seis animais (4751, 4755, 4758, 4753, 4760 e 4764) desenvolveram flacidez cardíaca com dilatação das cavidades em grau variável. Edema de pelve renal foi observado em três animais (4762, 4754 e 4753). O caprino 4762 apresentou áreas avermelhadas tipo sufusões sub-epicárdicas, mais evidentes no sulco coronário. Em dois caprinos (4760 e 4759) foi observado moderado ressecamento do conteúdo do colo e do reto e no caprino 4758, esse ressecamento era mais marcado. O caprino 4762 apresentou icterícia perceptível principalmente nas mucosas e nas gorduras cardíaca e perirrenal.

As principais lesões histológicas foram observadas a nível he-

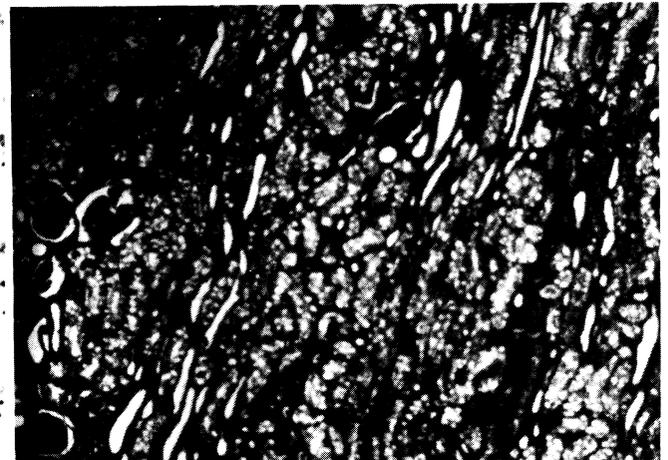
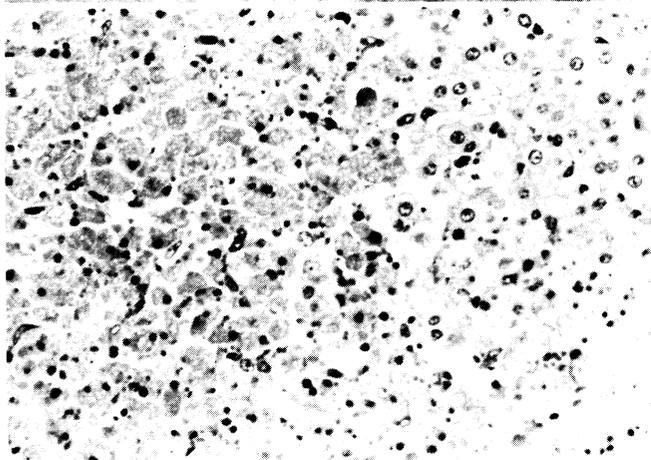
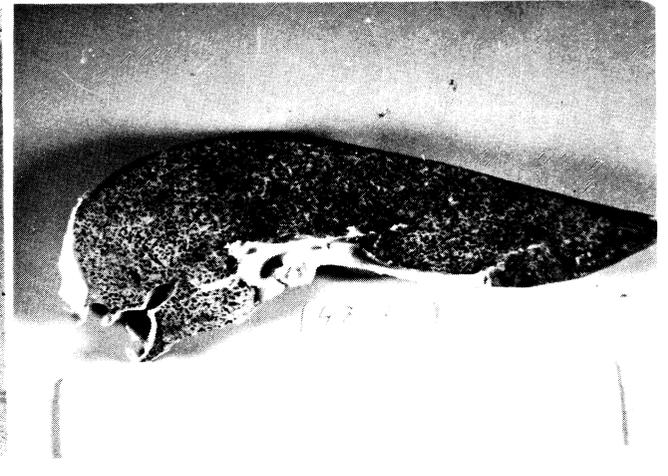


Fig. 1. *Vernonia mollissima*, em uma invernada da Fazenda Margarida, município de Bela Vista, Mato Grosso do Sul, aproximadamente 20 dias após a queimada.

Fig. 3. Caprino 4758 em decúbito esterno-abdominal e com torcicolo. Intoxicação experimental por *Vernonia mollissima*, 10 g/kg.

Fig. 5. Necrose maciça do parênquima hepático, na intoxicação experimental por *V. mollissima*, no caprino 4758 cuja evolução clínica foi inferior a 24 horas.

Fig. 2. *Vernonia mollissima* em maior aproximação.

Fig. 4. Fígado com aspecto de noz-moscada na intoxicação experimental aguda por *V. mollissima*, 10 g/kg (Caprino 4758).

Fig. 6. Vacuolização e picnose das células epiteliais dos túbulos uriníferos na intoxicação experimental aguda por *V. mollissima*, 2,5 g/kg (Caprino 4762).

pático e renal. No fígado de todos os animais que morreram *antes das 48 horas* após a administração da planta observou-se necrose de coagulação, afetando todas as células, as quais apresentavam seus núcleos em picnose ou cariorréxia ou então sem núcleo e o

citoplasma estava mais eosinófilo (Fig. 5). Houve congestão de intensidade moderada a marcada com distribuição irregular, predominantemente nas zonas centrolobular e intermediária. Nos caprinos 4755 e 4759 observou-se fina vacuolização das células

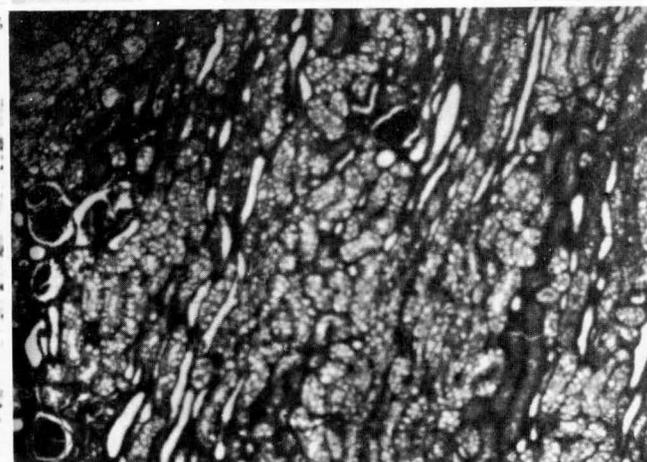
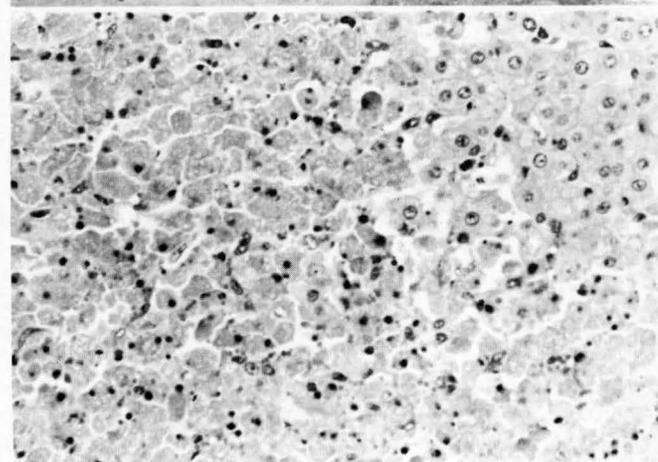
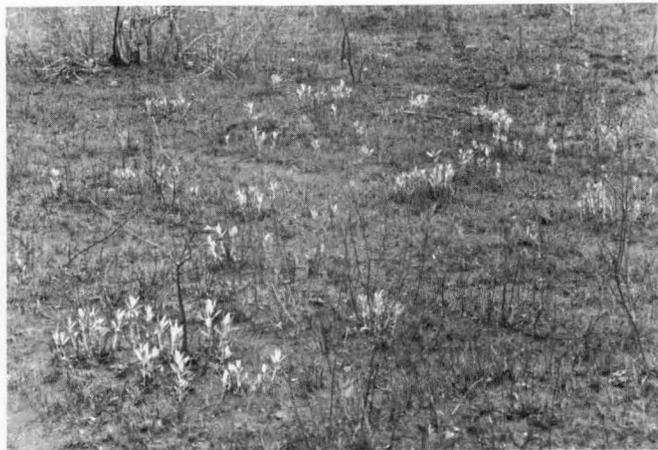


Fig. 1. *Vernonia mollissima*, em uma invernada da Fazenda Margarida, município de Bela Vista, Mato Grosso do Sul, aproximadamente 20 dias após a queimada.

Fig. 3. Caprino 4758 em decúbito esterno-abdominal e com torcicolo. Intoxicação experimental por *Vernonia mollissima*, 10 g/kg.

Fig. 5. Necrose maciça do parênquima hepático, na intoxicação experimental por *V. mollissima*, no caprino 4758 cuja evolução clínica foi inferior a 24 horas.

Fig. 2. *Vernonia mollissima* em maior aproximação.

Fig. 4. Fígado com aspecto de noz-moscada na intoxicação experimental aguda por *V. mollissima*, 10 g/kg (Caprino 4758).

Fig. 6. Vacuolização e picnose das células epitéliais dos túbulos uriníferos na intoxicação experimental aguda por *V. mollissima*, 2,5 g/kg (Caprino 4762).

pático e renal. No fígado de todos os animais que morreram antes das 48 horas após a administração da planta observou-se necrose de coagulação, afetando todas as células, as quais apresentavam seus núcleos em picnose ou cariorrexis ou então sem núcleo e o

citoplasma estava mais eosinófilo (Fig. 5). Houve congestão de intensidade moderada a marcada com distribuição irregular, predominantemente nas zonas centrolobular e intermediária. Nos caprinos 4755 e 4759 observou-se fina vacuolização das células

hepáticas necrosadas da zona periférica e intermediária, e no caprino 4758, em células não necrosadas da periferia do lóbulo (Sudan III positivo para gordura). Houve também uma discreta proliferação das vias biliares em todos os animais que morreram.

Observou-se, nos rins desses animais, degeneração albuminosa vacuolar das células epiteliais dos túbulos uriníferos, de distribuição difusa na cortical, e de grau discreto a leve, e em um caprino (4755), moderado. Degeneração gordurosa de intensidade moderada foi observada nas células epiteliais do túbulos uriníferos do caprino 4758. Na luz tubular observou-se material eosinófilo em forma de esferas.

Por outro lado, o estudo histológico dos caprinos 4762 e 4764, os quais morreram aproximadamente 120 horas após a administração da planta, revelou a nível hepático, congestão com desaparecimento das células hepáticas centrolobulares, tumefação, vacuolização acentuada, condensação da cromatina ou ausência de núcleos dos hepatócitos mediazonais, enquanto na zona periférica se observou tumefação e fina vacuolização, o que lhe conferiu um aspecto espumoso (Sudan III positivo para gordura). Nesses dois animais observou-se, na cortical e na junção córtico-medular renal, marcada degeneração vacuolar (Sudan III positivo para gordura) com lise da grande maioria das células epiteliais dos túbulos uriníferos e estas com seus núcleos em picnose ou ausentes (Fig. 6).

Além dessas lesões, observou-se moderada congestão esplênica nos caprinos 4754, 4759, 4760, 4762 e 4764.

A atividade sérica da alanina amino transferase (ALT) nos caprinos desse experimento, em coletas efetuadas antes da administração da planta, variou de 8 a 16 UI/1, com média de 12 UI/1 (Quadro 2). O início da elevação da atividade sérica dessa enzima nos animais que morreram foi observado entre 18 a 24 horas após a administração, exceto para os caprinos 4762 e 4764, nos quais o início da elevação da atividade se verificou a 30 horas da administração. Todos os animais demonstraram uma elevação progressiva até o óbito. No caprino 4752, o único que adoeceu e se recuperou, a maior atividade foi coincidente com a apresentação de sintomas.

A atividade sérica da aspartato amino transferase (AST), em coletas efetuadas antes da administração da planta, variou de 33 a 74 UI/1, com média de 47,3 UI/1 (Quadro 3). O início da elevação da atividade dessa enzima foi observado entre 12 a 30 horas da administração da planta e essa elevação foi progressiva até o óbito em todos os animais, exceto para o caprino 4762 que apresentou pequenas oscilações nas últimas coletas, com os valores já elevados. Nos caprinos 4761 e 4763, nos quais não foram observadas alterações clínicas, a atividade dessa enzima apresentou-se elevada no período de 24 a 78 horas após a administração da planta. No caprino 4752, o qual adoeceu e se recuperou, a maior atividade dessa enzima foi coincidente com a apresentação dos sintomas.

A enzima lactato desidrogenase (LDH) apresentou atividade sérica variando de 230 a 408 UI/1, com média de 310,82 UI/1, nas amostras coletadas antes da administração da planta (Quadro 4). O início da maior atividade sérica foi observado nas amostras coletadas entre 12 a 24 horas após a administração e essa atividade elevou-se progressivamente até o óbito em todos os animais, exceto para o caprino 4762, no qual ocorreram oscilações na fase final, mantendo os valores elevados. No caprino 4752, o qual adoeceu e se recuperou, a atividade dessa enzima apresentou o pique máximo coincidente com a presença de sintomas. Nos caprinos 4761 e 4763, os quais não apresentaram sintomas, a atividade dessa enzima esteve elevada nas amostras coletadas entre 42 a 78 horas após a administração da planta.

A gama-glutamil transferase (GGT) apresentou atividade sérica de 11 a 40 UI/1, com média de 20,9 UI/1, nas amostras coletadas antes da administração da planta, e demonstrou elevação progressiva dessa atividade até o óbito, exceto nas amostras colhidas do caprino 4762, o qual apresentou uma pequena oscilação (Quadro 5). O início da elevação da atividade sérica foi observado nas amostras colhidas entre 12 a 24 horas após a administração da planta. No caprino 4752, o qual adoeceu e se recuperou, o pique máximo da atividade dessa enzima foi coincidente com a apresentação de sintomas. Nos caprinos 4761 e 4763, os quais não apresentaram alterações clínicas, foi observada moderada

Quadro 2. Variação da atividade sérica da enzima alanina amino transferase (ALT) em caprinos submetidos a intoxicação experimental aguda por *Vernonia mollissima*

Número do caprino	Valores da atividade sérica nos diversos tempos após a administração da planta (UI/ml)												
	0 h	6 h	12 h	18 h	24 h	30 h	42 h	54 h	78 h	102 h	108 h	114 h	120 h
4751	10	12	11	33	51 ^a								
4754	13	14	14	20	27	35	47 ⁺						
4755	10	10	13	16	28	41	52 ⁺						
4758	8	10	8	9	17	50	96 ^h	127 ^{h+}					
4759	12	14	14	27	42	91	97 ⁺						
4753	15	14	15	17	24	38	41 ⁺						
4760	9	10	9	15	20 ^{h+}								
4752	16	18	17	17	19	22	42	29	22 ⁻				
4757	12	15	13	13	13	12	13	12	13				
4761	11	11	11	12	11	12	13	16	13				
4762	11	12	10	10	13	23	28	39	32	30	30	29	39 ⁺
4763	14	14	15	13	14	14	18	17	14				
4764	14	14	15	14	15	18	25	16	30	30	32	32	30
4756	16	15	18	29	16	14	15	15	18				
4768	10	12	12	13	12	12	15	13	17				
4769	15	16	14	17	14	16	17	19 ^h	21 ^h				
4770	8	9	10	12	10	10	9	9	10				

^a + = óbito, - = somente adoeceu, h = hemólise.

Quadro 3. Variação da atividade sérica da enzima aspartato amino transferase (AST) em caprinos submetidos a intoxicação experimental aguda por *Vernonia mollissima*

Número do caprino	Valores da atividade sérica nos diversos tempos após a administração da planta (UI/ml)													
	0 h	6 h	12 h	18 h	24 h	30 h	42 h	54 h	78 h	102 h	108 h	114 h	120 h	
4751	42	45	50	320	770 ⁺ a									
4754	44	44	41	116	236	370	390 ⁺							
4755	43	46	129	322	760	1520	1610 ⁺							
4758	41	41	39	55	259	1050	2450 ^h	2220 ^h						
4759	49	48	51	220	420	940	1100 ⁺							
4753	55	53	171	290	550	610 ⁺								
4760	37	35	31	250	327 ^{h+}									
4752	53	59	58	58	81	114	300	220	161 ⁻					
4757	74	78	72	80	80	74	77	65	68					
4761	51	45	42	42	44	59	130	194	140					
4762	59	50	49	49	181	362	460	680	650	550	400	430	520 ⁺	
4763	50	54	52	51	77	129	307	307	313					
4764	36	40	39	40	40	59	210	257	510	730	860	880	885 ⁺	
4756	49	48	67	51	49	50	48	49	50					
4768	40	39	39	41	39	43	75	70	82					
4769	49	52	47	51	50	52	76	173 ^h	285 ^h					
4770	33	38	33	44	37	42	38	38	43					

^a + = óbito, - = somente adoeceu, h = hemólise.

elevação, nas amostras colhidas a partir das 30 horas após a administração e que se manteve até a última coleta (78 horas).

A atividade sérica da fosfatase alcalina (SAP), nas amostras coletadas antes da administração da planta, apresentou ampla variação, oscilando de 34 a 270 UI/l, com média de 109,2 UI/l (Quadro 6). Todos os animais que desenvolveram intoxicação por *Vernonia mollissima* com êxito letal apresentaram considerável elevação na atividade sérica dessa enzima nas amostras colhidas a partir de 18 ou 24 horas após a administração da planta e essa elevação foi progressiva até o óbito.

O quociente GGT/AST, quando obtido das amostras colhidas antes da administração da planta, variou de 0,30 a 0,63, com mé-

dia de 0,45. Esse índice, nas amostras colhidas após o início da sintomatologia, variou de 0,07 a 0,23, com média de 0,15, enquanto nas amostras colhidas com os animais em estado de coma esse índice variou de 0,05 a 0,20, com média de 0,10. (Quadro 7)

O quociente enzimático AST/ALT (DE RITES), quando obtido das amostras colhidas antes da administração da planta, variou de 2,60 a 5,30, com média de 4,02. Nas amostras colhidas nos animais após o início dos sintomas, esse índice variou de 8,70 a 27,10, com média de 15,70, enquanto nas amostras colhidas com os animais em estado de coma o índice variou de 8,29 a 30,90, com média de 17,45. (Quadro 7)

Os valores das bilirrubinas nos caprinos desse experimento,

Quadro 4. Variação da atividade sérica da enzima lactato desidrogenase (LDH) em caprinos submetidos a intoxicação experimental aguda por *Vernonia mollissima*

Número do caprino	Valores da atividade sérica nos diversos tempos após a administração da planta (UI/ml)													
	0 h	6 h	12 h	18 h	24 h	30 h	42 h	54 h	78 h	102 h	108 h	114 h	120 h	
4751	307	313	307	686	1025 ⁺ a									
4754	281	314	259	332	568	729	836 ⁺							
4755	390	387	469	596	1050	1520	2030 ⁺							
4758	372	374	337	346	618	1280	2700 ^h	3220 ^{h+}						
4759	236	312	314	538	1195	2740	2620 ⁺							
4753	350	344	316	459	583	890	897 ⁺							
4760	240	279	269	569	858 ^{h+}									
4752	327	361	348	355	451	601	1070	1480	1050 ⁻					
4757	308	373	366	316	356	318	299	285	306					
4761	230	270	221	233	239	245	484	950	687					
4762	317	269	243	263	412	675	850	1470	2020	2430	1820	1435	1855 ⁺	
4763	273	274	272	270	309	352	771	820	653					
4764	303	310	291	336	401	492	620	1580	1640	1660	1780	1820	1840 ⁺	
4756	408	403	493	368	368	366	334	353	418					
4768	336	389	352	400	359	372	365	360	380					
4759	347	298	318	369	319	348	396	891 ^h	1390 ^h					
4770	259	259	252	260	262	285	263	296	284					

^a + = óbito, - = somente adoeceu, h = hemólise.

Quadro 5. *Varição da atividade sérica da enzima gama-glutamil transferase (GGT) em caprinos submetidos a intoxicação experimental aguda por Vernonia mollissima*

Número do caprino	Valores da atividade sérica nos diversos tempos após a administração da planta (UI/ml)													
	0 h	6 h	12 h	18 h	24 h	30 h	42 h	54 h	78 h	102 h	108 h	114 h	120 h	
4751	17	16	17	54	57 ⁺ a									
4754	20	21	19	42	55	57	57 ⁺							
4755	27	27	63	88	105	94	100 ⁺							
4758	24	24	23	27	56	73	87 ^h	100 ^{h+}						
4759	16	16	17	41	53	52	53 ⁺							
4753	26	27	26	52	57	61	62 ⁺							
4760	11	12	12	48	67 ^{h+}									
4752	21	22	22	22	28	41	52	54	50 ⁻					
4757	21	21	21	21	20	20	21	19	20					
4761	14	14	14	13	14	17	26	28	28					
4762	18	16	16	16	29	38	44	62	75	63	56	56	48 ⁺	
4763	40	39	40	41	45	52	67	75	67					
4764	20	21	20	18	19	24	64	89	131	127	128	138	136 ⁺	
4756	25	25	28	24	22	22	21	21	22					
4768	22	22	23	21	21	21	26	31	34					
4769	15	15	15	14	15	14	16	20 ^h	25 ^h					
4770	18	19	17	17	17	17	17	16	16					

^a + = óbito, - = somente adoeceu, h = hemólise.

em amostras colhidas antes da administração da planta, variaram de 0,41 a 0,82 mg/100 ml, com média de 0,56 mg/100 ml para a bilirrubina total (BT), de 0,21 a 0,41 mg/100 ml, com média de 0,28 mg/100 ml para a bilirrubina direta (BD) e de 0,20 a 0,41 mg/100 ml, com média de 0,28 mg/100 ml (Quadro 8) para a bilirrubina indireta (BI). O caprino 4762, o único que desenvolveu a síndrome icterica, apresentou hiperbilirrubinemia com os seguintes valores, na amostra coletada 120 horas após a administração da planta: BT, 3,08, BD, 2,26 (73,4%) e BI, 0,82 (26,6%) mg/100 ml; o início da elevação das bilirrubinas foi

observado a partir da amostra coletada 42 horas após a administração da planta, antes do aparecimento de sinais clínicos. O caprino 4759 apresentou hiperbilirrubinemia com os seguintes valores, na amostra coletada 42 horas após a administração da planta, em estado de coma: BT, 2,86, BD, 1,33 (46,5%) e BI, 1,53 (53,5%) mg/100 ml. O início da hiperbilirrubinemia, neste caso, foi observado a partir da amostra coletada 18 horas após a administração da planta. Os caprinos 4754, 4755 e 4764 também apresentaram elevações nos valores das bilirrubinas, quando comparados com as amostras coletadas antes da administração,

Quadro 6. *Varição da atividade sérica da enzima fosfatase alcalina (SAP) em caprinos submetidos a intoxicação aguda por Vernonia mollissima*

Número do caprino	Valores da atividade sérica nos diversos tempos após a administração da planta (UI/ml)													
	0 h	6 h	12 h	18 h	24 h	30 h	42 h	54 h	78 h	102 h	108 h	114 h	120 h	
4751	34	36	37	60	94 ⁺ a									
4754	42	47	43	46	54	72	75 ⁺							
4755	112	138	127	118	264	383	352							
4758	84	80	76	65	83	97	140 ^h	172 ^{h+}						
4759	48	46	49	53	87	155	156 ⁺							
4753	36	38	35	51	64	66	68 ⁺							
4760	151	157	150	204	235 ^{h+}									
4752	89	95	90	87	86	85	81	82	82 ⁻					
4757	57	64	63	63	61	61	59	52	60					
4761	217	206	183	174	159	178	168	163	185					
4762	80	87	83	72	93	111	172	259	421	491	486	556	461 ⁺	
4763	203	199	184	170	165	186	255	327	287					
4764	270	290	271	230	249	282	306	432	503	640	980	940	980 ⁺	
4756	69	64	65	62	59	60	70	75	73					
4768	124	128	130	122	124	118	130	138	136					
4769	128	130	132	138	113	132	185	484 ^h	630 ^h					
4770	112	162	182	144	156	132	122	118	115					

^a + = somente adoeceu, h = hemólise.

Quadro 7. Quocientes enzimáticos em caprinos intoxicados por *Vernonia mollissima*

	Quociente GGT/AST			Quociente AST/ALT		
	AAP ^a	AIS	AEC	AAP	AIS	AEC
4751	0,40	0,17	0,07	4,2	9,7	15
4752	0,40	0,17	-	4,6	10,0	-
4753	0,47	0,11	0,10	3,6	14,5	14,9
4754	0,45	0,23	0,15	3,4	8,7	8,29
4755	0,63	0,14	0,06	4,3	27,1	30,9
4758	0,59	0,07	0,05	5,1	21,0	17,5
4759	0,33	0,12	0,05	4,1	10,2	11,3
4760	0,30	0,19	0,20	4,1	16,6	16,35
4762	0,31	0,10	0,09	5,3	16,4	13,3
4764	0,56	0,22	0,15	2,6	17,0	29,5

^aAAP = amostra coletada antes da administração da planta;

AIS = amostra coletada após o início dos sintomas;

AEC = amostra coletada com os animais em estado de coma.

estatística a nível de 5% entre as coletas AAP e AIS, entre AIS e AEC para os seguintes constituintes séricos: AST, ALT, LDH e GGT. Diferença significativa a esse nível entre os parâmetros das coletas AAP e AEC e entre AIS e AEC foi observada para SAP, quociente A/G, globulinas, proteínas totais, BD, BI e BT. Diferença significativa entre as coletas AAP e AIS e entre AAP e AEC para os quocientes AST/ALT e GGT/AST e diferença somente entre as coletas AAP e AEC para as albuminas.

DISCUSSÃO

No presente trabalho experimental foi obtido, pela administração de doses únicas de *Vernonia mollissima* Don, um quadro de intoxicação aguda, letal, nos cinco animais que ingeriram 10 g/kg, em dois dos quatro que ingeriram 5 g/kg e em dois dos quatro que ingeriram 2,5 g/kg. A dose de 1,25 g/kg não se manifestou tóxica para caprinos. Um caprino (4752) que ingeriu 5 g/kg, adoeceu e recuperou-se com uma evolução de 6 horas, apresen-

Quadro 8. Bilirrubinas séricas em caprinos intoxicados por *Vernonia mollissima* em dose única (mg/100ml)

	BT ^a			BD			BI		
	AAP ^b	AIS	AEC	AAP	AIS	AEC	AAP	AIS	AEC
4751	0,41	0,41	0,62	0,21	0,21	0,31	0,20	0,20	0,31
4752	0,61	0,62	-	0,31	0,31	-	0,30	0,31	-
4753	0,62	0,62	0,82	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,51
4754	0,41	1,03	1,64	0,21	0,51	0,72	0,20	0,52	0,92
4755	0,41	1,03	1,03	0,21	0,41	0,51	0,20	0,62	0,52
4758	0,62	0,62	0,82	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31
4759	0,82	1,85	2,86	0,41	0,92	1,33	0,41	0,93	1,53
4760	0,61	0,62	0,62	0,31	0,31	0,21	0,31	0,31	0,20
4762	0,41	0,82	3,08	0,31	0,41	2,26	0,20	0,41	0,82
4764	0,41	0,62	1,44	0,21	0,31	0,72	0,20	0,31	0,72

^aBT = bilirrubina total, BD = bilirrubina direta, I = BI = bilirrubina indireta.

^bAAP = amostra coletada antes da administração da planta; AIS = amostra coletada após o início dos sintomas; AEC = amostra coletada com o animal em estado de coma.

porém, esses valores não ultrapassaram os limites normais para a espécie.

As concentrações das proteínas séricas nos caprinos desse experimento, antes da administração da planta, variaram de 4,6 a 8,7 g/dl, com média de 6,45 g/dl, para as proteínas totais, de 2,1 a 3,9 g/dl, com média de 3,27 g/dl, para as albuminas, de 1,8 a 5,3 g/dl, com média de 3,18 g/dl, para as globulinas e de 0,64 a 2,11, com média de 1,12, para o índice alb/glob. Os caprinos 4762 e 4764 apresentaram moderado declínio nas taxas das proteínas totais e das globulinas e conseqüente elevação nos índices albuminas/globulinas (A/G), quando comparados individualmente os valores entre as amostras coletadas antes da administração da planta e os valores das amostras coletadas quando os animais se encontravam em estado de coma (aproximadamente a 120 horas da administração).

A análise estatística dos valores dos constituintes séricos obtidos das amostras coletadas antes da administração da planta (coleta AAP), os valores dos constituintes das amostras coletadas após o início da sintomatologia (coleta AIS) e os valores dos constituintes das amostras coletadas quando os animais se encontravam em estado de coma (coleta AEC) apresentou diferença

tando prostração, anorexia e atonia de rúmen com fracos bracejos. Os demais animais não adoeceram. Intoxicações experimentais não fatais também foram observadas por Döbereiner et al. (1976) e um de dois bovinos que receberam planta dessecada em dose correspondente a 20 g/kg de planta fresca; por Gava (1986) em dois de quatro ovinos que receberam dose correspondente a 5 g/kg; e por Tokarnia et al. (1986) em três de treze coelhos em diferentes dosagens. Nos trabalhos experimentais desses autores, todos os demais animais que adoeceram, morreram, conferindo a *V. mollissima* um quadro tóxico de difícil recuperação.

Os sintomas observados nos caprinos foram semelhantes aos relatados em bovinos (Döbereiner et al. 1976) e em ovinos (Gava 1986). A presença de sintomas nervosos não foi bem evidente em nosso trabalho experimental com caprinos, no entanto, movimentos mandibulares com a boca vazia, apoio da cabeça contra as paredes, torcicolo, movimentos de pedalagem e de rolar sobre si mesmos que foram observados em alguns animais, poderão ser considerados de fundo nervoso de acordo com as citações de Hooper et al. (1974). Sintomas nervosos no curso de graves hepatopatias foram observados por Döbereiner et al. (1969) em três bovinos intoxicados experimentalmente com *Cestrum laevigatum*,

por Hooper et al. (1974) em ovinos intoxicados por lasiocarpina (alcalóide) por Tokarnia & Döbereiner (1983) em dois bovinos intoxicados por *Crotalaria anagyroides* e por Tokarnia & Döbereiner (1984) em dois bovinos intoxicados por *Senecio brasiliensis*. Esses sintomas poderão ser interpretados como manifestações da chamada síndrome hepato-cerebral, atribuída à incapacidade hepática de transformar amônia em uréia, eliminável pelos rins. A hiperamonemia e o excesso de glutamina no líquido céfalo-raquidiano são patogênicamente responsabilizados por esses sinais clínicos. A hiperamonemia pode estar relacionada com a presença de vacúolos no cérebro, no entanto não é um achado constante. Não foi observado processo degenerativo de aspecto esponjoso no cérebro dos animais desse experimento, mesmo nos que apresentaram sintomas nervosos.

No quadro lesional macroscópico foram observadas algumas diferenças com relação aos bovinos e ovinos intoxicados por *Vernonia mollissima*. Nem todos os caprinos apresentaram fígado com aspecto de noz-moscada, além de ser ocasional a presença de sufusões sub-epicárdicas e de ressecamento do folhoso nessa espécie. Essas alterações são constantes em bovinos e ovinos intoxicados por essa planta (Döbereiner et al. 1976, Gava 1986).

Sob o aspecto histológico verificou-se, nos caprinos que morreram com doses de 5 e 10 g/kg e cuja evolução fora inferior a 24 horas, uma necrose de coagulação afetando todo o parênquima hepático, o que está de acordo com as observações em casos experimentais de evolução semelhante descritos por Döbereiner et al. (1976) em bovinos e por Gava (1986) em ovinos. A congestão hepática verificada nos caprinos foi de apresentação irregular e de distribuição variável, predominantemente nas zonas intermediária e centrolobular, o que difere dos relatos dos autores acima citados, onde a congestão se caracterizou por ser centrolobular.

A nível renal, os estudos histológicos nos caprinos que apresentaram uma evolução inferior a 24 horas revelaram degeneração albuminosa granular das células epiteliais dos túbulos uriníferos, em grau leve. Döbereiner et al. (1976) em bovinos e Gava (1986) em ovinos, em casos de intoxicação por *V. mollissima* de evolução semelhante, não relataram lesões nos rins.

Nos caprinos que ingeriram 2,5 g/kg e cuja evolução fora superior a 24 horas, as alterações histológicas a nível hepático mostraram-se menos graves que a dos animais que ingeriram doses maiores. Observou-se desaparecimento das células e marcada congestão centrolobular; vacuolização, tumefação dos hepatócitos com alterações regressivas de seus núcleos na zona intermediária; células tumefactas e com pequenos vacúolos citoplasmáticos, o que confere um aspecto espumoso à zona periférica do lóbulo.

Essas lesões devem ser comparadas com as dos casos de intoxicação por *V. mollissima*, de evolução semelhante, isto é, superior a 24 horas, descritas por Gava (1986) em bovinos, obtidas pela administração de doses sub-letais e repetidas, durante 10 e 11 dias, os quais adoeceram no 6º e 8º dias e tiveram uma evolução de 7 e 8 dias. Num desses casos foi observado desaparecimento de grande parte dos hepatócitos e congestão centrolobular. Das células restantes, muitas apresentaram cariorrexia ou ausência de núcleo e citoplasma bem eosinófilo. Em outras áreas, onde não havia macroscopicamente aspecto de noz-moscada e sim uma coloração alaranjada, foi observada uma dissociação difusa dos cordões hepáticos e vacuolização dos hepatócitos, mais acentuada na zona intermediária. No outro bovino foi observada congestão, leve necrose e marcada vacuolização dos hepatócitos centrolobulares. Estas lesões eram menos intensas nas demais zonas dos lóbulos.

As citadas lesões devem ser comparadas também com as alterações observadas nas intoxicações experimentais com *V. mollissima* em coelhos, com doses únicas, cuja evolução fora de 2 a 7 dias (Tokarnia et al. 1986). Nessa espécie houve acentuada esteatose associada a uma degeneração albuminosa granular vacuolar afetando todo ou maior parte do parênquima hepático.

Os rins dos caprinos cuja evolução fora superior a 24 horas revelaram na histologia, uma marcada degeneração vacuolar com lise da grande maioria das células epiteliais dos túbulos uriníferos. Lesões renais foram observadas também por Gava (1986) ao reproduzir a intoxicação sub-aguda em bovinos, com doses sub-letais repetidas, que caracterizou a lesão renal como uma necrose de coagulação dos túbulos uriníferos, intercalados por túbulos com células de contornos pouco nítidos, além de gotas hialinas citoplasmáticas na junção córtico-medular e alguns túbulos preenchidos por cilindros hialinos. Tokarnia et al. (1986) observaram em coelhos intoxicados experimentalmente por *V. mollissima*, os quais tiveram uma evolução de 2 a 7 dias, a nível renal, necrose de coagulação, com calcificação das massas necróticas, degeneração gordurosa em células epiteliais de túbulos uriníferos e a presença de cilindros hialinos em grande quantidade nos túbulos da medular.

O conjunto desses dados permite concluir que *V. mollissima* possui além de efeito hepatotóxico, também um efeito nefrotóxico, cuja intensidade está possivelmente na dependência da quantidade da planta ingerida e consequentemente do tempo de sobrevivência dos animais intoxicados. Quanto maiores as doses, mais acentuadas foram as lesões hepáticas, mais leves as lesões renais e mais curta a evolução. Enquanto doses menores produziram lesões hepáticas mais leves, tempo de evolução mais longo e lesões renais mais graves.

É interessante fazer também uma comparação com as lesões hepáticas e renais observadas nas intoxicações com outras espécies de Vernónia. Riet-Correa (1986) relata a ocorrência de surtos em bovinos intoxicados por *Vernonia* sp. no Estado de Mato Grosso do Sul, onde observou na histologia, necrose centrolobular com áreas de congestão e hemorragias, além de vacuolização dos hepatócitos nas demais áreas e proliferação de ductos biliares; a nível renal observou uma marcada vacuolização das células epiteliais dos túbulos uriníferos. Dos quatro surtos descritos por esse autor, dois ocorreram no município de Corumbá, região onde já foram observadas mortandades em bovinos por *Vernonia rubricaulis* (Tokarnia & Döbereiner 1982). Esses autores reproduziram a intoxicação experimental em bovinos com *V. rubricaulis* e observaram necrose afetando todo o parênquima hepático e degeneração hidrópico-vacuolar difusa acentuada e esteatose leve a moderada na cortical renal de todos os casos. Com *Vernonia squarrosa*, Tokarnia & Döbereiner (1983) reproduziram a intoxicação experimental aguda em bovinos e ovinos e sub-aguda em um bovino, onde também observaram lesões hepáticas e renais. Nos casos agudos observaram necrose do parênquima hepático, de quase todo parênquima hepático, acompanhada na maioria dos casos de congestão e hemorragias e degeneração vacuolar acentuada nos túbulos uriníferos da cortical renal em parte dos casos, tanto em bovinos como em ovinos. Enquanto, no único caso de evolução sub-aguda em bovinos, observaram no fígado, esteatose difusa, de intensidade leve a moderada, e nos espaços porta leve mas nítida proliferação de fibroblastos e de canaliculos biliares, e no rim acentuada necrose de coagulação das células epiteliais dos túbulos uriníferos contornados na cortical.

Convém lembrar ainda que, nas duas plantas essencialmente nefrotóxicas do Brasil, *Dimorphandra mollis* (Tokarnia & Döbereiner 1967, Santos 1973) e *Thiloua glaucocarpa* (Tokarnia et

al. 1981), as quais só foram estudadas em bovinos, o quadro evolutivo das intoxicações por essas plantas é sempre sub-agudo; as lesões renais são de necrose de coagulação, mas há também lesões hepáticas de menor importância.

Desta maneira sob o ponto de vista do diagnóstico diferencial das intoxicações por *Vernonia mollissima*, devem sempre ser lembradas as plantas hepatotóxicas e as nefrotóxicas, bem como sua distribuição geográfica: *Cestrum laevigatum*, na região Centro-Oeste (Döbereiner et al. 1969), *Cestrum parqui*, na região Sul (Riet-Correa et al. 1984), *Vernonia rubricaulis*, no pantanal matto-grossense (Tokarnia & Döbereiner 1982), *Vernonia squarrosa*, na região Sul (Tokarnia & Döbereiner 1983) e *Dimorphandra mollis*, na região Centro-Oeste (Tokarnia & Döbereiner 1967, Santos 1973). Como *Vernonia mollissima* só ocorre nas regiões Centro-Oeste e Sul, e *Thiloo glaucocarpa* no Nordeste, esta última não precisa ser levada em consideração.

Além de estudar o quadro clínico-patológico das intoxicações, é imprescindível, para o diagnóstico final, o reconhecimento da planta nas pastagens onde ocorre a mortalidade.

Os estudos com *V. mollissima* até agora realizados nas diferentes espécies restringiram-se ao aspecto clínico-patológico. No entanto, as alterações bioquímicas que ocorrem no curso desse processo não receberam a devida atenção. Os constituintes humorais são valiosos para esclarecer os mecanismos patogênicos de um processo, além de serem úteis como auxílio diagnóstico. Discutiremos a seguir alguns constituintes séricos, bem como a atividade sérica de algumas enzimas analisadas no decorrer da intoxicação aguda em caprinos por essa planta.

A hiperbilirrubinemia observada no caprino 4759 e em menor grau nos caprinos 4754, 4755 e 4764, por apresentarem um percentual de BI acima de 50% da BT, e em conformidade com as citações de Gopinath & Ford (1972), Santos (1978), Benjamin (1978) e Coles (1986), indica que é provável existir certo grau de hemólise intravascular em alguns animais intoxicados por *V. mollissima*. Por outro lado, os valores encontrados no caprino 4762, por apresentar 73,4% de BD e 26,6% de BI, além de fluxo biliar normal verificado na necropsia, permitem admitir que esse animal apresentou uma icterícia de origem intra-hepática, possivelmente por oclusão dos canaliculos biliares pela tumefação dos hepatócitos. A maioria dos animais não demonstrou alterações nos níveis séricos das bilirrubinas, permanecendo intacta a função de excretar bilirrubina, o qual está de acordo com a citação de Coles (1986), de que o índice sérico das bilirrubinas não deve ser considerado indicador sensível da função hepática em ruminantes. A localização da lesão hepática é um fato importante para justificar essa ocorrência, visto que, segundo as observações de Gopinath & Ford (1972), lesões centrolobulares tendem a produzir pequenos efeitos sobre a concentração das bilirrubinas, enquanto moderada lesão periportal, desde que afete a integridade da membrana celular resultará em marcada elevação na concentração desses pigmentos na circulação. Outro fato importante que deve ser avaliado é o curto período de evolução apresentado por esses animais. Diante desses fatos, a hiperbilirrubinemia na intoxicação por *V. mollissima*, poderá ser um achado ocasional, dependente da localização da lesão, do tempo de evolução e do grau de hemólise intravascular.

A hipoproteinemia observada nos caprinos 4762 e 4764 foi atribuída à necrose hepática e em certo grau à necrose renal, e só não foi maior e presente em todos os animais que adoeceram em virtude do curto período de evolução do processo (Coles 1986).

Os valores normais da atividade sérica da ALT observados em caprinos desse experimento estão de acordo com os parâmetros citados por Benjamin (1978) e pequenas diferenças foram obser-

vadas quando comparados com os parâmetros obtidos por Rosa (1972) e Dalo & Perez (1980). A elevação da atividade sérica dessa enzima nos animais intoxicados por *V. mollissima* foi um achado inesperado em virtude de sua baixa atividade no tecido hepático de ruminantes (Gopinath & Ford 1969, Benjamin 1978, Coles 1986). Esta elevação que variou de 2 a 10 vezes a atividade verificada antes da administração da planta, pode ser atribuída ao extenso grau de necrose do tecido hepático.

Os parâmetros de AST observados nos caprinos antes da administração da planta estão de acordo com as citações de Benjamin (1978) e inferiores aos parâmetros obtidos por Rosa (1972) e Dalo & Perez (1980). A elevação da atividade dessa enzima pode ser atribuída à extensa necrose hepática e em menor grau à necrose renal, o que está de acordo com as observações de Cornelius et al. (1963), Gopinath & Ford (1969), Adam & Magzoub (1957), Ali & Adam (1978), Ahmed & Adam (1979), Suliman et al. (1982), Barakat et al. (1983), Barri et al. (1983) e Suliman et al. (1983). Entretanto a atividade dessa enzima poderá estar elevada também em processos degenerativos da musculatura esquelética ou cardíaca (Coles 1986), o que exigirá do clínico certificar-se da normalidade do sistema muscular ou cardíaco para interpretar a atividade dessa enzima no curso da necrose hepática.

Os parâmetros normais da atividade sérica da LDH observados nesse experimento foram superiores aos descritos por Kaneko (1974) e similares aos observados por Garnier et al. (1984). A elevação da atividade dessa enzima pode ser atribuída a difusa necrose das células hepáticas e, em menor grau, à necrose das células epiteliais do túbulo urinífero. Por sua distribuição em diferentes tecidos (Benjamin 1978, Coles 1986) a atividade dessa enzima poderá manifestar-se elevada em diferentes circunstâncias, inclusive em soros hemolisados, o que também fora observado em algumas amostras desse experimento. Por essa falta de especificidade a LDH só adquire valor diagnóstico e prognóstico quando associada a outras provas de função hepática ou quando se recorrer à quantificação da LDH₅, isoenzima hepatoespecífica (Marquéz-Adrián et al. 1977).

A atividade sérica da GGT nos caprinos antes da administração da planta manteve parâmetros similares aos observados por Marquéz-Adrián et al. (1977) em ovinos e bovinos. Ford (1974) ao analisar a GGT em ovinos em que produziu necrose hepática e renal, e ligadura de ductos biliares, observou que a atividade sérica dessa enzima permanece constante nesses processos e por outro lado se eleva consideravelmente em casos de colestase ou nas lesões de ductos biliares. Diante dessas observações e da elevação da atividade sérica observada em caprinos intoxicados por *V. mollissima* é possível admitir a hipótese que no curso desse processo poderão ocorrer colestase ou lesões nos ductos biliares, o que não fora observado histologicamente.

A SAP demonstrou uma atividade sérica muito variável nas amostras coletadas antes da administração da planta; esta observação está de acordo com as citações de Coles (1986), o qual atribui, em função de tal amplitude de valores, pouco valor diagnóstico na insuficiência hepática ou na icterícia obstrutiva dos ruminantes. A elevação da atividade sérica dessa enzima pode ser atribuída à necrose hepática, a certo grau de colestase intra-hepática e também à necrose renal; alguns animais tiveram hemólise intravascular, fato que certamente participou na elevação da atividade sérica dessa enzima, o que também se verificou nas amostras hemolisadas (Benjamin 1978, Coles 1986).

Ao analisarmos o quociente AST/ALT no curso da necrose hepática pela administração de *V. mollissima* em caprinos, verificamos uma considerável elevação o que pode ser atribuído à marcada elevação da atividade da AST. Não é possível comparar es-

tes valores com os observados na enzimologia humana no curso das hepatopatias, visto ser diferente a distribuição tecidual especialmente da ALT.

Por outro lado, o quociente GGT/AST é inversamente proporcional ao grau de necrose hepática, isto é, o quociente diminui no curso da necrose e possivelmente aumentará no curso da colésta sem necrose hepática.

Pelo fato dos quocientes enzimáticos não serem utilizados como rotina na enzimologia veterinária, é necessário estabelecer os padrões destes em outros processos hepatobiliares, para posteriormente serem úteis no diagnóstico diferencial das hepatopatias dos ruminantes.

Agradecimentos.- Os autores agradecem ao Setor de Anatomia Patológica da Unidade de Apoio ao Programa Nacional de Pesquisa em Saúde Animal (UAPNPSA) da Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA), em Itaguaí, Estado do Rio de Janeiro, em especial ao Dr. Jürgen Döbereiner, pelo apoio; à UAPNPSA-Embrapa, em especial ao Dr. Jerome Langenegger, pela oportunidade de realizar os experimentos em suas dependências, e à Dra. Charlotte H. Langenegger, pelo empréstimo de animais; ao Centro Nacional de Pesquisa de Gado de Corte da Embrapa, em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, pelo auxílio na coleta da planta; à Seção de Bioquímica do Serviço de Patologia Clínica do Hospital Naval Marçílio Dias, em especial à Dra. Veronica de Santis de Caldas e a sua equipe, pela preciosa colaboração na quantificação enzimática; ao Laboratório Merck, pela doação de Kits para a quantificação de enzimas e outros constituintes séricos; ao Prof. Alberto Figueiredo Penteado, pela orientação estatística; ao proprietário da Fazenda Margarida, Sr. Pedro Dório Passos, e a seus funcionários, pela colaboração na coleta da planta.

REFERÊNCIAS

- Adam E.E.I., & Magzoub M. 1975. Toxicity of *Jatropha curcas* for goats. *Toxicology* 4:347-354.
- Ali B. & Adam S.E.I. 1978. Effects of *Acanthospermum hispidum* on goats. *J. Comp. Path.* 88:533-544.
- Barakat S.E.M., Wasfi I.A. & Adam S.E.I. 1983. The toxicity of *Aristolochia bracteata* in goats. *Vet. Path.* 20:611-616.
- Barri M.E.S., Onsa, T.O., Elawad A.A., Elsayed N.Y., Wasfi I.A., Bari E.M.A. & Adam S.E.I. 1983. Toxicity of five Sudanese plants to young ruminants. *J. Comp. Path.* 93:559-575.
- Benjamin M.M. 1978. Outline of veterinary clinical pathology. 3th ed. Iowa State Univ. Press, Ames, Iowa. 351p.
- Coelho M.N. 1985. Comunicação pessoal (Jardim Botânico, Rio de Janeiro).
- Coles E.H. 1986. Veterinary clinical pathology. 4th ed. Saunders, Philadelphia. 486p.
- Cornelius C.E., Douglas G.M., Gronwall R.R. & Freedland R.A. 1963. Comparative studies on plasma arginase and transaminases in hepatic necrosis. *Cornell Vet.* 53:181-191.
- Dalo N. & Perez M. 1980. Variaciones en los niveles de las transaminases sericas en caprinos intoxicados con *Ipomoea carnea* var. *abutiloides*. *Acta Cientifica Venezolana* 31(1):244.
- Döbereiner J., Tokarnia, C.H. & Canella C.F.C. 1969. Intoxicação por *Cestrum laevigatum* Schlecht., a causa de mortandades em bovinos no Estado do Rio de Janeiro. *Pesq. Vet. Bras.* 4:165-193.
- Döbereiner J., Tokarnia C.H. & Purisco E. 1976. *Vernonia mollissima*, planta tóxica responsável por mortandades de bovinos no sul de Mato Grosso. *Pesq. Agropec. Bras. Sér. Vet.*, 11:49-58.
- Ford E.J.H. 1974. Activity of gamma-glutamyl transpeptidase and other enzymes in the serum of sheep with liver or kidney damage. *J. Comp. Path.* 84:231-243.
- Fundação IBGE. 1983. Anuário estatístico do Brasil. Centro de Serviços Gráficos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Rio de Janeiro, Vol. 44. 988 p.
- Garnier F., Benoit E., Jacquet J.P. & Delatour P. 1984. Enzymologie sérique de la chèvre: valeurs usuelles de CPK, LDH, ICDH et SDH. *Ann. Rech. Vét.* 15(1):55-58.
- Gava A. 1986. Intoxicação experimental por *Vernonia mollissima* Don (Compositae) em ovinos e bovinos. Tese de Mestrado, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. 46p.
- Gopinath C. & Ford J.H. 1969. The effect of *Lantana camara* on the liver of sheep. *J. Path.* 99:75-85.
- Gopinath C. & Ford E.J.H. 1972. Location of liver injury and extent of bilirubinaemia in experimental liver lesions. *Vet. Path.* 9:99-108.
- Hooper P.T., Best S.M. & Murray D.R. 1974. Hyperamonaemia and spongy degeneration of brain in sheep affected with hepatic necrosis. *Res. Vet. Sci.* 45(3):216-222.
- Kaneko J.J. 1974. Standard values in domestic animals. 3rd ed. Univ. Calif., Davis.
- Márquez-Adrián G., Fratini J.F., Grimoldi R.J., Fernández G., Tamañes F.A. & Williams M.B. 1977. Perfil enzimático en sueros de ruminantes: lactico desidrogenase; gama glutamil transpeptidada; aldolasa; leucin aminopeptidasa colinesterasa. *Gac. Vet.* 39:36-42.
- Pallaske G. & Schmidel E. 1959. Pathologisch-histologische Technik. Paul Parey, Berlin.
- Riet-Correa F., Mendes M.C., Schild A.L. & Pinheiro M.E. 1984. Intoxicação por *Cestrum parqui* em bovinos. Laboratório Regional de Diagnóstico. Relatório de atividades e doenças da área de influência no período de 1983. Pelotas, RS. 35 p.
- Riet-Correa F. 1986. Relatório sobre doenças de bovinos diagnosticadas pela Divisão de Patologia do Hospital da UFMS. Campo Grande, Mato Grosso do Sul.
- Rosa S.M. 1972. Valores de N-urético, creatinina, fosfatasa alcalina, transaminasas (GOT y GPT), glucosa y colesterol en bovinos, ovinos, caprinos, caballos y perros. Valores de fosfatasa alcalina, GOT y GPT en ratas, hamsters, ratones, cobayos e conejos. *Revta Med. Vet. y Parasitologia* 24:87-102.
- Santos F.C.C. 1973. Intoxicação experimental de bovinos pela "fava" de *Dimorphandra mollis*. Benth. Tese de Mestrado, Belo Horizonte, Universidade Federal de Minas Gerais. 37 p.
- Santos J.A. 1978. Patologia especial dos animais domésticos (mamíferos e aves). Instituto Interamericano de Ciências Agrícolas-OEA, Rio de Janeiro. 661 p.
- Suliman H.B., Wasfi I.A. & Adam S.E.I. 1982. The toxic effects of *Tephrosia apollinea* on goats. *J. Comp. Path.* 92:309-315.
- Suliman H.B., Wasfi I.A., Tartour G. & Adam S.E.I. 1983. The effects of *Indigofera hochstetteri* on goats. *Rev. Elev. Méd. Vet. Pays Trop.* 36(4):393-402.
- Tokarnia C.H. & Döbereiner J. 1967. Intoxicação experimental pela fava da "faveira" (*Dimorphandra mollis* Benth.) em bovinos. *Pesq. Vet. Bras.* 2:367-373.
- 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 *Thilao glaucocarpa* (Combretaceae), no Nordeste do Brasil. *Pesq. Vet. Bras.* 1(4):111-132.
- 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 *Crotalaria anagyroides* (Leg. Papilionoideae) em bovinos. *Pesq. Vet. Bras.* 3(4):115-123.
- 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. 1984. Intoxicação experimental por *Senecio brasiliensis* (Compositae) em bovinos. *Pesq. Vet. Bras.* 4(2):39-65.
- Tokarnia C.H., Döbereiner J., Gava A., Amorim P.R. & Consorte L.B. 1986. Intoxicação experimental em coelhos por *Vernonia mollissima*. *Pesq. Vet. Bras.* 6(1):5-10.