

UFRRJ

**INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
MEDICINA VETERINÁRIA**

DISSERTAÇÃO

**INTOXICAÇÃO EXPERIMENTAL POR
Metternichia princeps (Solanaceae) EM COELHOS**

Naiara Barroso Maran

2011



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS**

DISSERTAÇÃO

INTOXICAÇÃO EXPERIMENTAL POR *Metternichia princeps* (Solanaceae) EM COELHOS

Naiara Barroso Maran

*Sob Orientação da Professora Doutora
Marilene de Farias Brito Queiroz*

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências**, no Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Área de Concentração Patologia Animal

Seropédica, RJ
Fevereiro de 2011

636.9322089
659 Maran, Naiara Barroso, 1985-
M311i Intoxicação experimental por
T metternichia princeps (solanaceae)
em coelhos / Naiara Barroso Maran -
2011.
49 f.: il.

Orientador: Marilene de Farias
Brito Queiroz.

Dissertação (mestrado) -
Universidade Federal Rural do Rio de
Janeiro, Curso de Pós-Graduação em
Medicina Veterinária.
Bibliografia: f. 46-49.

1. Coelho - Toxicologia -
Teses. 2. Plantas venenosas - Teses.
3. Toxicologia veterinária - Teses.
I. Queiroz, Marilene de Farias
Brito, 1960-. II. Universidade
Federal Rural do Rio de Janeiro.
Curso de Pós-Graduação em Medicina
Veterinária. III. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

NAIARA BARROSO MARAN

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências**, no Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, área de Concentração em Patologia Animal.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM ____/____/____.

Marilene de Farias Brito, Prof^a. Dr^a., UFRRJ.
(Orientadora)

Carlos Hubinger Tokarnia, Prof. L.D., UFRRJ.

Elan Cardozo Paes de Almeida, Prof^a. Dr^a., UFF

Esta obra eu dedico à minha mãe (in memoriam), que sempre me amou acima de tudo. Ao meu pai, meu primeiro mestre e ao meu irmão, o maior amor do mundo. Vocês iluminam minha vida.

AGRADECIMENTOS

É com muita alegria e satisfação que encerro este ciclo da minha vida. Estou feliz e realizada por ter conseguido. Agradeço a todos que me acompanharam nessa jornada e que tornaram esta conquista possível.

Agradeço a meu pai Claudio e a meu irmão Matheus, todo o amor, carinho, compreensão e apoio, sem vocês eu não estaria aqui e não faria sentido.

À professora Marilene de Farias Brito por ter me orientado no mestrado e na graduação, desde a época em que fui aluna única da turma de Histopatologia até a monitoria e ter me ensinado Patologia com tanta dedicação.

Ao professor Carlos Hubinger Tokarnia por todo o tempo e toda a atenção a mim dedicados durante a realização do meu trabalho. Muitos amigos e alunos da graduação sempre me falam para eu dizer ao professor Tokarnia o quanto ele é admirado e estimado por eles (e por mim também). Está dito. Fica aqui meu sincero agradecimento.

Aos professores Paulo Peixoto e Ticiano Nascimento por dividirem seu conhecimento, sempre acessíveis para ensinar e esclarecer dúvidas.

Aos professores Rita e Paulo Botteon, coordenadores dedicados ao curso de Pós-graduação e aos seus alunos muito mais do que o necessário.

À técnica de laboratório Marta Elisabete por ter me recebido de braços abertos com todo o carinho, por ter dividido comigo toda sua experiência de laboratório e de vida, por me ouvir e conversar.

À Juliana Prado por ter me ensinado tudo que sabe, por ser uma verdadeira mãe pra mim, por ter ficado ao meu lado, me apoiado e me incentivado em todos os momentos.

À Aline Diefenbach por todo o trabalho e dedicação no meu experimento, até durante a madrugada, por ser amiga e confidente.

Ao Saulo Caldas por ter sido gentil e solícito, um perfeito cavalheiro e ter trabalhado muito em todo o meu experimento.

Ao Bruno Leite por ter sido uma pessoa com quem se pode contar, independente do problema, da hora e da dificuldade.

À Vivian Nogueira pelo companheirismo, disposição em me ajudar, me ouvir e conversar.

A todos que estiveram comigo durante essa etapa Paula Poll, Ana Paula Aragão, Tiago Peixoto, Elise Miyuki, Solange, Jô e Fabíola, muito obrigada por fazerem parte da história da minha vida.

Agradeço a Deus pela minha vida e pelas pessoas maravilhosas que fizeram e fazem parte dela. Foi incrível a caminhada.

RESUMO

MARAN, Naiara Barroso. **Intoxicação por *Metternichia princeps* (Solanaceae) em coelhos.** Seropédica: UFRRJ, 2011. 49 p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária, Patologia Animal). Instituto de Veterinária, Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ.

Metternichia princeps var. *princeps* é uma árvore de crescimento arbustivo, da família Solanaceae, endêmica da Mata Atlântica cuja ocorrência está registrada desde o estado do Rio de Janeiro até a Bahia. É conhecida popularmente com o nome de “café do mato” e “trombeteira”. Recentemente, verificou-se a ocorrência natural de intoxicação por *M. princeps* em caprinos, que desenvolveram doença renal. Folhas de *M. princeps* foram coletadas no município de Itaguaí, Rio de Janeiro, local onde foi diagnosticado o primeiro caso natural da intoxicação em caprinos. Neste estudo, as folhas de *M. princeps* dessecadas administradas por via intragástrica através de sonda, causou a morte de 7 de 9 coelhos nas doses a partir de 0,125g/kg a 0,25g/kg. Os dois coelhos que adoeceram mas sobreviveram às doses de 0,0625 e de 0,125g/kg, receberam uma dose letal da planta dois meses mais tarde, morreram, indicando que não houve desenvolvimento de tolerância à toxidez da planta. A planta dessecada administrada seis meses após a coleta, só causou a morte do coelho que recebeu a dose de 1,0g/kg, demonstrando que a planta armazenada perdeu em toxidez. Os brotos frescos causaram a morte de três dos seis coelhos, nas doses de 1,55g/kg a 3,0g/kg. As folhas maduras frescas causaram a morte de um dos quatro coelhos, na dose de 2,0g/kg, o que sugere que não haja diferenças na toxidez entre a brotação e as folhas maduras. As folhas dessecadas causaram a morte dos coelhos em doses menores que as folhas frescas, que talvez possa ser explicado pelo modo de administração da planta, no caso das folhas dessecadas em poucos minutos, no caso das folhas frescas as doses eram ingeridas durante um a dois dias, o que influenciaria a rapidez da absorção do princípio tóxico da planta. Tanto com administrações de folhas dessecadas como de folhas frescas maduras e brotos, predominaram no quadro clinicopatológico, alterações relativas ao coração e ao fígado. Os coelhos tornaram-se apáticos, com mucosas pálidas a cianóticas, orelhas frias até que subitamente se debatiam fortemente na gaiola, faziam movimentos de pedalagem, vocalizavam, apresentavam acentuada dispnéia e morriam. À necropsia, o fígado apresentava-se bastante pálido e com evidenciação da lobulação hepática; os demais órgãos encontravam-se congestos e a vascularização ingurgitada. À histopatologia, as lesões mais relevantes caracterizaram-se por tumefação difusa do citoplasma dos hepatócitos com focos de necrose incipiente e severa congestão centrolobular; no coração havia pequenos grupos de fibras cardíacas com aumento de eosinofilia, picnose e vacuolização. Baseado nesses achados, conclui-se que o coelho é sensível à *M. princeps* e que o princípio tóxico responsável pelo quadro clinicopatológico da intoxicação por *M. princeps* nos caprinos, em que predominam alterações renais talvez não seja o mesmo princípio responsável pela intoxicação dos coelhos, em que predominam alterações cardíacas e hepáticas ou o coelho reage de maneira diferente do caprino.

Palavras-chave: Plantas tóxicas, intoxicação experimental, *Metternichia princeps*, Solanaceae, coelho, patologia.

ABSTRACT

MARAN, Naiara Barroso. **Experimental poisoning of rabbits by *Metternichia princeps* (Solanaceae)**. Seropédica: UFRRJ, 2011. 49 p. Dissertation (Master of Science in Veterinary Medicine, Animal Pathology) Instituto de Veterinária, Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ.

Metternichia princeps var. *princeps*, a tree that belongs to the Solanaceae family, occurs in the Atlantic Forest of Brazil, from the state of Rio de Janeiro to Bahia. Goats suspected to be poisoned by this plant developed kidney disease. To prove this hypothesis, leaves of *M. princeps* were collected in the county of Itaguaí, Rio de Janeiro, where the first natural cases of poisoning were diagnosed. The dehydrated leaves were ground and mixed with water. The suspension was administered by stomach tube to nine rabbits and caused death of seven rabbits at doses from 0.125 to 0.25 g/kg. Two rabbits that got sick but survived at doses of 0,0625g/kg and 0,125 g/kg, received a lethal dose two months later and died, indicating that no tolerance to the plant poisoning effects developed. Dried leaves that were administered six months after collection caused death only of the rabbit that received the dose of 1.0 g/kg, showing that the stored leaves had lost toxicity. Fresh sprouts of *M. princeps* caused death in three of six rabbits at doses of 1.55 g/kg to 3.0 g/kg. Fresh mature leaves caused death in one of four rabbits at the dose of 2.0 g/kg, what suggests that there is no difference in toxicity between the mature leaves and sprouts. The dried leaves caused death of rabbits at smaller doses than fresh leaves, what can be explained by the way of administration of the plant; dried leaves were given within a few minutes while fresh leaves were ingested during one or two days, a fact that can influence absorption of the toxic principle. In all experiments with the dried and green leaves (sprouts and mature leaves), liver and heart lesions predominated. The rabbits became apathetic with pale and cyanotic mucosae and cold ears; they fell down with struggling movements, vocalization and spaced breathing, and died. At postmortem examination, the liver was pale with marked hepatic lobules; the other organs were congested and blood vessels were ingurgitated. The histopathological examination showed as the more important changes, diffuse vacuolation of the cytoplasm of hepatocytes and incipient necrotic foci and intense centre-lobule congestion; cardiac fibers were intense eosinophilic, with nuclear picnosis and vacuolation and the epithelial cells of the convoluted kidney tubules showed mild vacuolation. The performed experiments show that rabbits are susceptible to poisoning with dried and green leaves of *M. princeps*. It is also concluded that the toxic principle of *M. princeps* responsible for the clinical and pathological picture in rabbits may not be the same compound that causes poisoning in goats or that the rabbits react differently as goats; rabbits showed liver and heart lesions while goats had renal lesions.

Key words: Poisonous plant, experimental poisoning, *Metternichia princeps*, Solanaceae, rabbits, pathology

ÍNDICE FIGURAS

Figura 1.	<i>Metternichia princeps</i> em seu habitat, Itaguaí, RJ.....	4
Figura 2.	Detalhes do tronco de <i>Metternichia princeps</i> , Itaguaí, RJ.....	4
Figura 3.	Brotação de <i>Metternichia princeps</i> , Itaguaí, RJ.....	5
Figura 4.	Inflorescência de <i>Metternichia princeps</i> , Itaguaí, RJ.....	5
Figura 5.	Frutificação de <i>Metternichia princeps</i> , Itaguaí, RJ.....	5
Figura 6.	Coelho nº1468 em decúbito esternal. Intoxicação experimental por de <i>Metternichia princeps</i> (Folhas dessecadas e armazenadas por 6 meses, 1,0 g/Kg).....	26
Figura 7.	Coelho nº 1468. Animal deitado no solo em postura flácida. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> (Folhas dessecadas e armazenadas por 6 meses, 1,0 g/Kg).....	26
Figura 9.	Coelho nº 1455 em opistótono. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> (Folhas dessecadas 0,25 g/Kg).....	26
Figura 10.	Coelho 1461. Cianose de mucosa oral. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> (Broto fresco, 3,0 g/Kg).....	27
Figura 11.	Coelho 1463. Vasos do tecido subcutâneo ingurgitados. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> (Broto fresco, 2,4 g/Kg).....	27
Figura 12.	Coelho 1463. Vasos da bexiga dilatados. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> , (Broto fresco, 2,4 g/Kg).....	28
Figura 13.	Coelho 1451. Veia cava ingurgitada. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> (Folhas dessecadas, 1,0 g/Kg).....	28
Figura 14.	Coelho 1453. Aurícula dilatada e vasos do coração repletos de sangue. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> , (Folhas dessecadas, 0,25 g/Kg).....	28
Figura 15.	Coelho 1450. Vascularização epicárdica ingurgitada. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> , (Folhas dessecadas, 2,0 g/Kg).....	29
Figura 16.	Coelho 1470 (controle). Coração com vascularização normal. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i>	29
Figura 17.	Coelho 1468. Palidez difusa no fígado e evidenciação da lobulação hepática. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> , (Folhas dessecadas e armazenadas por 6 meses, 1,0 g/Kg).....	30
Figura 18.	Coelho 1470 (controle). Fígado normal. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i>	30
Figura 19.	Coelho 1463. Medula e pelve renal congestionadas. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> (Broto fresco, 2,4 g/Kg).....	31.
Figura 20.	Coelho 1470 (controle). Rim normal. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i>	31
Figura 21.	Congestão do miocárdio. HE, obj. 16. Coelho 1463, SAP 32074. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> (Broto fresco, 2,4 g/Kg).....	32

Figura 22.	Congestão do miocárdio. HE, obj. 40. Coelho 1463, SAP 32074. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> (Broto fresco, 2,4 g/Kg).....	32
Figura 23.	Vacuolização de fibras miocárdicas. HE, obj. 16. Coelho 1456 SAP 32071. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> (Folha dessecada, 0,25 g/Kg).....	33
Figura 24.	Vacuolização de fibras miocárdicas. HE, obj. 40. Coelho 1456 SAP 32071. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> (Folha dessecada, 0,25 g/Kg).....	33
Figura 25.	Congestão e vacuolização de fibras miocárdicas. HE, obj. 16. Coelho 1456 SAP 32071. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> (Folha dessecada, 0,25 g/Kg).....	33
Figura 26.	Congestão e vacuolização de fibras miocárdicas. HE, obj. 40. Coelho 1456 SAP 32071. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> (Folha dessecada, 0,25 g/Kg).....	33
Figura 27.	Vacuolização de fibras miocárdicas. HE, obj. 6,3. Coelho 1456, SAP 32071 Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> (Folha dessecada, 0,25 g/Kg).....	34
Figura 28.	Vacuolização de fibras miocárdicas. HE, obj. 40. Coelho 1456, SAP 32071. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> (Folha dessecada, 0,25 g/Kg).....	34
Figura 29.	Vacuolização e necrose de fibras miocárdicas. HE, obj. 16. Coelho 1450, SAP 32066. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> , (folha dessecada, dose 2,0 g/Kg).....	35
Figura 30.	Vacuolização e necrose de fibras miocárdicas. HE, obj. 16. Coelho 1463, SAP 32074. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> , (broto fresco, dose 2,4 g/Kg).....	35
Figura 31.	Vacuolização e necrose de fibras miocárdicas. HE, obj. 25. Coelho 1450, SAP 32066. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> (folha dessecada, 2,0 g/Kg)	35
Figura 32.	Vacuolização e necrose de fibras miocárdicas. HE, obj. 40. Coelho 1451, SAP 32067. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> (folha dessecada, 1,0 g/Kg).....	35
Figura 33.	Fibras miocárdicas normais. HE, obj. 25. Coelho 1470, SAP 32174. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> , (controle).....	36
Figura 34.	Fibras miocárdicas normais, HE, obj. 40. Coelho 1470, SAP 32174. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> , (controle).....	36
Figura 35.	Congestão hepática predominantemente centrolobular e vacuolização difusa de hepatócitos. HE, obj. 4. Coelho 1463, SAP 32074. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> (broto verde, 2,4 g/Kg).....	37
Figura 36.	Congestão hepática predominantemente centrolobular e vacuolização difusa de hepatócitos. HE, obj. 6,3. Coelho 1457 SAP 32072. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> (folhas dessecadas, 0,125 g/Kg).....	37

Figura 37.	Congestão e estase de eosinófilos nos sinusóides hepáticos, microvacuolização difusa necrose incipiente de hepatócitos isolados. HE, obj. 40. Coelho 1451, SAP 32067. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> , (folhas dessecadas, dose 1,0 g/Kg).....	37
Figura 38.	Tumefação de hepatócitos da região portal. HE, obj. 25. Coelho 1457, SAP 32072. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> (folhas dessecadas, 0,125 g/Kg).....	38
Figura 39.	Tumefação de hepatócitos da região portal. HE, obj. 40. Coelho 1457, SAP 32072. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> (folhas dessecadas, 0,125 g/Kg).....	38
Figura 40.	Vacuolização de hepatócitos da região periportal e necrose hepática centrolobular. HE, obj. 6,3. Coelho 1456, SAP 32071. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> , (folhas dessecadas, 0,25 g/Kg)...	39
Figura 41.	Vacuolização difusa de hepatócitos, necrose hepática focal. HE, obj. 6,3. Coelho 1456, SAP 32071. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> , (folhas dessecadas, 0,25 g/Kg).....	39
Figura 42.	Tumefação e necrose aleatória de grupos de hepatócitos. HE, obj. 40. Coelho 1463, SAP 32074. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> , (broto fresco, 2,4 g/Kg).....	40
Figura 43.	Tumefação e necrose aleatória de grupos de hepatócitos. HE, obj. 40. Coelho 1463, SAP 32074. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> , (broto fresco, 2,4 g/Kg).....	40
Figura 44.	Congestão e necrose hepática centrolobular e de hepatócitos isolados ou em pequenos grupos. HE, obj. 16. Coelho 1452, SAP 32068. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> , (folhas dessecadas, dose 0,5 g/Kg).....	40
Figura 45.	Congestão, tumefação e necrose hepática na região portal. HE, obj. 40. Coelho 1453, SAP 32069. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> (folha madura, 0,25 g/Kg).....	41
Figura 46.	Necrose hepática na região centrolobular. HE, obj. 40. Coelho 1452, SAP 32068. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> , (folha dessecada, 0,5 g/Kg).....	41
Figura 47.	Fígado normal. HE, obj. 25. Coelho 1470, SAP 32174. Intoxicação experimental por <i>Metternichia princeps</i> , (controle).....	41

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1	Experimentos realizados em coelhos com folhas maduras dessecadas de <i>Metternichia princeps</i> . Planta coletada em Itaguaí, RJ, em 7 de abril de 2010 e moída em 5 de maio 2010.....	12
Tabela 2	Experimentos realizados em coelhos com folhas maduras e brotos frescos de <i>Metternichia princeps</i> . Planta coletada em Itaguaí, RJ, em 11 de maio de 2010.....	13
Tabela 3	Experimentos realizados em coelhos com folhas maduras de <i>Metternichia princeps</i> , dessecadas e armazenadas por seis meses. Planta coletada em Itaguaí, RJ, em 7 de abril de 2010 e moída em 5 de maio 2010.....	14
Tabela 4	Análise de urina (elementos anormais de sedimentação) dos coelhos realizada durante os experimentos com folhas dessecadas de <i>Metternichia princeps</i> . Planta coletada em Itaguaí em 7 de abril de 2010 e moída em 5 de maio de 2010.....	16
Tabela 5	Análise de urina (elementos anormais de sedimentação) dos coelhos realizada durante os experimentos com brotos e folhas maduras frescas de <i>Metternichia princeps</i> . Planta coletada em Itaguaí em 11 de maio de 2010.....	17
Tabela 6	Análise de urina (elementos anormais de sedimentação) dos coelhos realizada nos experimentos com folhas dessecadas de <i>Metternichia princeps</i> , armazenadas por seis meses. Planta coletada em Itaguaí em 7 de abril de 2010 e moída em 5 de maio 2010.....	18
Tabela 7	Achados macroscópicos observados nos experimentos realizados em coelhos com folhas dessecadas de <i>Metternichia princeps</i> . Planta coletada em Itaguaí em 7 de abril de 2010 e moída em 5 de maio 2010.....	20
Tabela 8	Achados macroscópicos observados nos experimentos realizados em coelhos com brotos e folhas maduras frescas de <i>Metternichia princeps</i> – Planta coletada em Itaguaí em 11 de maio de 2010.....	21
Tabela 9	Achados macroscópicos observados nos experimentos realizados em coelhos com folhas dessecadas de <i>Metternichia princeps</i> , armazenadas por seis meses. Planta coletada em Itaguaí em 7 de abril de 2010 e moída em 5 de maio 2010.....	22
Tabela 10	Achados histopatológicos observados nos experimentos realizados em coelhos com folhas dessecadas de <i>Metternichia princeps</i> . Planta coletada em Itaguaí em 7 de abril de 2010 e moída em 5 de maio 2010.....	23
Tabela 11	Achados histopatológicos observados nos experimentos realizados em coelhos com brotos e folhas maduras frescas de <i>Metternichia princeps</i> – Planta coletada em Itaguaí em 11 de maio de 2010.....	24
Tabela 12	Achados histopatológicos observados nos experimentos realizados em coelhos com folhas dessecadas de <i>Metternichia princeps</i> , armazenadas por seis meses. Planta coletada em Itaguaí em 7 de abril de 2010 e moída em 5 de maio 2010.....	25

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	3
2.1 Família Solanacea.....	3
2.2 <i>Metternichia princeps</i>	3
2.2.1 Aspectos botânicos e distribuição.....	3
2.2.2 Princípio tóxico e toxicidade.....	6
2.2.3 Casos Naturais de Intoxicação.....	6
2.4 Plantas Nefrotóxicas de Interesse Pecuário do Brasil.....	7
2.4.1 <i>Thiloa glaucocarpa</i>	7
2.4.2 <i>Amaranthus spp</i>	8
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	9
3.1 Coleta das Folhas de <i>Metternichia princeps</i>	9
3.2 Local dos Experimentos.....	9
3.3 Animais.....	9
3.4 Administração da Planta.....	9
3.5 Doses da Planta Administradas.....	10
3.5.1 Experimentos com planta dessecada.....	10
3.5.2 Experimentos com planta fresca.....	10
3.6 Necropsia e Histopatologia.....	10
4. RESULTADOS.....	11
4.1 Experimentos com Planta Dessecada.....	11
4.2 Experimentos com Planta Fresca.....	11
4.3 Quadro clinicopatológico.....	15
4.3.1 Sintomatologia.....	15
4.2.2 Achados de necropsia.....	19
4.2.3 Achados Histopatológicos.....	19
5. DISCUSSÃO.....	42
6. CONCLUSÕES.....	45
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46

1 INTRODUÇÃO

Intoxicações por plantas são importante causa de morte de bovinos e de perdas no rebanho brasileiro. Dados do Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria (LPV/UFSM) indicam que o percentual desse diagnóstico chega a 16% dos bovinos necropsiados, semelhante ao que ocorre em outros laboratórios do Rio Grande Sul (RISSI et al, 2007).

Pequenos ruminantes e equinos também apresentam alto índice de mortalidade relacionado à intoxicação por plantas. Em um levantamento do Laboratório de Patologia Veterinária (LPV) do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Campina Grande, Campus de Patos, Paraíba, no período de 2000-2007, 6,4% dos casos de morte em caprinos foram causados por plantas. Já em ovinos e em equinos esses índices atingiram 13% e 14%, respectivamente (ASSIS et al, 2010).

Embora no estado do Rio de Janeiro não haja levantamentos acerca da casuística de intoxicações por plantas ocorridas em animais de fazenda, acredita-se que os números sejam semelhantes aos observados em outras regiões do Brasil.

Esse elevado prejuízo para a pecuária brasileira demanda a continuação das pesquisas sobre as intoxicações por plantas. Há necessidade de identificar espécies tóxicas ainda não descritas na literatura, avaliar a sensibilidade dos animais de fazenda a essas plantas e estabelecer o quadro clinicopatológico da intoxicação.

Uma vez bem caracterizados todos os aspectos clínicos e anatomopatológicos da intoxicação nos animais de grande porte, deve-se determinar se algum animal de laboratório também é sensível à intoxicação por esta mesma planta, a fim de utilizá-lo como modelo para a continuação dos estudos sobre a toxidez. Não é necessária a utilização da espécie animal envolvida na intoxicação espontânea para avaliar características relativas à toxidez da planta, tais como manutenção do efeito tóxico na planta dessecada e armazenada, período de tempo após a coleta e dessecação que este efeito perdura na planta armazenada, variação de acordo com o estado de crescimento, procedência e o isolamento do princípio tóxico (PEIXOTO et al, 1987).

Animais de pequeno porte como os animais de laboratório possibilitam a realização de experimentos com o emprego reduzido de animais de grande porte, de modo a facilitar e reduzir os custos do trabalho de pesquisa (PACHECO; CARNEIRO, 1932). Neste contexto, para a maioria das plantas tóxicas, o coelho é a espécie animal de eleição.

No Brasil, as plantas nefrotóxicas de interesse pecuário mais importantes são *Thiloa glaucocarpa*, da família Combretaceae, e as plantas do gênero *Amaranthus*, da família Amaranthaceae (TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 2000). *T. glaucocarpa* somente ocorre nas caatingas, desde o Piauí, Ceará, até o oeste da Bahia e nordeste de Minas Gerais (TOKARNIA et al., 1981).

As plantas nefrotóxicas relatadas no estado do Rio de Janeiro, até o presente momento pertencem ao gênero *Amaranthus* e que ocorrem em todo o Brasil.

Verificou-se a ocorrência de doença renal em caprinos que haviam se alimentado de *Metternichia princeps*, uma Solanacea cujos nomes populares são “café do mato” e “trombeteira” (PRADO, 2011). Embora *M. princeps* esteja amplamente distribuída na Mata Atlântica, desde o estado do Rio de Janeiro até a Bahia, nunca fora associada a surtos de intoxicação em animais de fazenda até o ocorrido em caprinos no município de Itaguaí.

Este trabalho tem como objetivo determinar a sensibilidade do coelho a *M. princeps*, avaliar esta espécie como modelo experimental desta intoxicação e caracterizar o quadro clínico e anatomopatológico.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Família Solanacea

A Família Solanaceae possui cerca de 150 gêneros e 3.000 espécies, de distribuição cosmopolita, se concentra na região neotropical, principalmente em áreas montanhosas da América do Sul. No Brasil, ocorrem 32 gêneros e 350 espécies (SOUZA; LORENZI, 2005).

Algumas dessas espécies têm grande importância econômica e farmacológica. Outras são reconhecidas como plantas tóxicas de interesse pecuário, tais como *Cestrum laevigatum*, *C. parqui*, *C. corymbosum* var. *hirsutum*, *C. intermedium* e *Solanum malacoxylon*.

Metternichia princeps var. *princeps* é endêmica no Brasil e é a única representante de seu gênero (LISCOVSKY; COSA, 2005); até recentemente, sua relevância restringia-se à ornamentação devido ao aspecto do tronco e da copa (ARAÚJO; VILAÇA, 1981) (Fig.1 e 2).

Contudo, recentemente verificou-se que esta espécie apresenta toxicidade para caprinos (PRADO, 2011).

2.2 *Metternichia princeps*

2.2.1 Aspectos botânicos e distribuição

Metternichia princeps var. *princeps* é uma árvore cujo crescimento é arbustivo (LOPES; COELHO; ANDREATA, 2004) de flores alvas muito utilizada em ornamentação (CARVALHO, 1986) (Fig. 3-5).

Conhecida popularmente com o nome de “café do mato” (LOPES; COELHO; ANDREATA, 2004) e “trombeteira”, esta espécie floresce em mais de uma época do ano, principalmente de dezembro a março e a frutificação ocorre de fevereiro a abril. Atualmente há registro de sua ocorrência do Rio de Janeiro até a Bahia em floresta ombrófila densa (Mata Atlântica), em áreas de encostas (LORENZI, 2009).



Figura 1 – *Metternichia princeps* em seu habitat, Itaguaí, RJ.



Figura 2 – Detalhes do tronco de *Metternichia princeps*, Itaguaí, RJ.



Figura 3 – Brotação de *Metternichia princeps*, Itaguaí, RJ.



Figura 4 – Inflorescência de *Metternichia princeps*, Itaguaí, RJ.



Figura 5 – Frutificação de *Metternichia princeps*, Itaguaí, RJ.

2.2.2 Princípio tóxico e toxicidade

Ainda não se conhece o princípio tóxico de *M. princeps*, sabe-se que em caprinos acarreta lesão renal (PRADO, 2011). Outras plantas que causam doença renal cujo mecanismo de toxidez está bem elucidado são *Thiloa glaucocarpa* e as espécies do gênero *Amaranthus*.

Acredita-se que no caso de *T. glaucocarpa*, os compostos responsáveis pela lesão renal sejam taninos: vescalagina, castalagina, estaquiurina e casuarinina; já *Amaranthus* spp apresentam altos teores de cristais de oxalato e de nitratos/nitritos, o que provoca duas síndromes distintas: nefrose tubular tóxica que está associada à presença de cristais de oxalato nos túbulos renais e a metemoglobinemia pelo nitrato/nitrito. Embora as intoxicações por nitrato e por nitrito sejam mencionadas como equivalentes, sabe-se que a ação tóxica dos compostos é diferente. Intoxicação por plantas com altos teores de nitrito cursam com metemoglobinemia enquanto a ingestão de elevada concentração de nitrato (adubo) provoca irritações no trato gastrointestinal e urinário, anemia hemolítica e consequentemente icterícia (TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 2000), com doença renal secundária decorrente da nefrose hemoglobinúrica (MAGAVIN; ZACHARY, 2007).

Outras plantas que provocam lesão nos rins em decorrência da hemólise intravascular são *Brachiaria radicans* e *Ditaxis desertorum*.

A toxidez de *B. radicans* foi atribuída a dois fatores distintos, os nitratos/nitritos indutores da formação de metemoglobina e outro fator desconhecido, responsável pelo dano hepatorenal e pela hemólise intravascular (GAVA et al., 2010).

Ditaxis desertorum, cujo princípio tóxico não é conhecido, também acarreta dois quadros clinicopatológicos diferentes, na dependência da dose da planta ingerida. Além de sua ação hemolítica, pode provocar cólica nos animais devido ao seu efeito cáustico (TOKARNIA et al., 1997).

2.2.3 Casos Naturais de Intoxicação

Prado (2011) relata um surto natural de intoxicação por *M. princeps* ocorrido no município de Itaguaí, estado do Rio de Janeiro. Caprinos das raças Sanney e Anglo Nubiano, jovens e adultos adoeceram após serem soltos no pasto por 4 horas diárias, no período da tarde, depois de terem recebido capim cortado no cocho pela manhã. Os animais pastavam em um período que variava de quatro a sete dias antes de adoecer. A evolução perdurou por 15 a 20 dias, mas nem todos os animais que ficaram doentes morreram. O principal sinal da intoxicação foi permanência constante em decúbito esternal. No início, os caprinos apresentavam apenas dificuldade para se levantar, o que evoluiu para um quadro de prostração irreversível. Com a progressão da doença, as articulações tornaram-se enrijecidas, crepitantes e a musculatura, severamente atrofiada. Apetite, ingestão de água e parâmetros vitais como temperatura corpórea, frequências cardíaca e respiratória e movimentos ruminiais permaneceram inalterados. Somente na fase terminal, observou-se quadro de atonia ruminal, inapetência, prostração, hipotermia, decúbito lateral.

Os exames hematológicos dos animais doentes mostraram aumento de uréia e creatinina, parâmetros indicativos de lesão renal. A histopatologia dos rins dos animais necropsiados após morte natural confirmou nefrose tubular tóxica, o que caracteriza *M. princeps* como planta nefrotóxica de interesse pecuário para caprinos.

2.4 Plantas Nefrotóxicas de Interesse Pecuário do Brasil

2.4.1 *Thiloa glaucocarpa*

Trata-se de uma árvore arbustiva da família Combretaceae cujos nomes populares são “sipaúba” e “vaqueta”, distribuída somente no Nordeste do Brasil.

A intoxicação natural por *T. glaucocarpa* ocorre exclusivamente em bovinos e acarreta dois quadros clinicopatológicos distintos. Os animais podem apresentar edema que começa nos membros posteriores e se estende cranialmente, manifestação conhecida como “popa inchada”. Nesses casos, os bovinos também podem apresentar sintomas digestivos, como atonia ruminal, fezes ressecadas com muco a princípio, mas que evoluem para melena.

Já o outro quadro é denominado “venta seca”, caracterizado principalmente por focinho ressecado, corrimento catarral que pode apresentar sangue e crostas nas narinas. Além disso, há emagrecimento progressivo, apatia e polidipsia.

As lesões macroscópicas comuns aos dois quadros são derrames serosos nas cavidades abdominal e torácica, no saco pericárdico, no mesentério, ao redor dos rins e nas dobras do abomaso. Quando se trata de “popa inchada”, somam-se a esses achados, os edemas subcutâneos.

Os rins usualmente apresentam palidez, pontos vermelhos na superfície e ao corte e também observaram-se lesões decorrentes da síndrome urêmica, tais como hemorragias no coração, nas mucosas da traquéia, abomaso e intestinos; além de ulcerações, áreas de necrose que podem estar recobertas por fibrina em narina, faringe, laringe, traquéia e esôfago. À abertura dos intestinos, observam-se mucosa hiperêmica e fezes que podem apresentar-se ressecadas e com muco abundante, ou pastosas e com sangue e coágulos.

À microscopia para ambas as manifestações clínicas, as lesões mais relevantes são a nefrose tubular tóxica no córtex renal, vacuolização e “degeneração em gotas hialinas” do epitélio das células tubulares renais e degeneração gordurosa da alça de Henle nas células epiteliais em alguns túbulos uriníferos (TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 2000).

Experimentalmente, a intoxicação por *T. glaucocarpa* foi reproduzida também em coelhos que apresentaram evolução aguda cuja duração foi de 30 a 50 horas.

Ao exame clínico, observou-se na maioria dos coelhos doentes abdômen volumoso, um animal apresentou adicionalmente diarreia e outro apresentou somente ataque convulsivo.

As principais lesões macroscópicas foram observadas no trato gastrointestinal e fígado. Alterações da mucosa gástrica associadas com a uremia consistiram em hiperemia, erosões e membranas diferóides; no intestino havia melena. O fígado encontrava-se com parênquima mais claro tanto na superfície externa quanto ao corte e havia evidencição da lobulação hepática. Ao exame histológico, a lesão mais significativa nos coelhos foi tumefação de hepatócitos, que se mostraram aumentados de volume e com citoplasma granular. Nos casos mais leves, a distribuição da lesão era difusa e não havia alterações nucleares enquanto nos casos mais graves, observou-se um aumento mais intenso de volume dos hepatócitos.

O citoplasma encontrava-se rarefeito, bastante espumoso, os núcleos estavam vesiculosos com a cromatina marginada, mas havia alguns em picnose. Foram observados grupos de hepatócitos em lise nas áreas de tumefação e com menor frequência, necrose individual de células, principalmente nas zonas intermediárias e centrais dos lóbulos; já necrose massiva com congestão e hemorragia também foi pouco frequente, ocorreu principalmente em zonas centrais, parte nas zonas intermediárias. Os sinusóides hepáticos e as veias sublobulares estavam repletos de sangue, que se acumulou nas zonas centrais do lóbulo hepático, além de microtrombos (TOKARNIA; PEIXOTO; DÖBEREINER, 1988).

2.4.2 *Amaranthus spp*

As plantas do gênero *Amaranthus* são herbáceas, pertencem à família Amaranthaceae, denominadas popularmente por “caruru” e distribuem-se por todo o território brasileiro.

Intoxicações naturais foram descritas em bovinos, ovinos e suínos (TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 2000). Intoxicação natural por *A. hybridus* e *A. blitum* (FERREIRA et al. 1991), por *A. spinosus* (LEMOS et al, 1993) e por *Amaranthus spp* (SCHILD et al., 1996) foram relatadas em bovinos e em ovinos por *A. spinosus* (PEIXOTO et al., 2003).

A intoxicação experimental tem sido realizada em bovinos com *Amaranthus hybridus* e *A. blitum* (FERREIRA et al. 1991) e em suínos com *A. retroflexus* (BUCK; PRESTON; ABEL, 1965; OSWEILER; BUCK; BICKNELL, 1969).

Coelhos não são susceptíveis à intoxicação por *Amaranthus spp* (SCHAMBER; MISEK, 1985; SCHAMBER, 1993).

Os bovinos intoxicados apresentaram principalmente corrimento sanguinolento pelas narinas e diarreia quando a evolução foi mais curta; em cursos mais longos, os animais desenvolveram edema desde a região posterior de coxa até a submandibular, além de emagrecimento progressivo, lentidão nos movimentos e polidipsia. Alguns animais também tiveram desprendimento dos cascos. As principais lesões macroscópicas em bovinos e suínos decorrentes da síndrome nefrotóxica consistem em derrames serosos cavitários e edema no tecido subcutâneo, notadamente mandíbula e barbeta, mesentério, intestinos, rins e tecido perirrenal. Nos bovinos, também foram observadas erosões, ulcerações e congestão das mucosas no tubo digestivo, além das sementes da planta no abomaso (TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 2000).

Histologicamente, nos rins dos bovinos evidenciou-se nefrose tubular tóxica caracterizada por vacuolização do citoplasma das células epiteliais, com picnose e cariorrexia dos núcleos e degeneração em “gotas hialinas” (FERREIRA et al. 1991, LEMOS et al. 1993). Nos suínos, além da nefrose tubular, embora com menor frequência, havia cristais refringentes na luz de túbulos uriníferos (SALLES et al. 1991, KOMMERS et al. 1996).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Coletas das Folhas de *Metternichia princeps*

Para experimentos com as folhas dessecadas foi feita coleta no mês de abril de 2010 no município de Itaguaí, Rio de Janeiro, local onde foi diagnosticado um surto natural de intoxicação por *M. princeps* em caprinos (PRADO, 2011).

Estas folhas (coletadas em abril) foram dessecadas à temperatura ambiente e à sombra por duas semanas. Depois de trituradas em liquidificador até formação de pó, foram armazenadas em recipiente de vidro hermeticamente fechado, identificadas com a data de coleta e da moagem e mantidas sob refrigeração até sua utilização.

A relação de peso entre as folhas maduras frescas: folhas dessecadas foi 3:1.

Para experimentos com as folhas frescas foram feitas coletas nos meses de maio e junho de 2010.

3.2 Local dos Experimentos

O processo de dessecação e trituração das folhas de *M. princeps*, bem como a experimentação, as necropsias e os exames histopatológicos foram realizados no Setor de Anatomia Patológica (SAP) do Projeto Sanidade Animal, Convênio Embrapa/UFRRJ, situado em Seropédica, Rio de Janeiro.

3.3 Animais (Protocolo da Comissão de Ética na Pesquisa da UFRRJ nº094/2011)

Foram utilizados 22 coelhos adultos, da raça Nova Zelândia, com pesos variando entre 2,15 e 4,05 kg. Onze coelhos receberam a planta dessecada, dez receberam a planta fresca e um coelho serviu como controle.

Os coelhos foram mantidos em gaiolas individuais, alimentados com ração peletizada seca para coelhos¹, capim e água à vontade.

3.4 Administração da Planta

Para a experimentação, os animais foram mantidos em jejum de um dia para administração intragástrica de folhas dessecadas e de dois dias para o oferecimento da planta fresca.

As folhas dessecadas sob forma de pó foram misturadas em 50 ml de água em um béquer e administradas por via intragástrica através de um funil em forma de balão, adaptado e uma sonda, conforme técnica descrita por Döbereiner et al (1976).

Para a experimentação com a planta fresca, brotos e folhas maduras foram oferecidos aos animais no dia da coleta e no dia seguinte após armazenamento em geladeira.

Depois da administração da planta (dessecada por sonda ou fresca em comedouro), os coelhos permaneceram em observação contínua por 48 horas. Os animais que apresentaram sintomas e sobreviveram, depois desse período, não mais foram observados continuamente, mas a intervalos de uma a duas horas até a total recuperação. Os animais que morreram, foram imediatamente necropsiados.

3.5 Doses da Planta Administradas

3.5.1 Experimentos com a planta dessecada

Dos onze coelhos que receberam a planta dessecada por via intragástrica, nove a receberam logo após a coleta e dessecagem em doses que variaram de 0,125g/kg a 2,0g/kg (Tabela 1). E dois coelhos receberam as folhas dessecadas, trituradas e armazenadas por seis meses em vidro fechado, mantido sob refrigeração, nas doses de 1,0g/kg e 0,5g/kg (Tabela 2).

Dois coelhos, que adoeceram, mas sobreviveram a doses de 0,125 g/Kg e 0,0625g/Kg (Coelhos 1454 e 1455), dois meses mais tarde receberam doses letais (respectivamente de 0,5 g/kg e 0,25 g/kg, para verificar o eventual desenvolvimento de tolerância. (Tabela 1)

3.5.2 Experimentos com a planta fresca

Dos dez coelhos que receberam as folhas frescas, seis coelhos ingeriram brotos (Coelhos 1458, 1459, 1460, 1461, 1462 e 1463), nas doses de 1,55g/kg a 3,0g/kg, durante um período de um dia. Quatro coelhos (Coelhos 14464, 1465, 1466 e 1467) ingeriram as folhas maduras nas doses de 1,22 g/kg a 2,0g/kg, durante um período de dois dias. Três coelhos (Coelhos 1458, 1459 e 1460) que sobreviveram à ingestão dos brotos e não adoeceram receberam aproximadamente após dois meses, folhas maduras, com o fim de verificar se adquiriram tolerância. (Tabela 3).

3.6 Necropsia e Histopatologia

Procedeu-se a necropsia imediatamente após a morte dos animais com coleta de fragmentos de órgãos para exame histopatológico.

Durante a necropsia, foi realizada após a abertura da bexiga exame de urina com a utilização de tiras reagentes para uroanálise².

Os fragmentos coletados para histopatologia foram fixados em formol a 10% tamponado com carbonato de cálcio e processados pelos métodos usuais. Cortes com cinco micra foram corados pela hematoxilina-eosina. Cortes do fígado foram submetidos também à coloração pelo ácido periódico de Schiff (PAS).

4 RESULTADOS

Dos 21 coelhos que receberam folhas de *Metternichia princeps*, 14 morreram, três se recuperaram (dois desses posteriormente morreram e estão incluídos nos 14 que morreram) e seis não mostraram sinais de intoxicação.

4.1 Experimentos com a Planta Dessecada

Na administração de doses únicas das folhas maduras dessecadas, doses a partir de 0,25 g/kg causaram a morte de todos os coelhos. A dose de 0,125 g/kg causou a morte de um (Coelho 1457) de dois coelhos, o outro (Coelho 1454) adoeceu, mas se recuperou. A dose de 0,0625 causou sinais de intoxicação no único coelho (Coelho 1455) a que foi administrada e que se recuperou. Os dois coelhos que adoeceram, mas se recuperaram (Coelhos 1454 e 1455), e aproximadamente dois meses mais tarde receberam doses letais de 0,25 g/kg e 0,5 g/kg para verificar uma eventual tolerância à toxidez da planta, morreram. (Tabela 1)

A planta dessecada administrada seis meses após a coleta causou a morte do coelho que recebeu a dose de 1,0g/kg, enquanto que o coelho que recebeu a dose de 0,5g/kg adoeceu, mas se recuperou. (Tabela 2)

4.2 Experimentos com a Planta Fresca

Dos seis coelhos que ingeriram brotos da planta, três morreram; tinham ingerido doses de 3,0 g/kg, 1,55 g/kg e 2,4 g/kg (Coelhos 1461, 1462 e 1463, respectivamente). Outros três coelhos não mostraram sinais de intoxicação; tinham ingerido 2,36g/kg, 1,8g/kg, e 2,8g/kg (Coelhos 1458, 1459, e 1460 respectivamente). (Tabela 3)

Dos quatro coelhos que ingeriram as folhas maduras dentro de um período de dois dias, somente o que ingeriu 2,0 g/kg, adoeceu e morreu (Coelho 1465). Os outros três, que ingeriram 1,78 g/kg, 1,24 g/kg e 1,22 g/kg, não mostraram sinais de intoxicação (Coelhos 1464, 1466 e 1467 respectivamente). (Tabela 3)

Três coelhos, que aproximadamente dois meses após terem ingerido brotos da planta e não tinham adoecido, ingeriram 1,41 g/kg, 2,86 g/kg e 3,59 g/kg da planta madura em período de um a dois dias, não mostraram sinais de intoxicação (Coelhos 1458, 1459 e 1460 respectivamente). (Tabela 3)

Tabela 1 – Experimentos realizados em coelhos com folhas maduras dessecadas de *Metternichia princeps*. Planta coletada em Itaguaí, RJ, em 7 de abril de 2010 e moída em 5 de maio 2010.

Nº coelho (reg. SAP)	Peso (Kg)	Estado de Maturação da planta	Data e hora da administração	Quantidade (g) da planta	Dose (g/kg)	Início dos sinais clínicos após administração (horas)	Evolução (horas)	Desfecho
1449 SAP 32065	2,90	Folha Madura	04/05/10 09:55	5,8	2	3h e 15min	14min	morreu
1450 SAP 32066	2,60	Folha Madura	04/05/10 9:44	5,2	2	4h e 17min	5min	morreu
1451 SAP 32067	3,17	Folha Madura	05/05/10 14:25	3,17	1	2h e 45min	15min	morreu
1452 SAP 32068	3,25	Folha Madura	05/05/10 14:33	1,625	0,5	2h	1h e 51min	morreu
1453 SAP 32069	3,25	Folha Madura	07/05/10 11:18	0,8125	0,25	7h e 52min	1h e 3min	morreu
1454 SAP 32121	3,9	Folha Madura	07/05/10 11:22	0,4875	0,125	7h e 2min	7h e 27min	recuperou-se
	4,05		14/07/10 15:12	2,025	0,5	3h	24min	morreu
1455 SAP 32122	3,29	Folha Madura	11/05/10 11:24	0,205	0,0625	11h e 38min	6h e 32min	recuperou-se
	3,39	Folha Madura	14/07/10 14:58	0,8475	0,25	3h e 28 min	42min	morreu
1456 SAP 32071	2,89	Folha Madura	11/05/10 11:17	0,7225	0,25	2h e 33min	27min	morreu
1457 SAP 32072	3,08	Folha Madura	11/05/10 11:30	0,385	0,125	8h e 7min	2h e 24min	morreu

Tabela 2 – Experimentos realizados em coelhos com as folhas maduras de *Metternichia princeps* dessecadas e armazenadas por seis meses. Planta coletada em Itaguaí, RJ, em 7 de abril de 2010 e moída em 5 de maio 2010.

Nº coelho (reg. SAP)	Peso (Kg)	Estado de Maturação da planta	Data e hora da administração	Quantidade (g) da planta	Dose (g/kg)	Início após administração (horas)	Evolução (horas)	Desfecho
1468 SAP 32173	2,80	Folha Madura	21/10//10 09:42	2,8	1	4h	2h e 43min	morreu
1469 -	2,72	Folha Madura	21/10/10 9:52	1,4	0,5	3h e 50 min	-	recuperou-se
1470 SAP 32174	2,79	Controle	21/10/10 14:2	-	-	-	-	eutanasiado

Tabela 3 - Experimentos realizados em coelhos com folhas maduras e brotos frescos de *Metternichia princeps*. Planta coletada em Itaguaí, RJ, em 11 de maio de 2010.

Nº coelho (reg. SAP)	Peso (Kg)	Estado de Maturação da planta	Data e hora da administração	Quantidade Total da planta (g)	Dose total ingerida (g/Kg)	Início dos sinais clínicos após oferecimento da planta	Evolução (horas)	Desfecho
1458 -	2,28	Broto	11/05/10 15:33	5,2	2,36	-	-	S/A
	2,75	Folha Madura	20/07/10 16:50	3,9	1,41	-	-	S/A
1459 -	2,21	Broto	11/05/10 15:53	4,05	1,8	-	-	S/A
	2,75	Folha Madura	20/07/10 16:50	6,02	2,25	-	-	S/A
		Folha Madura	21/07/10 11:30	1,69	0,61=2,86	-	-	S/A
1460	2,3	Broto	11/05/10 15:54	6,58	2,8	-	-	S/A
	2,35	Folha Madura	20/07/10 16:50	4,18	1,77	-	-	S/A
	2,35	Folha Madura	21/07/10 11:30	4,29	1,82=3,59	-	-	S/A
1461/ 32073	2,35	Broto	12/05/10 11:32	7,12	3,0	7h e 49min	1h	morreu
1462/ 32075	2,34	Broto	12/05/10 11:35	3,64	1,55	11h e 22min	3h e 5min	morreu
1463/ 32074	2,36	Broto	12/05/10 11:37	5,66	2,4	7h e 39min	1h e 6min	morreu
1464 -	2,15	Folha Madura	20/07/10 16:50	2,15	1,0	-	-	S/A
	2,15	Folha Madura	21/07/10 11:30	1,69	0,78 = 1,78	-	-	S/A
1465 SAP 32124	2,3	Folha Madura	20/07/10 16:50	2,3	1,0	-	-	S/A
	2,3	Folha Madura	21/07/10 11:30	2,3	1,0 = 2,0	11h e 30min	2h e 20min	morreu
1466	2,6	Folha Madura	20/07/10 16:50	1,26	0,48	-	-	S/A
	2,6	Folha Madura	21/07/10 11:30	1,99	0,76 = 1,24	-	-	S/A
1467	2,86	Folha Madura	20/07/10 16:50	2,6	0,90	-	-	S/A
		Folha Madura	21/07/10 11:30	0,93	0,32 = 1,22	-	-	S/A

4.3 Quadro Clinicopatológico

4.3.1 Sintomatologia

Em todos os experimentos realizados a sintomatologia observada foi bastante uniforme, independente da forma de administração da planta (folhas verdes ou dessecadas).

Os animais que adoeceram e morreram apresentaram inicialmente letargia e estavam apáticos na gaiola, sem interação com o ambiente a seu redor, ficavam deitados sem manifestar reações ao serem estimulados (toque, barulho). Aos poucos, adotavam posturas anormais, com a cabeça apoiada no solo, orelhas caídas e as pernas abertas. Notava-se palidez de mucosas e cianose das orelhas e do focinho, congestão severa de vasos episclerais e das orelhas, as quais se apresentavam frias. Até que subitamente, iniciava-se um quadro convulsivo intenso, os animais deitavam em decúbito lateral, apresentavam fortes movimentos de pedalagem com todos os membros e tremores musculares generalizados. Em determinado momento, ocorria acentuado opistótono, os coelhos esticavam todo o corpo e os membros, apresentando fortes contrações abdominais até girarem sobre o eixo do próprio corpo e vocalizavam em tom muito alto. Esse quadro era alternado com momentos de dispnéia intensa com respiração predominantemente abdominal e apnéia, nos quais os animais abriam a boca para tentar respirar. Por fim, apresentavam novamente movimentos de pedalagem, opistótono, contrações musculares seguidas de relaxamento e morriam (Fig. 6-10).

Os coelhos 1454 e 1455 que receberam as folhas maduras e dessecadas apresentaram sinais clínicos semelhantes aos coelhos que morreram, porém se recuperaram em até 12 horas.

O coelho 1469 que recebeu as folhas maduras dessecadas e armazenadas por seis meses também apresentou os mesmos sintomas e recuperou-se em até 6 horas.

A evolução desses sintomas variou de acordo com a forma e a dose de administração da planta. Folhas verdes para ingestão à vontade e doses mais baixas (folhas verdes e dessecadas) levaram a evolução mais longa.

O animal controle manteve-se ativo e responsivo a estímulos externos durante todo o período de experimento.

O exame de urina realizado (elementos anormais de sedimentação) nos animais que adoeceram e morreram e no animal controle não revelou alterações significativas. (Tabelas 4, 5 e 6).

Tabela 4 – Análise de urina (elementos anormais de sedimentação) dos coelhos realizada durante os experimentos com folhas dessecadas de *Metternichia princeps*. Planta coletada em Itaguaí em 7 de abril de 2010 e moída em 5 de maio 2010.

N° coelho (reg. SAP)	Elementos Anormais de Sedimentação									
	Glicose	Bilirrubina	Cetona	Densidade	Sangue	pH	Proteína	Urubilinogênio	Nitrito	Leucócitos
1449 SAP 32065	-	-	-	1030	-	6,5	++	-	-	-
1450 SAP 32066	-	-	-	1015	-	6,5	++	-	-	-
1451 SAP 32067	-	+	-	1015	-	7,0	++	-	-	-
1452 SAP 32068	-	(+)	-	1030	-	6,0	++	-	-	-
1453 SAP 32069	-	-	(+)	1030	-	6,5	++	-	-	-
1454 SAP 32121	-	-	-	1015	-	6,5	+	-	-	-
1455 SAP 32122	-	-	-	1010	-	7,0	++	-	-	-
1456 SAP 32071	-	(+)	-	1030	-	6,5	+	-	-	-
1457 SAP 32072	-	(+)	-	1030	-	6,0	++	-	-	-

Legenda: +++ = acentuada, ++ = moderada, + = leve, (+) = discreta, - = ausente,

Tabela 5 - Análise de urina (elementos anormais de sedimentação) dos coelhos realizada durante os experimentos com brotos e folhas maduras frescas de *Metternichia princeps* em coelhos. Planta coletada em Itaguaí em 11 de maio de 2010

N° coelho (reg. SAP)	Elementos Anormais de Sedimentação									
	Glicose	Bilirrubina	Cetona	Densidade	Sangue	pH	Proteína	Urobilinogênio	Nitrito	Leucócitos
1461 SAP 32073	-	+	-	1030	-	6,0	+++	-	-	-
1462 SAP32075	-	+	-	1030	-	6,0	+	-	-	-
1463 SAP 32074	-	(+)	-	1030	-	6,5	++	-	-	-
1465 SAP 32124	-	(+)	-	1030	-	6,0	++	-	-	-

Legenda: +++ = acentuada, ++ = moderada, + = leve, (+) = discreta, - = ausente,

Tabela 6. Análise de urina (elementos anormais de sedimentação) dos coelhos realizada durante os experimentos com folhas maduras dessecadas de *Metternichia princeps*, armazenadas por seis meses. Planta coletada em Itaguaí em 7 de abril de 2010 e moída em 5 de maio 2010.

N° coelho (reg. SAP)	Elementos Anormais de Sedimentação									
	Glicose	Bilirrubina	Cetona	Densidade	Sangue	pH	Proteína	Urobilinogênio	Nitrito	Leucócitos
1468 SAP 32173	-	+	-	1030	-	6,0	+++	-	-	-
1470 SAP 32174	-	+	-	1030	-	6,5	+	-	-	-

Legenda: +++ = acentuada, ++ = moderada, + = leve, (+) = discreta, - = ausente,

4.3.2 Achados de necropsia

Os achados macroscópicos nos 14 coelhos que morreram nos experimentos consistiram em palidez e cianose acentuada de mucosas; toda a vascularização encontrava-se bastante dilatada e ingurgitada, principalmente os vasos do tecido subcutâneo e a veia cava (Fig.11-13).

O coração apresentava os vasos epicárdicos ingurgitados (todos os coelhos) e aurícula dilatada e repleta de sangue (coelhos 1451 e 1453) (Fig.14-16).

O fígado sempre se encontrava bastante pálido com evidenciação da lobulação hepática (todos os coelhos) (Fig.17-18).

Os rins apresentaram congestão da região corticomedular (coelhos 1451, 1452, 1453, 1454, 1455, 1456, 1457, 1461, 1462 e 1463) (Fig.19-20).

Os dados relativos aos achados de necropsia encontram-se descritos nas tabelas 7, 8 e 9.

4.3.3 Achados Histopatológicos

Congestão foi o achado histopatológico mais freqüente (todos os coelhos), observados em pulmão, coração (Fig.21 e 22), fígado, baço, bexiga e sistema nervoso central (córtex cerebral e cerebelo).

No coração, a lesão mais freqüente foi vacuolização de algumas fibras isoladas ou de pequenos grupos de fibras, principalmente nos músculos mais internos (coelhos 1449, 1450, 1451, 1452, 1453, 1454, 1455, 1456, 1457, 1461, 1462, 1463, 1465). Também havia necrose em miócitos isolados e em grupos, distribuídos por todo o coração. As células afetadas apresentavam-se mais eosinofílicas, homogêneas e com os núcleos picnóticos ou ausentes (1451, 1452, 1453, 1454, 1455, 1456, 1457, 1461, 1462, 1463, 1465).

No fígado de todos os animais, as lesões foram uniformes. A congestão acentuada era predominantemente centrolobular. Sinusóides, veias centrolobulares, artérias e veias porta encontravam-se dilatadas e repletas de sangue em todos os animais. O achado histológico mais significativo foi tumefação dos hepatócitos. Nos casos em que a lesão era mais grave, a distribuição era difusa, os hepatócitos apresentavam-se aumentados de volume, com citoplasma rarefeito e claro ou levemente granular e até com aspecto espumoso e os núcleos vesiculosos com a cromatina marginada. Havia necrose incipiente focal de hepatócitos ou necrose de pequenos grupos de hepatócitos ou de hepatócitos isolados que se encontravam com citoplasma bastante eosinofílico e núcleo picnótico em meio à área de tumefação com maior freqüência na região centrolobular (coelhos 1451, 1452, 1453, 1454, 1455, 1456, 1457, 1461, 1462, 1463). Em alguns casos, os hepatócitos apresentavam-se tumefeitos somente na região centrolobular e com menor intensidade; encontravam-se levemente aumentados de volume, com citoplasma rarefeito, levemente granular, sem alterações nucleares (coelhos 1449 e 1450).

No rim, foi observada proteína na luz dos túbulos renais em parte dos animais (coelhos 1449, 1450, 1451, 1452, 1454, 1456, 1463). Em alguns casos, também ocorreu tumefação das células tubulares renais (coelhos 1453, 1457, 1461, 1462, 1465). As células afetadas apresentavam-se tumefeitas, com citoplasma granular, sem, contudo, evidenciarem alterações nucleares.

A coloração pelo ácido periódico de Schiff (PAS) de fígado dos coelhos 1469 e 1470 resultou negativa. Os dados relativos aos achados histopatológicos encontram-se descritos nas tabelas 10, 11 e 12.

Tabela 7 - Achados macroscópicos observados nos experimentos realizados em coelhos com folhas dessecadas de *Metternichia princeps*. Planta coletada em Itaguaí em 7 de abril de 2010 e moída em 5 de maio 2010.

N° coelho (reg. SAP)	Mucosas	Vasos sanguíneos	Coração		Fígado		Rim
	Cianóticas	Ingurgitados	Vasos epicárdicos ingurgitados	Aurículas ingurgitadas	Evidenciação da lobulação	Palidez	Região Corticomedular escura
1449 SAP 32065	+	+	+	-	+	+	-
1450 SAP 32066	+	+	+	-	+(+)	++	-
1451 SAP 32067	++	+	++	+	++	++	+
1452 SAP 32068	+	+	+	-	++	++	+
1453 SAP 32069	+	+	++	+	++	++	+
1454 SÃO 32121	+	+	+	-	++	++	+
1455 SAP 32122	+	+	++	-	++	++	+
1456 SAP 32071	++	++	++	-	+++	+++	++
1457 SAP 32072	++	++	+	-	+++	+++	++

Lesão: +++ = acentuada, ++ = moderada, + = leve, (+) = discreta, - = ausente

Tabela 8 - Achados macroscópicos observados nos experimentos realizados em coelhos com brotos e folhas maduras frescas de *Metternichia princeps* – Planta coletada em Itaguaí em 11 de maio de 2010.

N° coelho (reg. SAP)	Mucosas	Vasos sanguíneos	Coração		Fígado		Rim
	Cianóticas	Ingurgitados	Vasos epicárdicos ingurgitados	Aurículas ingurgitadas	Evidenciação da lobulação	Palidez	Medular congesta
1461 SAP 32073	+	++	+	-	+	+	+
1462 SAP32075	+	++	+	-	+	+	+
1463 SAP 32074	+	++	+	-	+	+	+
1465 SAP 32124	+	++	+	-	+	++	+

Lesão: +++ = acentuada, ++ = moderada, + = leve, (+) = discreta, - = ausente,

Tabela 9 - Achados macroscópicos observados nos experimentos realizados em coelhos com folhas dessecadas de *Metternichia princeps*, armazenadas por seis meses. Planta coletada em Itaguaí, RJ, em 7 de abril de 2010 e moída em 5 de maio 2010, 6 meses antes da administração.

N° coelho (reg. SAP)	Mucosas	Vasos Sanguíneos	Coração		Fígado		Rim
	Cianóticas	Ingurgitados	Vasos epicárdicos ingurgitados	Aurículas ingurgitadas	Evidenciação da lobulação	Palidez	Medular escura
1468 SAP 32173	+++	++	++	-	+++	+++	-
1470 SAP 32174	CONTROLE						

Lesão: +++ = acentuada, ++ = moderada, + = leve, (+) = discreta, - = ausente

Tabela 10 - Achados histopatológicos observados nos experimentos realizados em coelhos com folhas dessecadas de *Metternichia princeps*. Planta coletada em Itaguaí em 7 de abril de 2010 e moída em 5 de maio 2010.

N° coelho (reg. SAP)	Coração			Fígado				Rim		
	Congestão	Vacuolização	Eosinofilia e picnose das fibras	Congestão	Leucocitoestase de eosinófilos	Necrose	Tumefação de hepatócitos	Congestão	Material eosinofílico dentro dos túbulos	Tumefação das células epiteliais dos túbulos contornados distais
1449 SAP 32065	+	+	+	+(+)	(+)	+	+	-	+	-
1450 SAP 32066	+	+	+	+(+)	(+)	++	+	-	++	-
1451 SAP 32067	+(+)	+	+	++	+	+++	+	+(+)	+	-
1452 SAP 32068	++	+	++	++	+	+++	+	+	+(+)	-
1453 SAP 32069	+(+)	+	+(+)	++	+	+++	-	(+) medula	-	+
1454 SÃO 32121	+++	+(+)	+(+)	++	+	+++	+	+(+)	+	-
1455 SAP 32122	+++	+	+(+)	-	-	+++		(+)	-	-
1456 SAP 32071	++	+	+(+)	++	+	+++	++	+(+)	+	-
1457 SAP 32072	+++	+(+)	+(+)	++	+	+++	++	++ medula	-	+

Lesão: +++ = acentuada, ++ = moderada, + = leve, (+) = discreta, - = ausente

Tabela 11 - Achados histopatológicos observados nos experimentos realizados em coelhos com brotos e folhas maduras frescas de *Metternichia princeps*. Planta coletada em Itaguaí em 11 de maio de 2010

N° coelho (reg. SAP)	Coração			Fígado				Rim		
	Congestão	Vacuolização	Eosinofilia e picnose das fibras	Congestão	Leucocitoestase de eosinófilos	Necrose	Tumefação de hepatócitos	Congestão	Material eosinofílico dentro dos túbulos	Tumefação das células epiteliais dos túbulos contornados distais
1461 SAP 32073	++	++	++	+(+)	(+)	+	+	+	-	+
1462 SAP32075	++	++(+)	++	+(+)	(+)	+	++	+	-	+
1463 SAP 32074	+(+)	+	+	++	+	+	+++	+(+)	+	-
1465 SAP 32124	+(+)	+	++	+	++	-	+++	+	-	++

Lesão: +++ = acentuada, ++ = moderada, + = leve, (+) = discreta, - = ausente

Tabela 12. Achados histopatológicos observados nos experimentos realizados em coelhos com folhas maduras dessecadas de *Metternichia princeps*, armazenadas por seis meses. Planta coletada em Itaguaí em 7 de abril de 2010 e moída em 5 de maio 2010.

N° coelho (reg. SAP)	Coração			Fígado				Rim		
	Congestão	Vacuolização	Eosinofilia e picnose das fibras	Congestão	Leucocitoestase de eosinófilos	Necrose	Tumefação de hepatócitos	Congestão	Material eosinofílico dentro dos túbulos	Tumefação das células epiteliais dos túbulos contornados distais
1468 SAP 32173	++	-	+	+	-	+	+	-	-	-
1470 SAP 32174	CONTROLE									

Lesão: +++ = acentuada, ++ = moderada, + = leve, (+) = discreta, - = ausente



Figura 6 – Coelho nº1468 em decúbito esternal. Intoxicação experimental por de *Metternichia princeps* (Folhas dessecadas e armazenadas por 6 meses, 1,0 g/Kg).



Figura 7 – Coelho nº 1468. Animal deitado no solo em postura flácida. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps* (Folhas dessecadas e armazenadas por 6 meses, 1,0 g/Kg).



Figura 8 – Coelho nº1449. Movimentos de pedalagem na intoxicação experimental por *Metternichia princeps* (Folhas dessecadas, 2,0 g/Kg).



Figura 9 – Coelho nº 1455 em opistótono. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps* (Folhas dessecadas 0,25 g/Kg).

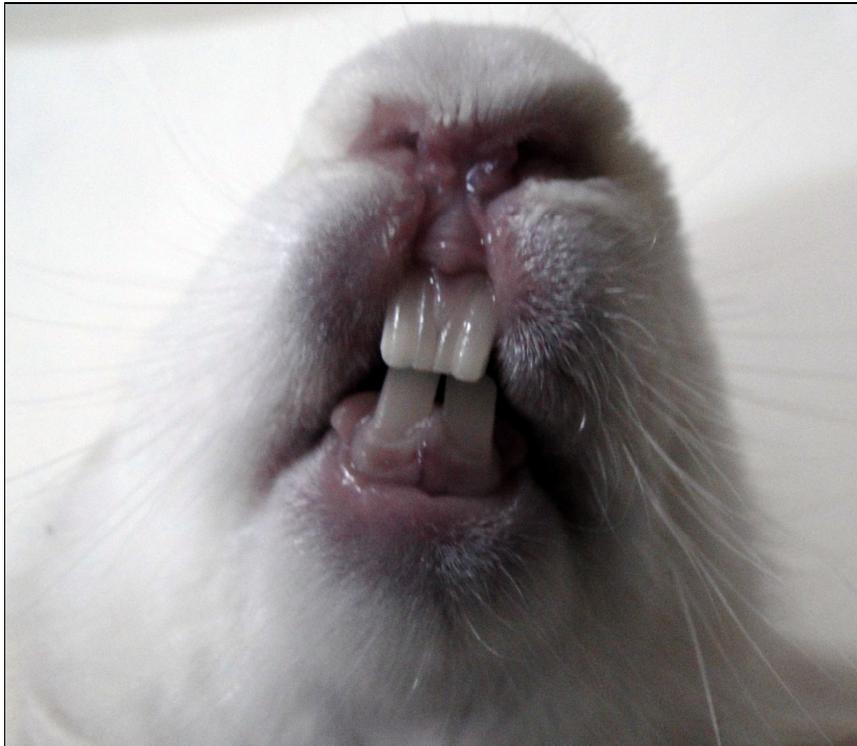


Figura 10 – Coelho 1461. Cianose de mucosa oral. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps* (Broto fresco, 3,0 g/Kg).



Figura 11 – Coelho 1463. Vasos do tecido subcutâneo ingurgitados. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps* (Broto fresco, 2,4 g/Kg).

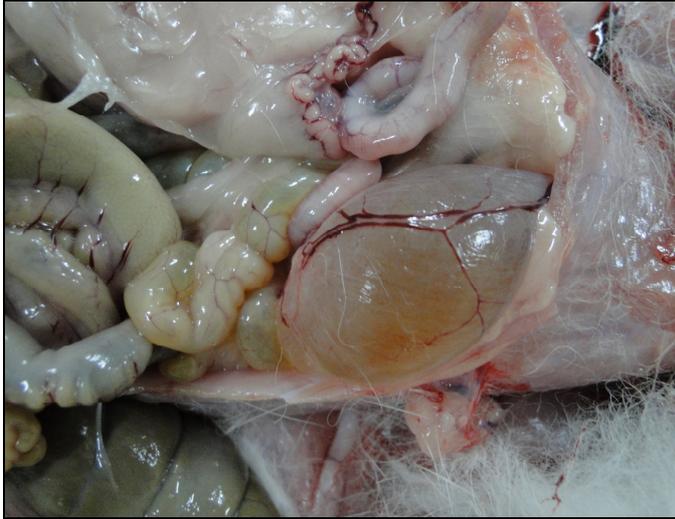


Figura 12 – Coelho 1463. Vasos da bexiga dilatados. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps*, (Broto fresco, 2,4 g/Kg).

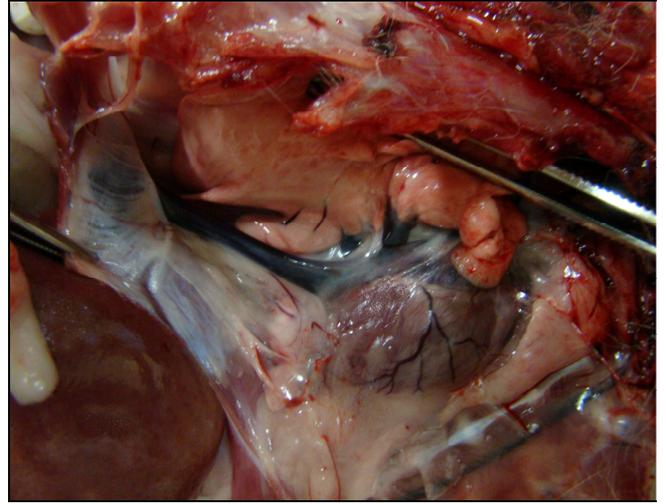


Figura 13 – Coelho 1451. Veia cava ingurgitada. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps* (Folhas dessecadas, 1,0 g/Kg).



Figura 14 – Coelho 1453. Aurícula dilatada e vasos do coração repletos de sangue. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps*, (Folhas dessecadas, 0,25 g/Kg).

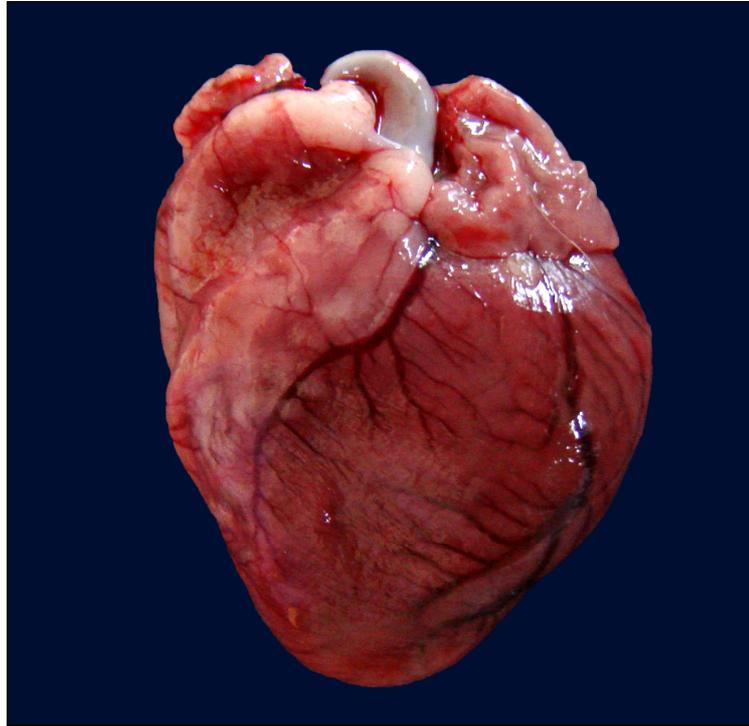


Figura 15 – Coelho 1450. Vascularização epicárdica ingurgitada. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps*, (Folhas dessecadas, 2,0 g/Kg).

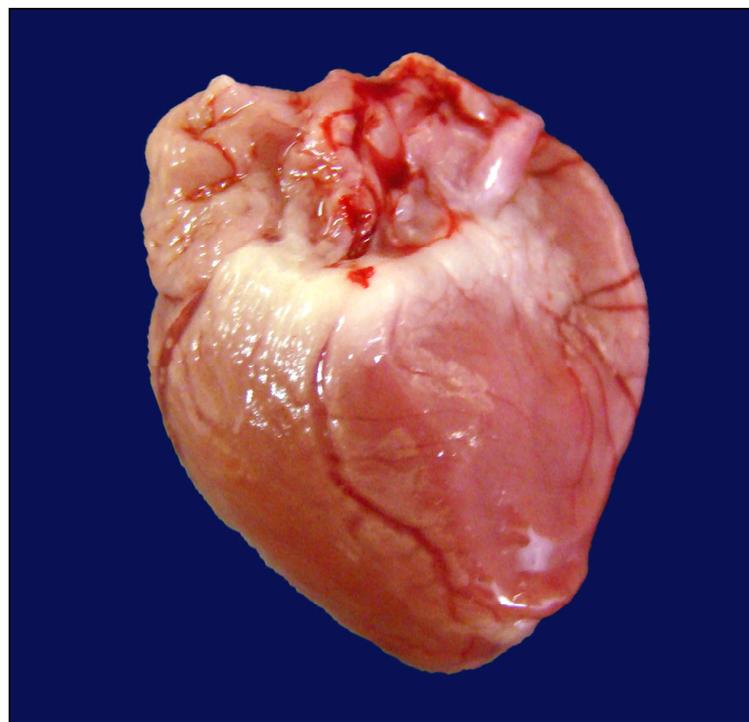


Figura 16 – Coelho 1470 (controle). Coração com vascularização normal. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps*.



Figura 17 - Coelho 1468. Palidez difusa no fígado e evidência da lobulação hepática. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps*, (Folhas dessecadas e armazenadas por 6 meses, 1,0 g/Kg).



Figura 18 - Coelho 1470 (controle). Fígado normal. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps*.



Figura 19 – Coelho 1463. Medula e pelve renal congestionadas. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps* (Broto fresco, 2,4 g/Kg).



Figura 20 – Coelho 1470 (controle). Rim normal. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps*.

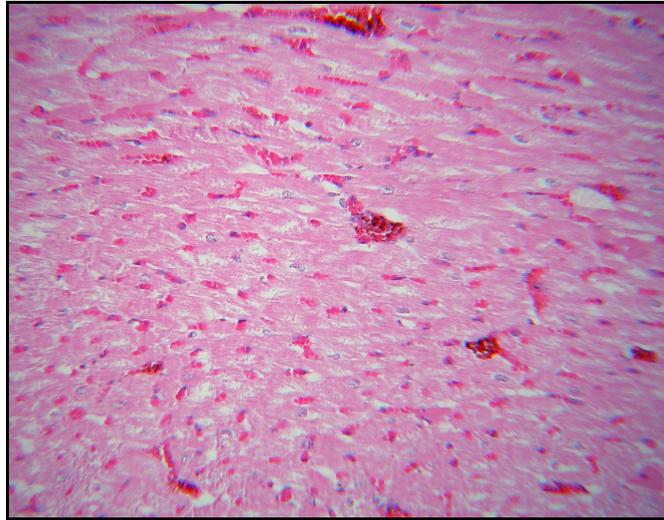


Figura 21 Congestão do miocárdio. HE, obj. 16. Coelho 1463, SAP 32074. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps* (Broto fresco, 2,4 g/Kg).

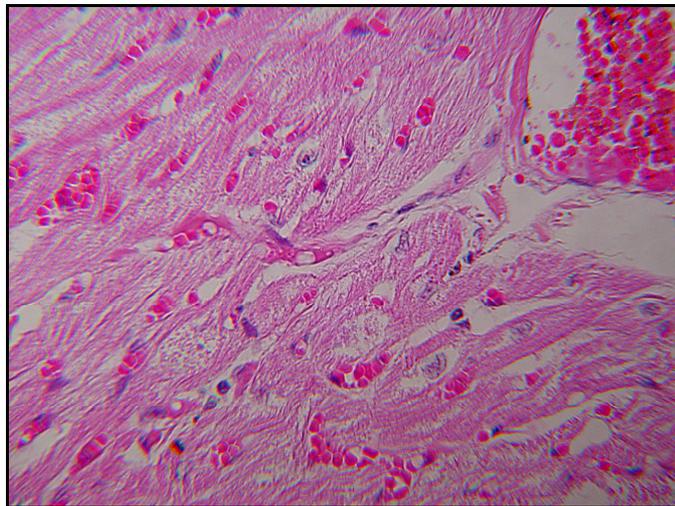


Figura 22 Congestão do miocárdio. HE, obj. 40. Coelho 1463, SAP 32074. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps* (Broto fresco, 2,4 g/Kg).

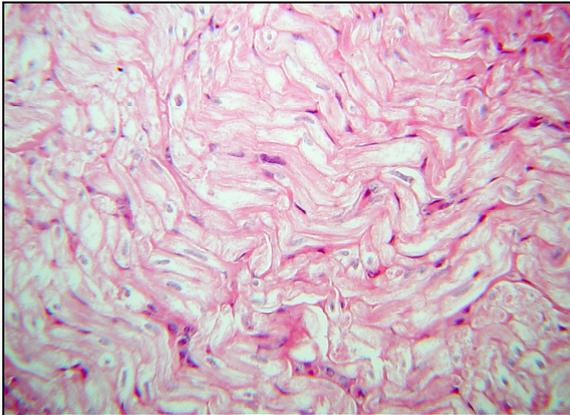


Figura 23. Vacuolização de fibras miocárdicas. HE, obj. 16. Coelho 1456 SAP 32071. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps* (Folha dessecada, 0,25 g/Kg).

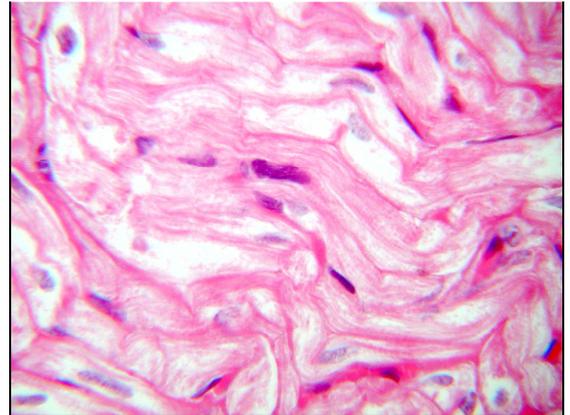


Figura 24. Vacuolização de fibras miocárdicas. HE, obj. 40. Coelho 1456 SAP 32071. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps* (Folha dessecada, 0,25 g/Kg).

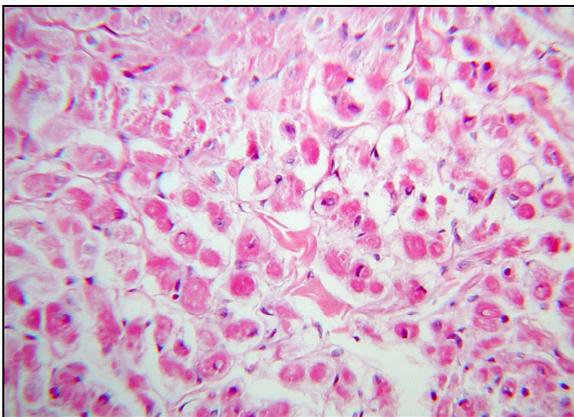


Figura 25. Congestão e vacuolização de fibras miocárdicas. HE, obj. 16. Coelho 1456 SAP 32071. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps* (Folha dessecada, 0,25 g/Kg).

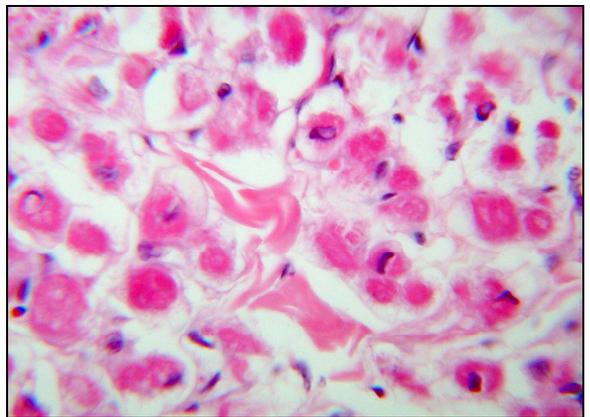


Figura 26. Congestão e vacuolização de fibras miocárdicas. HE, obj. 40. Coelho 1456 SAP 32071. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps* (Folha dessecada, 0,25 g/Kg).

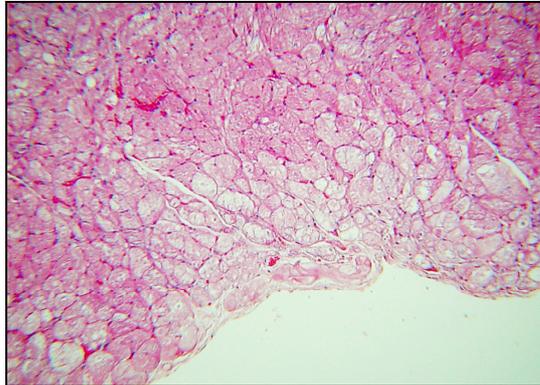


Figura 27. Vacuolização de fibras miocárdicas. HE, obj. 6,3. Coelho 1456, SAP 32071 Intoxicação experimental por *Metternichia princeps* (Folha dessecada, 0,25 g/Kg).

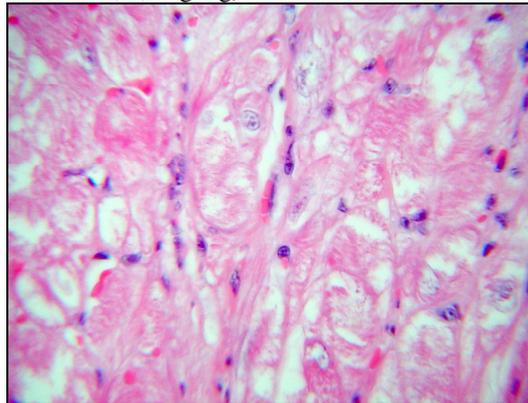


Figura 28. Vacuolização de fibras miocárdicas. HE, obj. 40. Coelho 1456, SAP 32071. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps* (Folha dessecada, 0,25 g/Kg).

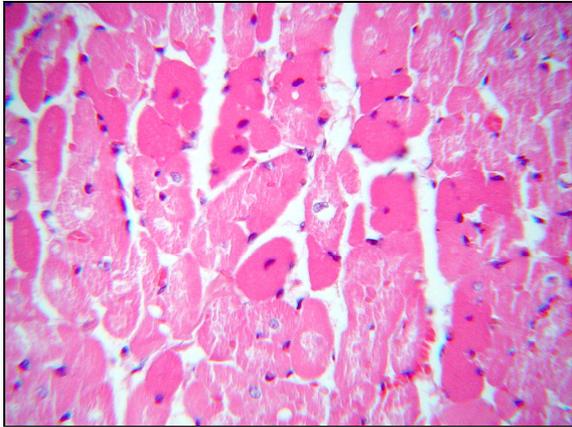


Figura 29. Vacuolização e necrose de fibras miocárdicas. HE, obj. 16. Coelho 1450, SAP 32066. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps*, (folha dessecada, dose 2,0 g/Kg).

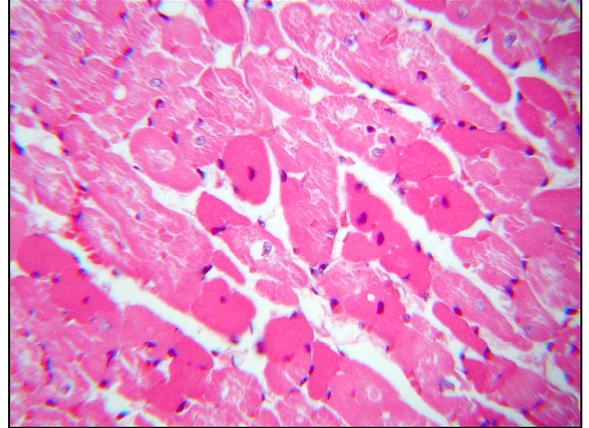


Figura 30. Vacuolização e necrose de fibras miocárdicas. HE, obj. 16. Coelho 1463, SAP 32074. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps*, (broto fresco, dose 2,4 g/Kg).

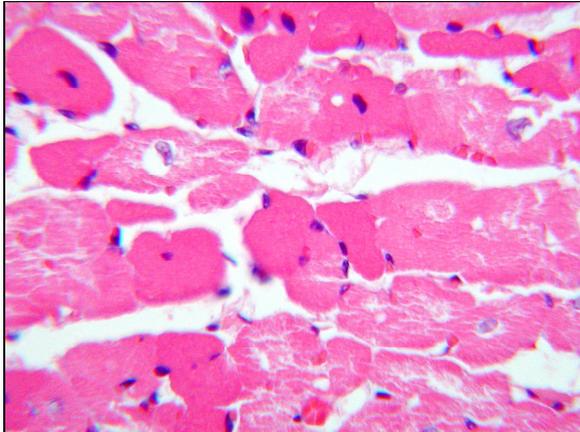


Figura 31. Vacuolização e necrose de fibras miocárdicas. HE, obj. 25. Coelho 1450, SAP 32066. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps* (folha dessecada, 2,0 g/Kg).

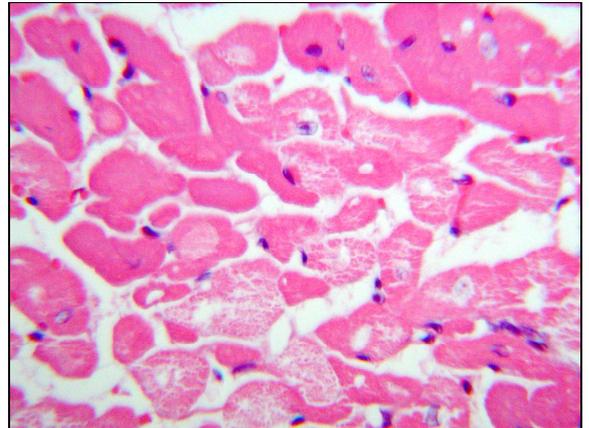


Figura 32. Vacuolização e necrose de fibras miocárdicas. HE, obj. 40. Coelho 1451, SAP 32067. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps* (folha dessecada, 1,0 g/Kg).

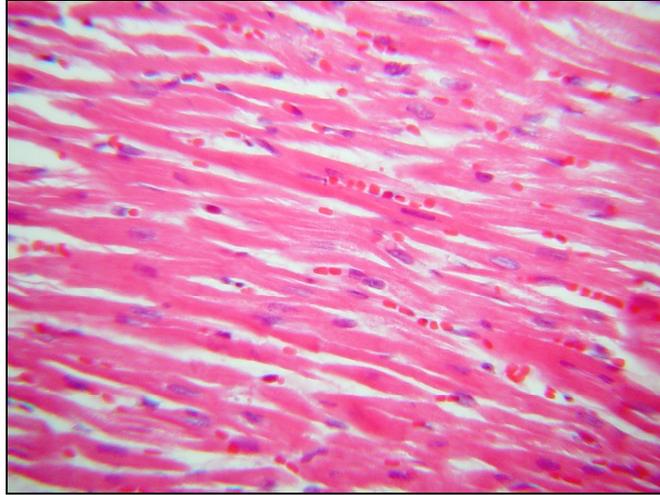


Figura 33. Fibras miocárdicas normais. HE, obj. 25. Coelho 1470, SAP 32174. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps*, (controle).

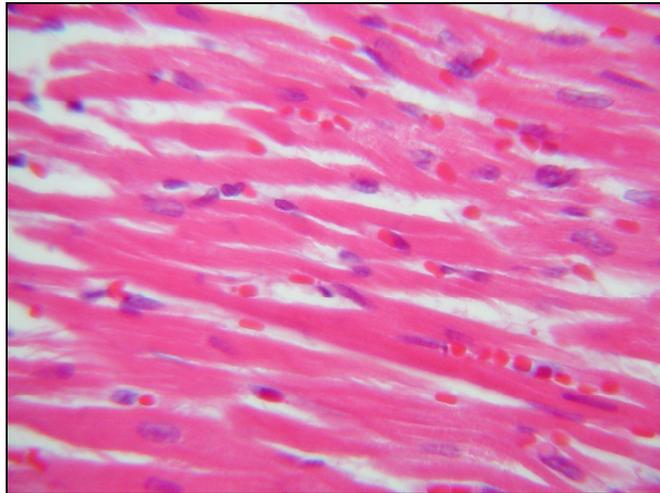


Figura 34. Fibras miocárdicas normais, HE, obj. 40. Coelho 1470, SAP 32174. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps*, (controle).

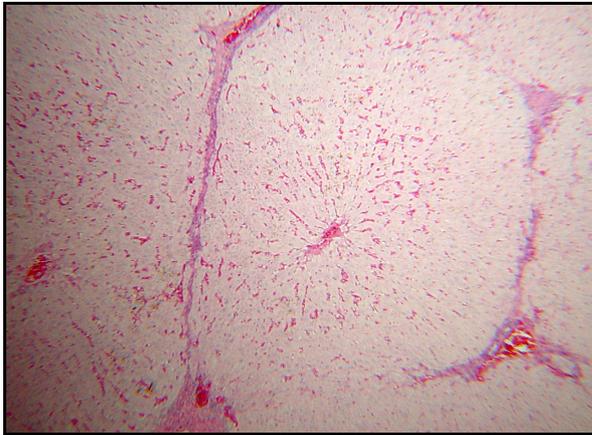


Figura 35. Congestão hepática predominantemente centrolobular e vacuolização difusa de hepatócitos. HE, obj. 4. Coelho 1463, SAP 32074. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps* (broto verde, 2,4 g/Kg).

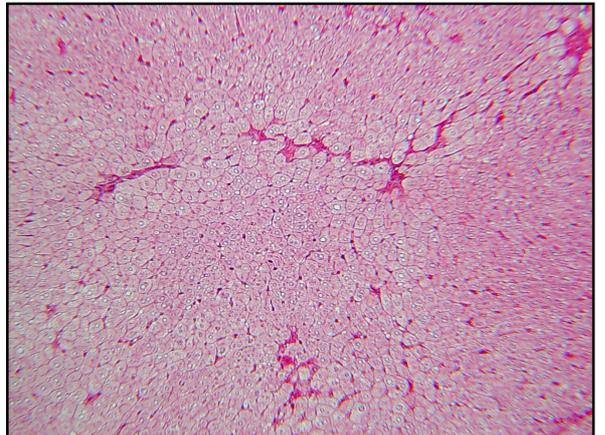


Figura 36. Congestão hepática predominantemente centrolobular e vacuolização difusa de hepatócitos. HE, obj. 6,3. Coelho 1457 SAP 32072. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps* (folhas dessecadas, 0,125 g/Kg).

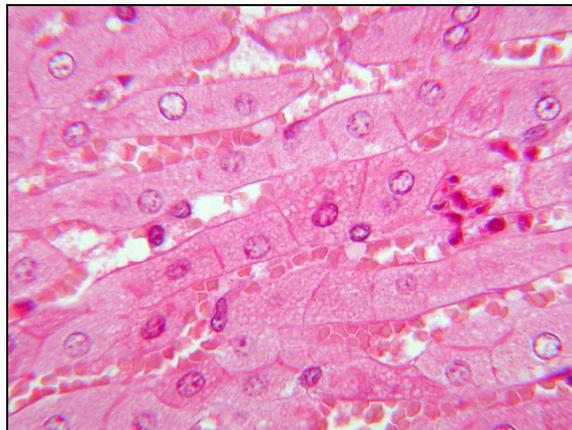


Figura 37. Congestão e estase de eosinófilos nos sinusóides hepáticos, microvacuolização difusa necrose incipiente de hepatócitos isolados. HE, obj. 40. Coelho 1451, SAP 32067. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps*, (folhas dessecadas, dose 1,0 g/Kg) .

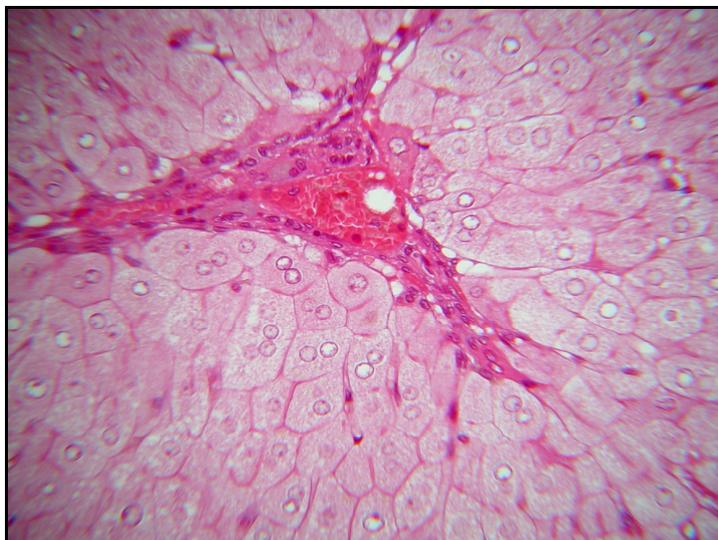


Figura 38. Tumefação de hepatócitos da região portal. HE, obj. 25. Coelho 1457, SAP 32072. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps* (folhas dessecadas, 0,125 g/Kg).



Figura 39. Tumefação de hepatócitos da região portal. HE, obj. 40. Coelho 1457, SAP 32072. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps* (folhas dessecadas, 0,125 g/Kg).

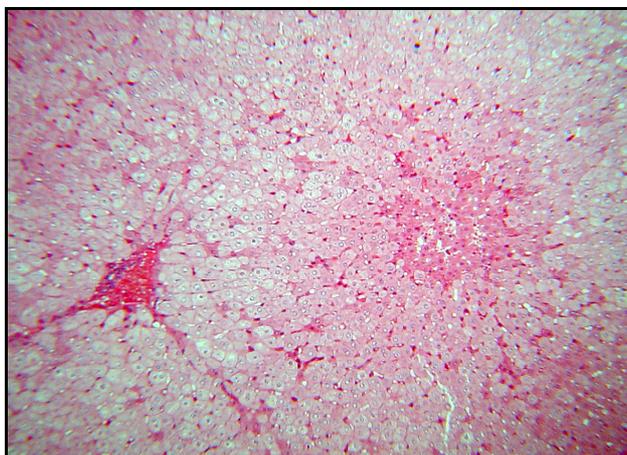


Figura 40. Vacuolização de hepatócitos da região periportal e necrose hepática centrolobular. HE, obj. 6,3. Coelho 1456, SAP 32071. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps*, (folhas dessecadas, 0,25 g/Kg).

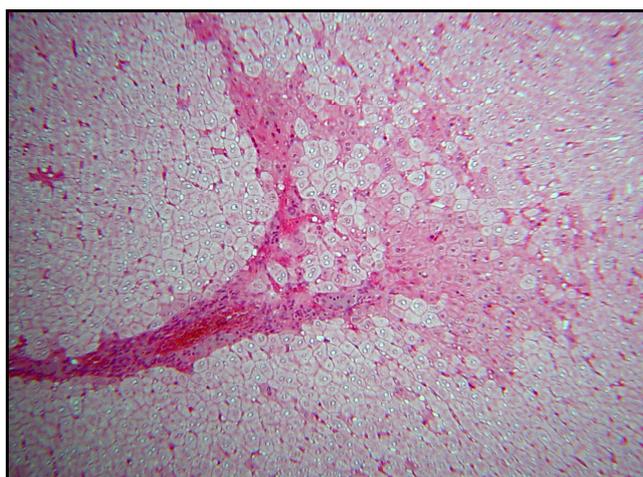


Figura 41. Vacuolização difusa de hepatócitos, necrose hepática focal. HE, obj. 6,3. Coelho 1456, SAP 32071. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps*, (folhas dessecadas, 0,25 g/Kg).

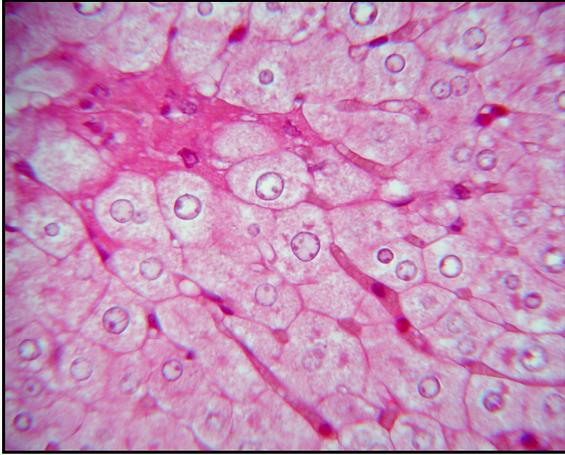


Figura 42. Tumefação e necrose aleatória de grupos de hepatócitos. HE, obj. 40. Coelho 1463, SAP 32074. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps*, (broto fresco, 2,4 g/Kg).

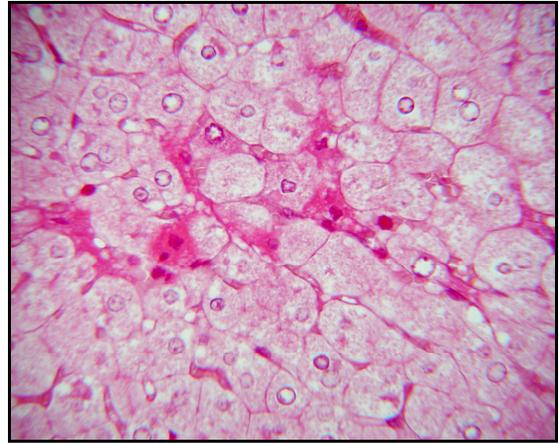


Figura 43. Tumefação e necrose aleatória de grupos de hepatócitos. HE, obj. 40. Coelho 1463, SAP 32074. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps*, (broto fresco, 2,4 g/Kg).

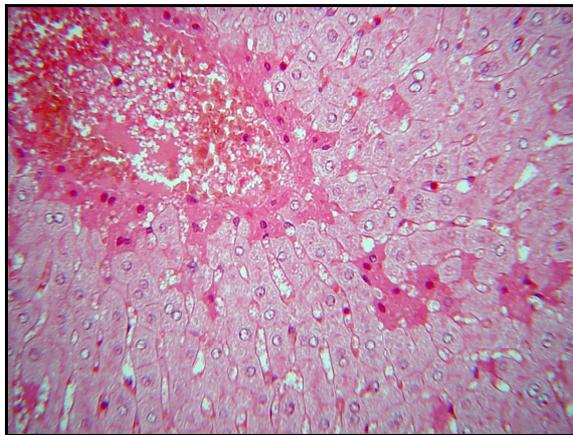


Figura 44. Congestão e necrose hepática centrolobular e de hepatócitos isolados ou em pequenos grupos. HE, obj. 16. Coelho 1452, SAP 32068. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps*, (folhas dessecadas, dose 0,5 g/Kg).

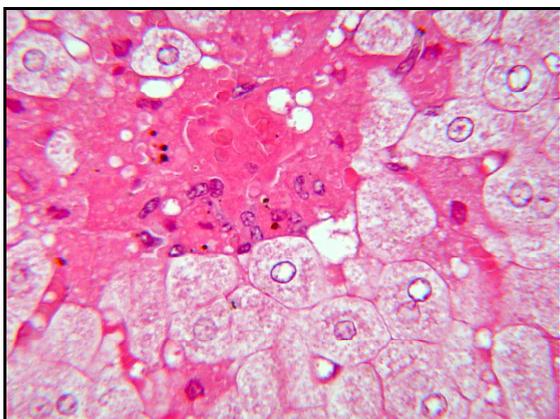


Figura 45. Congestão, tumefação e necrose hepática na região portal. HE, obj. 40. Coelho 1453, SAP 32069. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps* (folha madura, 0,25 g/Kg).

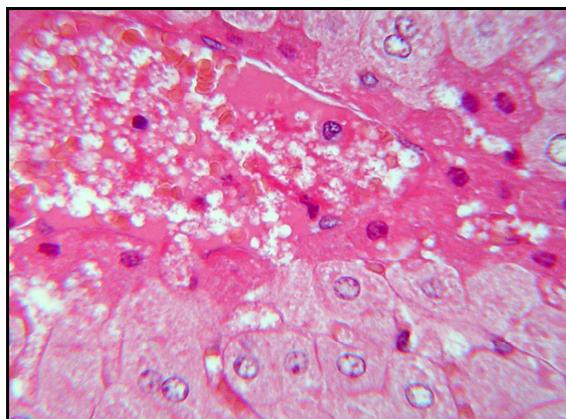


Figura 46. Necrose hepática na região centrolobular. HE, obj. 40. Coelho 1452, SAP 32068. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps*, (folha dessecada, 0,5 g/Kg).

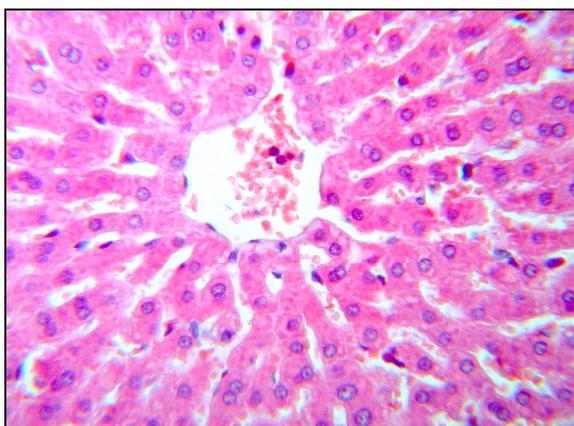


Figura 47. Fígado normal. HE, obj. 25. Coelho 1470, SAP 32174. Intoxicação experimental por *Metternichia princeps*, (controle).

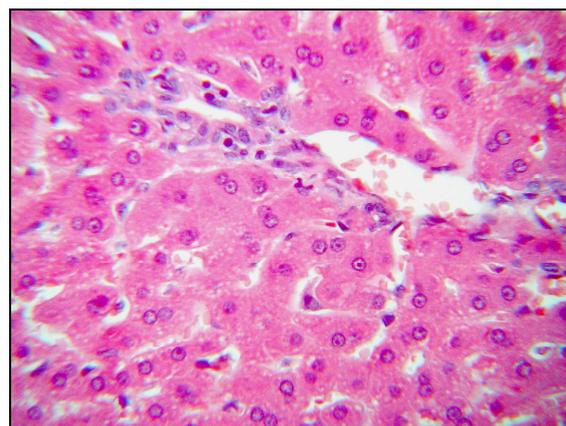


Figura 48. Fígado normal. HE, obj. 40. Coelho 1470, SAP 32174, Intoxicação experimental por *Metternichia princeps*, (controle).

5 DISCUSSÃO

Foi verificado que o coelho é sensível à intoxicação por *Metternichia princeps* com predomínio no quadro clínico-patológico de alterações relativas ao coração, ao fígado e, com menor intensidade, aos rins.

As folhas maduras dessecadas, dadas logo após a coleta e dessecagem, foram letais a partir de doses de 0,125g/kg a 0,25g/kg. Dois coelhos (Coelhos 1454 e 1455) que após terem adoecido mas se recuperaram, e que depois de dois meses receberam doses letais, morreram, sugerindo que não houve desenvolvimento de tolerância a toxidez da planta. É difícil estabelecer conclusões definitivas a respeito desse fator, embora tenha se observado desenvolvimento de tolerância pelos caprinos no surto natural (PRADO, 2011) (Tabela 1).

Guardada na geladeira, dessecada e moída, após seis meses, a planta causou a morte do coelho que recebeu a dose de 1,0g/kg (Coelho 1468), enquanto causou sinais de intoxicação e posterior recuperação no que recebeu a dose de 0,5g/kg (Coelho 1469). (Tabela 2)

Dos coelhos que receberam brotos frescos, três que ingeriram respectivamente 1,55g/kg, 2,4g/kg e 3,0g/kg, morreram, enquanto outros três coelhos, que ingeriram 1,8g/kg, 2,36g/kg e 2,8g/kg, não morreram. Pode-se indicar para os brotos frescos como dose letal 1,55g/kg a 3g/kg. Estes experimentos sugerem a ocorrência de uma pequena variação individual na susceptibilidade. (Tabela 3)

Dos quatro coelhos que receberam a folha madura fresca, só morreu um coelho (Coelho 1465), o que ingeriu 2,0g/kg, os outros três (Coelhos, 1464, 1466 e 1467) que ingeriram respectivamente 1,78g/kg, 1,24g/kg e 1,22g/kg, não adoeceram. (Tabela 3)

Uma comparação entre a toxidez dos brotos frescos (doses letais de 1,55g/kg, 2,4g/kg a 3,0g/kg e não letais de 2,36g/kg, 1,8g/kg e 2,8g/kg) e das folhas maduras frescas (dose letal de 2,0g/kg e doses não letais de 1,78g/kg, 1,24g/kg e 1,22g/kg), indica que não há diferença entre eles. Infelizmente as doses das folhas maduras frescas ingeridas pelos coelhos foram muito baixas. (Tabela 3)

Dos três coelhos que ingeriram brotos mais folhas maduras frescas em doses repetidas e com intervalos de até dois meses, nenhum adoeceu, o que pode indicar que há variações individuais na sensibilidade individual ao princípio tóxico de *M. princeps*.

A dose letal nos experimentos com as folhas dessecadas foi 0,125 g/Kg, apesar de um outro animal que recebeu essa mesma dose, ter adoecido e se recuperado (coelho 1454). Fatores como procedência das amostras e fase de desenvolvimento da planta são possíveis causas dessa variação (DOBEREINER, PEIXOTO, TOKARNIA; 1984), mas em nossos experimentos com a planta dessecada foram realizados com folhas maduras oriundas da mesma coleta, no município de Itaguaí. Isto sugere mais uma vez que provavelmente a variação da dose letal foi influenciada pela sensibilidade individual dos animais.

Numa comparação entre as folhas maduras dessecadas e as folhas maduras frescas, levando em consideração que a dose da planta dessecada tem que ser multiplicada por três, as folhas maduras dessecadas causaram a morte dos coelhos em doses menores que as folhas maduras frescas. Para as folhas dessecadas, estas foram doses correspondentes a 0,375g/kg a 0,675g/kg da planta fresca e para as folhas frescas (brotos e folhas maduras) foram doses entre 1,55g/kg e 3,0g/kg. Uma possível explicação para esta discrepância, poderia ser o fato que a planta dessecada foi administrada sob forma de pó em período de minutos e talvez desta forma era mais rapidamente absorvida pela mucosa do trato digestório do que a folha fresca, que era

ingerida durante um a dois dias.

O quadro clínico observado nos coelhos intoxicados por *Metternichia princeps* foi bastante uniforme entre todos os animais, tanto nos que receberam a planta dessecada quanto nos que ingeriram folhas verdes maduras e brotos. A análise da urina (elementos anormais de sedimentação) dos coelhos que adoeceram não revelou alterações; todos os parâmetros avaliados foram semelhantes ao animal controle. Nos caprinos intoxicados naturalmente por *M. princeps*, a avaliação hematológica indicou lesão renal através do aumento dos níveis de uréia e creatinina, o que confirma a ação nefrotóxica da planta nos caprinos (PRADO, 2011).

A evolução da intoxicação por *M. princeps* em coelhos caracterizou-se por morte superaguda a aguda e mostrou-se mais longa ao ser comparada com as plantas que causam morte súbita por insuficiência cardíaca. Nestas o quadro observado caracteriza-se pelo súbito aparecimento dos sintomas, quando animais aparentemente sadios começavam a debater-se, faziam movimentos bruscos, violentos e desordenados, caíam em decúbito lateral e morriam, como foi relatado nas intoxicações experimentais em coelhos por *Palicourea marcgravii* (PEIXOTO *et al.*, 1987), *P. juruana* (TOKARNIA; DÖBEREINER, 1982), *P. grandiflora*, (DÖBEREINER, TOKARNIA; 1982), *Pseudocalymma elegans* (TAVARES *et al.*, 1974), *Arrabidea japurensis* (DÖBEREINER, TOKARNIA; 1983), *A. bilabiata* (DÖBEREINER, PEIXOTO, TOKARNIA; 1984), *Mascagnia pubiflora* (DÖBEREINER *et al.*, 1986), *Mascagnia aff. rigida* (TOKARNIA, PEIXOTO, DÖBEREINER; 1985), *Mascagnia rigida* (TOKARNIA, DÖBEREINER, CANELLA; 1987) e *Mascagnia sp* (TOKARNIA *et al.*, 1998).

A evolução da intoxicação por *T. glaucocarpa* em coelhos variou de 30 a 50 horas enquanto nos nossos experimentos com *M. princeps*, a evolução variou de duas a 11 horas; conclui-se que não houve tempo suficiente para que manifestassem alterações relativas à síndrome urêmica nem ascite em função da insuficiência hepática. Nos experimentos realizados por Tokarnia, Peixoto e Döbereiner (1988), os coelhos intoxicados por *Thiloa glaucocarpa* apresentaram principalmente abdômen volumoso nos cursos de evolução mais rápida, poucos apresentaram diarreia e em um outro coelho, somente ataque convulsivo; nos animais cuja intoxicação teve curso mais longo, observou-se somente anorexia. Apesar da severa lesão hepática, os coelhos intoxicados por *M. princeps* não evidenciaram alterações no tubo digestivo nem ascite, como ocorre na intoxicação por *T. glaucocarpa*.

A lesão no fígado causada pela intoxicação aguda por *T. glaucocarpa* e por *M. princeps* em coelhos é caracterizada por acentuada palidez à necropsia, diferentemente do que é observado à avaliação macroscópica do fígado dos coelhos intoxicados pelas plantas que causam morte súbita, nos quais em geral se observa congestão.

Nos rins, a única lesão macroscópica causada por *M. princeps* em coelhos foi congestão, o que provavelmente está associado à alteração hemodinâmica aguda secundária à falha cardíaca. Essa alteração renal não foi relatada em coelhos intoxicados experimentalmente por *T. glaucocarpa* nem por plantas que causam morte súbita.

A lesão histológica mais evidente no coração, observada em todos os animais, foi congestão. A vacuolização e eosinofilia de fibras miocárdicas, embora também tenha ocorrido em todos os coelhos era incipiente e em pequenos grupos de miócitos. Essa alteração tem sido descrita em casos de insuficiência cardíaca aguda em ruminantes (NEWSHOLME; COETZER, 1984). Stigger *et al.* (2001) também observaram esta alteração em corações de ovinos normais e sugerem que é provável que se trate de artefatos causados pela contração da fibra no fixador.

Ainda esses autores citando Robinson e Maxie (1993) afirmam que a eosinofilia dos cardiomiócitos também é uma alteração precoce causada pela isquemia.

Embora existam variações no aspecto microscópico dos cardiomiócitos em casos de necrose/degeneração cardíaca e tenha havido tentativas de associar esses diferentes padrões microscópicos a determinadas causas, não é ainda possível a realização de qualquer associação conclusiva desse tipo. Em nossos experimentos com *M. princeps*, todos os coelhos apresentaram sinais clínicos compatíveis com insuficiência cardíaca aguda, mas a possibilidade de que as lesões nas fibras miocárdicas estejam associadas a artefatos não pode ser totalmente excluída.

As lesões histológicas mais relevantes tanto na intoxicação por *M. princeps* quanto por *T. glaucocarpa* em coelhos consistem em tumefação e vacuolização dos hepatócitos. Nas plantas que causam morte súbita essas alterações histológicas também ocorrem no fígado, mas em menor grau.

Também ocorre congestão na intoxicação por *T. glaucocarpa* e, com a tendência do sangue se acumular nas zonas centrais dos lóbulos hepáticos.

Além da tumefação e vacuolização das células tubulares renais, na intoxicação por *T. glaucocarpa*, observou-se necrose das células epiteliais dos túbulos em dois de nove coelhos, o que não foi observado nos coelhos intoxicados por *M. princeps*, provavelmente devido à rápida evolução da intoxicação.

Com base nos achados anatomopatológicos, pode-se concluir que as lesões cardíacas, hepáticas e renais, bem como a congestão acentuada observada nos outros órgãos são provocadas direta e/ou indiretamente pela ação do princípio tóxico presente nas folhas de *M. princeps*.

As alterações hepáticas e cardíacas sugerem que a morte dos animais esteja intimamente relacionada com a falha do coração. Presume-se que a ação direta do princípio tóxico possa acarretar insuficiência cardíaca aguda e conseqüente choque cardiogênico.

A redução do débito cardíaco provoca diminuição do retorno venoso, hipotensão arterial, diminuição da perfusão tecidual e hipóxia celular. Por sua vez, a baixa oxigenação dos tecidos, promove metabolismo anaeróbico celular, o que resulta na produção de elevados teores de ácido láctico e diminui o pH tecidual. A acidose progressiva reduz a contratilidade do miocárdio, as arteríolas se dilatam e há acúmulo de sangue na microcirculação, o que leva a anóxia das células (BRASILEIRO FILHO, 2000; COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2000).

Acredita-se que a ação indireta da planta resulte nas alterações histopatológicas hepáticas e renais, decorrentes de lesão celular provocada pela hipóxia. A vacuolização dos hepatócitos e necrose de células individuais e em grupo observados nos nossos experimentos também aparecem em animais intoxicados por *T. glaucocarpa* e pelas plantas do grupo que causa morte súbita.

6 CONCLUSÕES

O coelho é sensível à intoxicação por *Metternichia princeps*.

Na intoxicação por *M. princeps* em coelhos, a evolução varia de superaguda a aguda, ao contrário dos caprinos que apresentaram curso crônico.

Nos experimentos com a planta dessecada, a menor dose que causou a morte foi 0,125 g/Kg e nos experimentos com a brotação das folhas frescas, a menor dose que causou a morte foi de 1,55 g/Kg.

Na intoxicação por *M. princeps* em coelhos predominam alterações cardíacas e hepáticas, diferentemente dos caprinos, para os quais a planta é nefrotóxica.

A planta dessecada armazenada após seis meses ainda mostrou-se tóxica, apesar de nossos experimentos sugerirem perda da toxidez.

Os experimentos realizados no intuito de observar o desenvolvimento de tolerância não foram conclusivos; os estudos devem ser ampliados.

As folhas de *M. princeps* quando dessecadas provavelmente aceleram a biodisponibilidade do princípio tóxico, o que possivelmente diminui a evolução da intoxicação em relação às folhas frescas não trituradas.

É provável que o princípio tóxico responsável pela intoxicação por *M. princeps* nos coelhos não seja o mesmo ou os coelhos reajam de maneira diferente dos caprinos.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, D.S.D.; VILAÇA, A.M.N. Avaliação da cobertura vegetal remanescente de Itaipu. In: KNEIP, L.M.; PALLESTRINI, L.; CUNHA, F.L.S. (Eds.) **Pesquisas arqueológicas no litoral de Itaipu, Niterói, RJ**. Rio de Janeiro: Companhia de Desenvolvimento Territorial. 1981. p.27-46.

ARRUDA, A. M.V.; PEREIRA E. S.; MIZUBUTI, I. Y.; SILVA; L.D. F. Importância da fibra na nutrição de coelhos. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 24, n. 1, p. 181-190, 2003.

ASSIS, T.S.; MEDEIROS, R.M.T.; RIERT-CORREA, F.; GALIZA, G.J.N.; DANTAS, A.F.M.; OLIVEIRA; M.D. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro v.30, n.1, p.13-20, jan. , 2010.

BRASILEIRO FILHO, G. Bogliolo: **Patologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2000. 1328p.

BUCK, W.V.; PRESTON, D.S.; ABEL, M. Common weeds as a cause of perirenal edema in swine. **Iowa State University Veterinarian**. n.27, p.105-108. 1965.

CARVALHO, L.D'A.F. The genus *Metternichia* in Brazil. In: DARCY, W.G. (Ed.) **Solanaceae Biology and Systematics**. Missouri: Columbia University Press. 1986. p.14.

COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. **Robbins: Patologia Estrutural e Funcional**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2000. 1251p.

DÖBEREINER J.; GAVA, A.; CONSORTE, L.B.; TOKARNIA C.H.. Intoxicação experimental por *Mascagnia pubiflora* (Malpighiaceae) em coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Rio de Janeiro, v.6, n.2, p.51-57. 1986.

DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P.V.; TOKARNIA, C.H. Intoxicação experimental por *Arrabiadaea bilabiata* em coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Rio de Janeiro, v.4, n.3, p.27-35, 1984.

DÖBEREINER, J.; RESENDE, A.M. L.; TOKARNIA, C.H. Intoxicação experimental por *Baccharis coridifolia* em coelhos. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**. Rio de Janeiro, v.11, p.27-35, 1976.

DÖBEREINER J.; TOKARNIA, C.H. Intoxicação experimental por *Palicourea grandiflora* (Rubiaceae) em coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Rio de Janeiro, v. 2, n.3, p.121-124. 1982.

DÖBEREINER J.; TOKARNIA, C.H. Intoxicação experimental por *Arrabidaea japurensis* (Bignoniaceae) em coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Rio de Janeiro, v.3, n.3, p.95-97. 1983.

FAGUNDES, D.J.; TAHA, M.O. Modelo animal de doença: critérios de escolha e espécies de animais de uso corrente. **Acta Cirurgia Brasileira**, v.19, n.1. 2004. Disponível em URL: <http://www.scielo.br/acb>. Acesso em 20 set 2010.

FERREIRA, J.L.M.; RIET-CORREA, F.; SCHILD, A.L.; MÉNDEZ, M.C. Intoxicação por *Amaranthus* spp. (Amaranthaceae) em bovinos no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v.11, n.3/4, p.49-54. 1991.

FERREIRA, W.M. Os componentes da parede celular vegetal na nutrição de não-ruminantes. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE PRODUÇÃO DE NÃO RUMINANTES, n.31, Maringá. **Anais...** Maringá: SBZ, p. 85-113. 1994.

GAVA, A.; DEUS, S.M.R.; BRANCO, J.V.; MONDADORI, A.J.; MARTH, A. 2010. Intoxicação espontânea e experimental por *Brachiaria radicans* (tanner-grass) em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro v.30, n.3, p.255-259. 2010.

KOMMERS, G.D.; TORRES, M.B.; DANTAS, A.F.; BARROS, C.S.L. Intoxicação por *Amaranthus* spp (Amaranthaceae) em suínos no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro v.16, n.4, p.121-125. 1996.

LEMONS, R.A.; BARROS, C.S.L.; SALLES M.S.; BARROS, S.S.; PEIXOTO, P.V. Intoxicação espontânea por *Amaranthus spinosus* em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro v.13, n.1/2, p.25-34. 1993.

LISCOVSKY, I.J.; COSA, M.T. Particularities in the floral vascularization in *Metternichia princeps* Mik. (Solanaceae). In: XXX JORNADAS ARGENTINAS DE BOTÁNICA. **Bol. Soc. Argent. Bot.** Buenos Aires: n.40 (Supl.). 2005.

LOPES, R.C.; COELHO, M.A.N.; ANDREATA, R.H.P. **Plantas Ornamentais da Mata Atlântica do Morro do Alto Mourão, Nitéroí/Maricá, Rio de Janeiro**. RJ. Publicação Avulsa Museu Nacional, Rio de Janeiro, Brasil, n.102, p.3-14, 2004. Disponível em <<http://www.publicacao.museunacional.ufrj.br/PAvulsas/PAvulsas2004/PA102Lopes.pdf>> Acesso em 24 set 2010.

LORENZI, H. **Árvores brasileiras – Manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil**. v.3. 1ª Ed. Editora Nova Odessa. São Paulo. 2009. 351p.

MCGAVIN, M.; ZACHARY, J.F. **Pathologic Basis of Veterinary Disease**. 4a ed. Mosby Elsevier. Saint Louis. 2007. 1476p.

NEWSHOLME, S.J.; COETZER, J.A.W. Myocardial pathology of domestic ruminants in Southern Africa. **Journal of South Africa Veterinary Medical Association**, v.55, p.89-96. 1984.

OSWEILER, G.D.; BUCK, W.B.; BICKNELL, E.J. Production of perirenal edema in swine with *Amaranthus retroflexus*. **American journal of veterinary research**, Chicago. v.30, p.559-566. 1969.

PACHECO G.; CARNEIRO, V. Estudos experimentais sobre plantas tóxicas. I. Intoxicação dos animais pela “erva de rato” da mata. **Revista Sociedade Paulista de Medicina Veterinária**, São Paulo, v.2, n 2-3, p. 23-46. 1932.

PEIXOTO, P.V.; BRUST, L.A.C.; BRITO, M.F.; FRANÇA, T.N.; CUNHA, B.R.M.; ANDRADE, G.B. Intoxicação natural por *Amaranthus spinosus* (Amaranthaceae) em ovinos no Sudeste do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v.23, n.4, p.179-184. 2003.

PEIXOTO, P.V.; TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, C.S. Intoxicação experimental por *Palicourea marcgravii* (Rubiaceae) em coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v.7, n.4, p.117-129. 1987.

PRADO, J.S. Intoxicação natural e experimental por *Metternichia princeps* (Solanaceae) em caprinos. 2011. Dissertação em elaboração. (Mestrado em Ciências Veterinárias).

RISSI, D.R.; RECH, R.R.; PIERAZAN, F.; GABRIEL, A.L.; TROST, M.E., BRUM, J.S., KOMMER, G.D.; BARROS, C.S.L. Intoxicações por plantas e micotoxinas associadas a plantas em bovinos no Rio Grande do Sul: 461 casos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 27, p.261-268. 2007.

ROBINSON, W.F.; MAXIE, M.G. The cardiovascular system, p.1-100. In: JUBB, K.V.F.; KENNEDY, P.C.; PALMER, N. (ed) **Pathology of Domestic Animals**. v.3 4th ed. Academic Press, San Diego. 653p.

SALLES, M.S.; BARROS, C.S.L.; LEMOS, R.A.; PILATI, C. Perirenal edema associated with *Amaranthus* spp. poisoning in Brazilian swine. **Veterinary and Human Toxicology**. n.33, v.6, p.616-617. 1991.

SCHAMBER, G.J.; MISEK, A.R. *Amaranthus retroflexus* (redroot pigweed): inability to cause renal toxicosis in rabbits. **American Journal of Veterinary Research**, v.46, n.1, p.266-267, 1985.

SCHILD, A.L.; RIET-CORREA F.; RUAS, J.L.; RIVERO, G.R.C.; FERNANDES, C.G.; MOTTA, A.; MÉNDEZ, M.C.; SOAREZ, M.; TIM, C. Doenças diagnosticadas pelo laboratório regional de diagnóstico do ano de 1995,. In: SCHILD, A.L.; RIET-CORREA F.; FERREIRA, J.L.M.; MÉNDEZ, M.C.; FERNANDES, C.G. (Ed) **Boletim do Laboratório Regional de Diagnóstico**, Pelotas, n.16., p.23-25. 1996.

SOUZA, V.C.; LORENZI, H. **Botânica sistemática: guia ilustrado para a identificação das famílias de Angiospermas da flora brasileira, baseado em APG II**. Instituto Plantarum de Estudos da Flora, Nova Odessa. 2005.

STIGGER, A.L.; BARROS, C.S.L.; LANGOHR, I.M.; BARROS, S.S. Intoxicação experimental por *Ateleia glazioviana* (Leg. Papilionoideae) em ovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v.21, n.3, p.98-108. 2001.

TOKARNIA, C.H.; CHAGAS, B.R.; CHAGAS, A.D.; SILVA, H.K. Anemia hemolítica causada por *Ditaxis desertorum* (Euphorbiaceae) em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v.17, n.3/4, p.112-116. 1997.

TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental por *Palicourea juruana* (Rubiaceae) em bovinos e coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v.2, n.1, p.17-20. 1982.

TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J.; CANELLA, C.F.C. Intoxicação por *Mascagnia rigida* (Malpighiaceae) em coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v.7, n.1, p.11-16. 1987.

TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J.; CANELLA, C.F.C.; COUCEIRO, J.E.M.; SILVA, A.C. C.; ARAÚJO, F.V. Intoxicação de bovinos por *Thiloa glaucocarpa* (Combretaceae) no Nordeste do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v.1, n.4, p.111-132. 1981.

TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P.V. **Plantas tóxicas do Brasil**. 1ªed. Editora Elianthus. Rio de Janeiro. 2000. 320p.

TOKARNIA, C.H.; GAVA, A.; BRITO, M.F.; BEZERRA, P.S.; Oliveira, K.D. Intoxicação experimental em coelhos por *Mascagnia sp* (Malpighiaceae) procedente do Estado de Santa Catarina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v.18, n.2, p.61-64. 1998.

TOKARNIA, C.H.; PEIXOTO, P.V.; DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental por *Mascagnia aff. rigida* (Malpighiaceae) em coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v.5, n.3, p.77-91. 1985.

TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P.V.; DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental pelas folhas e extratos de *Thiloa glaucocarpa* (Combretaceae) em coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v.8, n.3/4, p.61-74. 1988.