

Intoxicação por *Vernonia rubricaulis* em bovinos no Mato Grosso do Sul¹

Karine Bonucielli Brum², Elio Purisco², Ricardo A. A. Lemos² e Franklin Riet-Correa³

ABSTRACT- Brum K.B., Purisco E., Lemos R.A.A. & Riet-Correa F. 2002. [Intoxication by *Vernonia rubricaulis* in cattle in Mato Grosso do Sul.] Intoxicação por *Vernonia rubricaulis* em bovinos no Mato Grosso do Sul. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 22(3):119-128. Depto Medicina Veterinária, UFMS, Cx. Postal 549, Campo Grande, MS 79070-900. E-mail: rlemos@nin.ufms.br

Outbreaks of poisoning by *Vernonia rubricaulis* in cattle were observed on nine farms, in the state of Mato Grosso do Sul, between September 1999 and May 2001. At least 954 cattle died. Several conditions seemed to be important for the occurrence of the outbreaks: the use of practices that induced sprouting of the plant, including the control of weeds with a crushing device, made with three pieces of rail, or burning or jungle clearing of the paddocks; transportation of cattle from other farms or their change from one paddock to another on the same farm, and high stocking rate. The clinical course varied from 12 to 48 hours. Clinical signs were aggressivity or dullness, salivation, blindness, groaning, incoordination, abdominal retraction, dry feces with mucus and blood, dry nose, and recumbency. Lethality was 100%. Main gross lesions were found in the liver. They varied from animal to animal and within the same liver. In some cases, a variable number of focal hemorrhages 1mm up to 25cm in diameter were observed within the yellow liver tissue. Nutmeg appearance was frequently seen. A diffuse yellow liver, occasionally with petechial hemorrhages, was also observed. Hemorrhages were seen also in other tissues. Main histologic lesions were liver necrosis, mainly centrilobular, with severe vacuolation of midzonal and periportal hepatocytes. The gross red areas corresponded to diffuse necrosis, and the yellow areas to diffuse vacuolation of hepatocytes. The poisoning was produced experimentally in three cattle, causing death with 3g of the green sprouting plant per kilogram body weight. Gross and histologic lesions were similar to those observed in spontaneous cases.

INDEX TERMS: Toxic plants, *Vernonia rubricaulis*, liver necrosis, cattle.

RESUMO.- Descrevem-se surtos de intoxicação por *Vernonia rubricaulis* em bovinos em nove fazendas no Estado de Mato Grosso do Sul, entre setembro de 1999 e maio de 2001. No total morreram pelo menos 954 animais. Alguns fatores foram aparentemente importantes para a ocorrência da intoxicação: a utilização de técnicas que favorecem a brotação da planta incluindo a utilização da roçadeira ("trilho") para o controle de plantas invasoras, assim como a queima ou o desmatamento do campo; o transporte de animais procedentes de outras fazendas ou de outros piquetes da mesma fa-

zenda, com ou sem manejo de animais no curral; e a superlotação de piquetes. O curso clínico variou de 12 a 48 horas. Os sinais clínicos foram, principalmente, agressividade ou depressão, salivação, cegueira, gemidos, incoordenação, retração de abdômen, fezes ressecadas com muco e estrias de sangue, focinho seco e decúbito. A letalidade foi de 100%. Os principais achados de necropsia foram observados no fígado. As lesões hepáticas variavam num mesmo animal e entre diferentes animais. Áreas focais vermelhas de hemorragias com tamanhos variando entre 1mm e 25cm, foram observadas em meio ao tecido hepático amarelado em alguns casos. Fígados inteiros ou áreas hepáticas com aspecto de noz-moscada e fígados difusamente amarelados com ou sem hemorragias petequiais, também foram observados. Ocorriam, também, hemorragias em diferentes tecidos e órgãos. As principais alterações histológicas caracterizaram-se por necrose

¹Aceito para publicação em 29 agosto de 2002

²Faculdade de Medicina veterinária, UFMS, Campo Grande, MS

³Centro de Saúde e Tecnologia Rural, UFPB, Patos, PB 58700-00. E-mail: riet@cstr.ufpb.br

centrolobular com vacuolização dos hepatócitos das áreas periportais e intermediárias ou necrose massiva e vacuolização difusa dos hepatócitos. A intoxicação foi reproduzida experimentalmente em três bovinos. A menor dose que causou morte foi de 3g/kg da planta verde fresca em fase de brotação. Os sinais clínicos e as lesões macro e microscópicas observadas foram semelhantes às apresentadas pelos animais intoxicados naturalmente.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Plantas tóxicas, *Vernonia rubricaulis*, necrose hepática, bovinos.

Classificação CNPq: 5.05.03.00-6 Patologia Animal.

INTRODUÇÃO

A intoxicação espontânea por *Vernonia rubricaulis* em bovinos foi descrita pela primeira vez por Tokarnia & Döbereiner (1982), na região de Morro do Pantanal, no município de Corumbá, Estado de Mato Grosso do Sul. Esses autores investigaram a informação de que anualmente, na época da seca, ocorrem mortandades em bovinos em certas invernações que beiram o Pantanal. Foram examinados fragmentos de órgãos de bovinos oriundos da região de Morro do Pantanal. Eles constataram lesões hepáticas acentuadas caracterizadas por necrose difusa do parênquima hepático, associadas a congestão e hemorragias, nas regiões centrolobulares. Suspeitando de que fosse uma intoxicação por planta, os autores percorreram diferentes piquetes e reproduziram a doença administrando um subarbusto, posteriormente identificado como *Vernonia rubricaulis*. Essa planta era observada somente naqueles locais onde ocorriam as mortes.

Outras plantas do gênero *Vernonia* demonstraram, também, ser tóxicas. São descritos casos de intoxicação natural por *Vernonia mollissima* em bovinos no Estado de Mato Grosso do Sul (Döbereiner et al. 1976). A enfermidade foi reproduzida experimentalmente em bovinos e ovinos (Gava et al. 1987), caprinos (Stolf et al. 1987) e coelhos (Tokarnia et al. 1986). *Vernonia squarrosa*, encontrada no Rio Grande do Sul, resultou tóxica experimentalmente para bovinos e ovinos, mas não se sabe qual é a real importância da planta, como causa de mortalidade sob condições naturais. Acredita-se que seja a responsável por mortes de ovinos no município de Uruguaiana (Tokarnia & Döbereiner 1983). As três espécies de *Vernonia* citadas anteriormente são hepatotóxicas, produzindo quadro clínico-patológico caracterizado por necrose hepática (Tokarnia & Döbereiner 1983). Outra espécie de *Vernonia*, *V. nudiflora*, encontrada, também, no Rio Grande do Sul não tem ação hepatotóxica, mas mostrou ser irritante sobre a mucosa do tubo digestivo em experimentos com bovinos e ovinos. Devido à baixa palatabilidade e toxicidade relativamente baixa, acredita-se que seja pouco provável a ocorrência de casos naturais de intoxicação por essa planta (Döbereiner & Tokarnia 1984).

O objetivo deste trabalho foi descrever surtos de mortalidade de bovinos em fazendas no Mato Grosso do Sul, com lesão hepática severa sugestiva de intoxicação por *Vernonia* spp, bem como confirmar a ocorrência da intoxicação pela administração experimental da planta a bovinos.

MATERIAL E MÉTODOS

Casos espontâneos

Dados epidemiológicos e sinais clínicos dos bovinos que morreram em nove fazendas no Estado de Mato Grosso do Sul, entre setembro de 1999 e maio de 2001, foram obtidos durante visitas realizadas ou com os proprietários ou com os Médicos Veterinários de campo que trabalhavam nas mesmas.

Os achados de necropsia de 29 casos foram obtidos com os Médicos Veterinários de campo que realizaram as necropsias e pela observação dos fragmentos de diversos órgãos refrigerados ou fixados em formol a 10% que foram enviados ao laboratório. Foram necropsiados três animais durante as visitas às fazendas, totalizando 32 materiais analisados. Fragmentos dos órgãos das cavidades torácica e abdominal e sistema nervoso central foram fixados em formol a 10%. Para exames histológicos, os fragmentos foram incluídos em parafina, cortados em seções de 6m e corados pela hematoxilina e eosina. Em alguns casos, foram feitos cortes de congelamento em fragmentos de fígado e rim que foram corados pelo Sudan III para evidenciar gordura. Metade do encéfalo, cortado longitudinalmente, e um fragmento de medula, conservados sob refrigeração, foram encaminhados para a Agência Estadual de Defesa Sanitária Animal e Vegetal (IAGRO), para diagnóstico da raiva por imunofluorescência direta e inoculação em camundongos.

Dados referentes à precipitação pluviométrica mensais, da cidade de Campo Grande, dos anos 1999, 2000 e 2001 foram obtidos na Estação Meteorológica da Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal (UNIDERP), localizada em Campo Grande, Mato Grosso do Sul.

Reprodução experimental

Foram utilizados cinco bovinos, machos, um cruzado e quatro Nelore com idade entre 12 e 18 meses. Todos os animais foram previamente pesados e identificados numericamente (Quadro 1).

Quadro 1. Intoxicação experimental por *Vernonia rubricaulis*, verde fresca, em fase de brotação

Bovino	Idade (meses)	Peso kg	Dose		Data da administração
			g	g/kg	
1	12	186	1860	10	24/11/99
2	18	153	765	5	24/11/99
3	18	248	744	3	30/11/99
4	12	265	265	1	01/12/99
5	18	307	614	2	02/12/99

A coleta de partes aéreas de *Vernonia rubricaulis* em fase de brotação com aproximadamente 5cm de altura foi feita dia 23 de novembro de 1999, na Fazenda 6, localizada no município de Corumbá, Mato Grosso do Sul. As plantas colhidas foram conservadas sob refrigeração, até a administração. *V. rubricaulis* foi fornecida aos animais em estado verde fresco, através de administração manual, via oral, em dose única. Esse procedimento iniciava-se às 8 horas da manhã e levava aproximadamente duas horas para ser concluído. Após a administração os animais eram soltos em piquetes formados de *Brachiaria decumbens*. Eram observados durante o decorrer do dia, até às 17 horas, voltando a ser observados às 8 horas da manhã seguinte. Quando os animais começavam a apresentar sinais clínicos eram observados até às 22 horas.

Nos casos em que o animal morreu, foi realizada a necropsia e foram coletados fragmentos dos órgãos das cavidades torácica e abdominal e do sistema nervoso central, os quais foram fixados em

formol a 10%, incluídos em parafina, cortados a 6m e corados pela hematoxilina e eosina (HE), para exame histológico.

RESULTADOS

Casos espontâneos

Epidemiologia. Os casos de intoxicação espontânea, ocorreram nas regiões dos municípios de Porto Murtinho (cinco fazendas), Caracol (duas fazendas), Corumbá (uma fazenda) e Miranda (uma fazenda), Estado de Mato Grosso do Sul.

A Fazenda 1, localizada no município de Porto Murtinho, tinha 7600ha e 2350 bovinos. Fazia divisa com as Fazendas 3, 4 e 5. A fazenda utilizava o pastoreio rotativo como prática de manejo em uma parte do território, que era formada por *Brachiaria humidicola*. As mortes ocorreram em dois piquetes, um de 70ha e outro de 140ha, localizados nessa área. No restante da fazenda havia pasto de *Brachiaria brizantha* (maior quantidade) e *B. decumbens* (menor quantidade). Os animais ficavam aproximadamente de 10 a 15 dias em cada piquete e após a saída do lote o piquete só era ocupado aproximadamente 30 dias depois (pastoreio rotativo). Nos dois piquetes, em que ocorreram as mortes, no início do mês de junho de 1999, foi passada uma roçadeira conhecida popularmente como “trilho”. Esse equipamento é utilizado para o controle de plantas invasoras e é constituído por três barras de trilho de estrada de ferro, que possuem pontas afiadas em toda sua extensão, montadas de modo a formar um triângulo. Essa estrutura é puxada por um trator. Na época de ocorrência das mortes havia boa quantidade de pasto (*Brachiaria humidicola*), porém estava bastante seco; no entanto, as plantas invasoras estavam verdes. O problema começou no dia 09/09/1999, quando um lote de 150 bois gordos foi introduzido em um desses piquetes. No dia seguinte, três bois foram encontrados mortos e no outro dia, mais quatro. No dia 10/09, pela manhã, um lote de 240 vacas prenhes foi colocado em outro piquete. Ao final da tarde desse mesmo dia haviam 107 vacas mortas. Continuaram a morrer animais até meados de outubro. No total, morreram 204 animais (18 bois e 186 vacas). Nas áreas em que não foi passado “trilho” não houve mortes.

A Fazenda 2, localizada no município de Caracol, recebeu em meados de novembro um lote de 200 bovinos, oriundos de uma propriedade vizinha, onde haviam morrido alguns animais de causa desconhecida. No dia seguinte, esse gado foi manejado no curral e, posteriormente, solto em dois piquetes, aproximadamente metade do lote em cada um. No outro dia, havia alguns animais mortos e alguns doentes. No total, morreram 20 animais.

A Fazenda 3 de aproximadamente 8000ha fica localizada no município de Porto Murtinho. A mortalidade começou no final de setembro de 1999, em diferentes piquetes, nos quais foi passado “trilho”. A mortalidade continuou até meados de outubro desse ano e, no total, morreram 200 bovinos.

A Fazenda 4, localizada no município de Porto Murtinho, tinha 7600ha, aproximadamente 3500 cabeças de gado e fazia divisa com as Fazendas 1 e 5. A mortalidade iniciou em meados de setembro de 1999 e se estendeu até maio de 2000. O problema ocorreu em oito piquetes, que ocupavam uma

área total de 850ha, sendo que cada um tinha aproximadamente 85ha, todos formados com *Brachiaria humidicola* (um deles tinha, também, *B. decumbens*). O restante da fazenda era formado de *Brachiaria brizantha*, *B. decumbens* e *Panicum maximum* (capim colômbio). Os piquetes permaneceram sem gado de maio a julho e a mortalidade iniciou em setembro. Na ocasião havia boa quantidade de pasto, porém estava seco, observando-se que diversas plantas invasoras, incluindo *V. rubricaulis*, estavam verdes. Nesse período as primeiras chuvas pós-estiagem haviam começado a cair. A lotação desses piquetes variava de 120 a 150 bovinos, na maioria das vezes vacas gordas, prenhes em final de gestação. A maior parte das mortes ocorria quando os animais eram trocados de piquete ou eram manejados no curral e posteriormente reintroduzidos nos piquetes. Um lote de bois foi trazido da área em que não ocorriam mortes, foram manejados no curral e posteriormente foram soltos em um piquete com pouca disponibilidade de forragem. Durante a noite, escaparam para um dos piquetes problema e alguns animais se intoxicaram. Quando iniciavam as mortes, o gado era retirado do piquete e não adoeciam mais animais no lote. No ano de 1999 morreram, aproximadamente, 180 animais e em 2000 morreram 39.

A Fazenda 5, localizada em Porto Murtinho, tinha aproximadamente 5000ha. A mortalidade ocorreu no terço final do mês de outubro de 1999, sendo que morreram 17 de um lote de 300 bovinos.

A Fazenda 6, localizada em Corumbá, na região do Pantanal, tinha 7500ha de campo nativo e aproximadamente 1483 cabeças de gado. Dois lotes constituídos por vacas prenhes ou em lactação estavam em dois piquetes que tinham uma área mais baixa de pantanal e outra mais alta com capim Colômbio. O primeiro lote era composto por 302 vacas e estava em um piquete de 1200ha. O segundo tinha 718 vacas e estava em um piquete de 1300ha. Esses piquetes faziam divisa com a fazenda vizinha, que pegou fogo e conseqüentemente foram queimadas as partes mais baixas desses dois piquetes. Mesmo após a queimada, os animais permaneceram nos mesmos piquetes. A pastagem estava bastante seca em toda a fazenda, em virtude da estiagem. Após a queimada as plantas invasoras, inclusive *V. rubricaulis*, brotaram antes do que o pasto, principalmente na área mais baixa que era mais úmida. Morreram 137 animais, sendo 34 do primeiro lote e 103 do segundo. Os animais foram retirados dos piquetes e não ocorreram mais mortes.

Na Fazenda 7, localizada em Miranda, morreram sete bovinos no final de agosto de 2000.

A Fazenda 8 está localizada em Porto Murtinho. No dia 20/11/2000 um lote de vacas que permanecia há seis meses num piquete foi retirado do mesmo. No dia seguinte foi colocado nesse piquete um lote de garrotes. Quatro dias depois iniciaram as mortes, que no total somaram 30 bovinos.

A Fazenda 9 fica localizada no município de Caracol. No dia 26/04/2001, um lote de 550 novilhas foi introduzido em um piquete, com boa disponibilidade de forragem verde, de aproximadamente 120ha, que estava sendo desmatado. Quatro dias depois iniciaram as mortes e os animais foram retira-

Quadro 2. Dados epidemiológicos referentes aos surtos de mortalidade por *Vernonia rubricaulis* em fazendas no Estado de Mato Grosso do Sul, ocorridos no período de setembro de 1999 a maio de 2001

Propriedade	Município	Nº total de animais da propriedade	Nº animais do(s) lote(s) afetado(s)	Nº animais doentes (%)	Nº animais mortos	Sexo	Idade	Mês/ano	Fator predisponente da intoxicação
Faz. 1	Porto Murtinho	2350	150	18 (12)	18	Machos	Acima de 2	Set-Out 99	“Trilho”
			240	186 (77,5)	186	Fêmeas	anos e meio		
Faz. 2	Caracol	NI ^a	200	20 (10)	20	Machos	2 anos e meio	Nov / 99	Manejo no curral,
Faz. 3	Porto Murtinho	4500	NI	200	200	Machos e Fêmeas	Adultos	Out / 99	“trilho”
Faz. 4	Porto Murtinho	3500	NI	204	204	Machos e Fêmeas	Acima de 15 meses	Set-Nov / 99	Manejo no curral, introdução de animais nos piquetes
								Fev-Mai / 00	
Faz. 5	Porto Murtinho	NI	300	17 (5,67)	17	Fêmeas	Adulta	Out / 99	NI
Faz. 6	Corumbá	1483	302	137 (13,43)	137	Fêmeas	Acima de 2 anos e meio	Nov / 99	Queimada
				718					
Faz. 7	Miranda	2000	NI	7	7	Fêmeas	5 anos	Ago / 00	NI
Faz. 8	Porto Murtinho	815	NI	30	30	Machos	2 anos	Nov / 00	NI
Faz. 9	Caracol	4000	550	120 (21,82)	120	Fêmeas	30 meses	Mai / 01	Desmatamento, superlotação

^aNI: não informado

dos do local. Continuaram morrendo ainda, por mais três dias, totalizando 120 bovinos mortos.

Em todas as propriedades, os bovinos eram da raça Nelore. Um resumo dos dados epidemiológicos são apresentados no Quadro 2. Em todas as Fazendas foi encontrada *V. rubricaulis* (Fig. 1) (HMS - Herbário de Mato Grosso do Sul Nº 2558-Embrapa/CPAP - 20066) e não foi encontrada *Vernonia mollissima*.



Fig. 1. *Vernonia rubricaulis* com inflorescência. Município de Caracol, MS.

No total morreram, pelo menos, 954 bovinos. Desses, 803 animais morreram entre os meses de agosto e dezembro e 151 entre fevereiro e maio.

Os dados referentes às precipitações pluviométricas mensais da cidade de Campo Grande, dos anos de 1999, 2000 e 2001 são apresentados nas Figuras 2a, 2b e 2c.

Sinais clínicos. Os principais sinais clínicos consistiam de agressividade numa primeira fase e posteriormente apatia, salivação, gemidos, incoordenação, retração de abdômen, fezes ressecadas com muco e estrias de sangue e focinho seco. Outros sinais observados em alguns animais foram pêlos arrepiados, tremores musculares, fraqueza, retração de globo ocular, andar a esmo, olhar fixo, bradipnéia, bradicardia e lacrimejamento. Todos os animais doentes entraram em decúbito e evoluíram para a morte. Naquelas fazendas em que os animais morreram após serem introduzidos nos piquetes, os sinais clínicos iniciavam entre 12 e 48 horas após a introdução nos piquetes. A evolução clínica da doença variou entre 12 e 48 horas. Alguns animais foram tratados com antiinflamatório esteróide (dexametasona), vitamina B1 e/ou com uma solução de vitaminas e aminoácidos mas nenhum bovino sobreviveu.

Achados de necropsia. Os animais necropsiados estavam em bom estado nutricional. As principais lesões macroscópicas de todos os animais necropsiados foram observadas no fígado e não tinham um padrão regular de distribuição. O fígado apresentava-se aumentado de tamanho e com bordos arredondados. Na superfície capsular e de corte, as lesões eram variáveis num mesmo fígado e entre os fígados de diferentes animais.

Alguns fígados apresentavam, tanto na superfície capsular quanto na superfície de corte, extensas áreas vermelhas, de até 20-25cm de diâmetro intercaladas com áreas amareladas

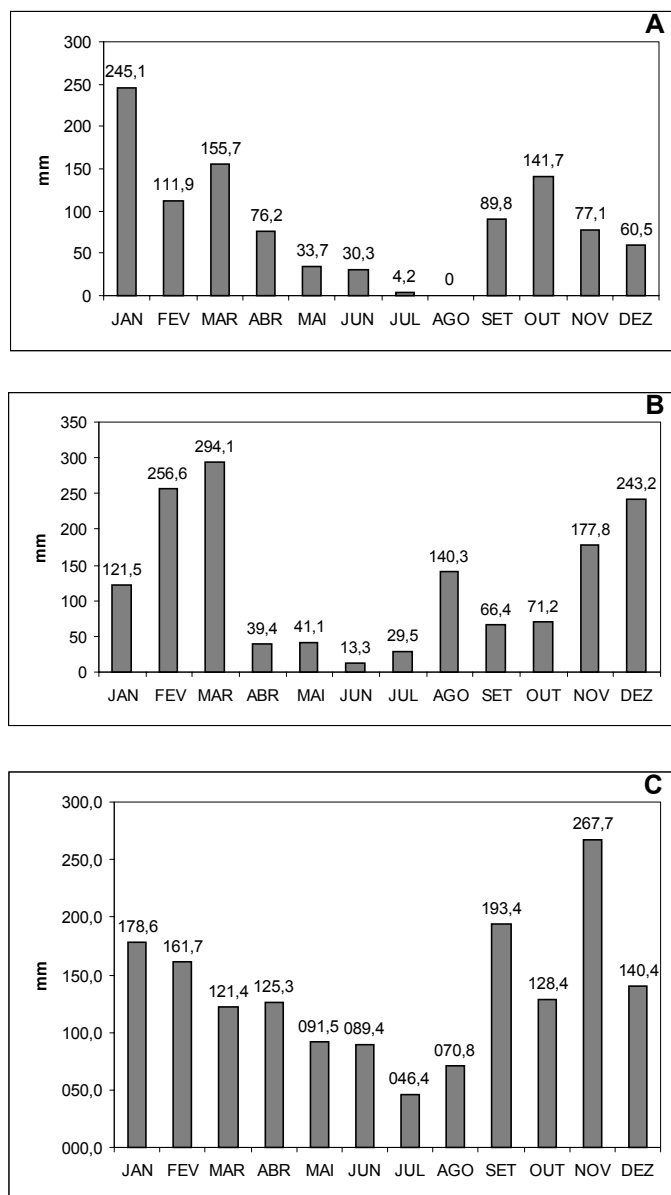


Fig. 2. Precipitação pluviométrica em Campo Grande, Mato Grosso do Sul. (a) Médias mensais de 1999; (b) médias mensais de 2000; (c) médias mensais de 2001.

(Fig. 3a). Em outros locais eram observadas grandes áreas amareladas intercaladas com áreas hemorrágicas irregulares de tamanhos variáveis. Outros fígados apresentavam aspecto de noz moscada, com áreas amareladas intercaladas uniformemente com áreas avermelhadas (Fig. 4a). Observava-se, também, em alguns fígados, coloração amarelada difusa, intercalando áreas amarelo-escuras com outras amarelo-claro. Em outras ocasiões o fígado apresentava-se difusamente amarelado com hemorragias petequiais. Outros fígados apresentam evidência do padrão lobular e, ocasionalmente, pontos amarelados de diversos tamanhos. A vesícula biliar apresentava-se aumentada de volume, com edema gelatinoso da parede e áreas hemorrágicas. Foram observadas

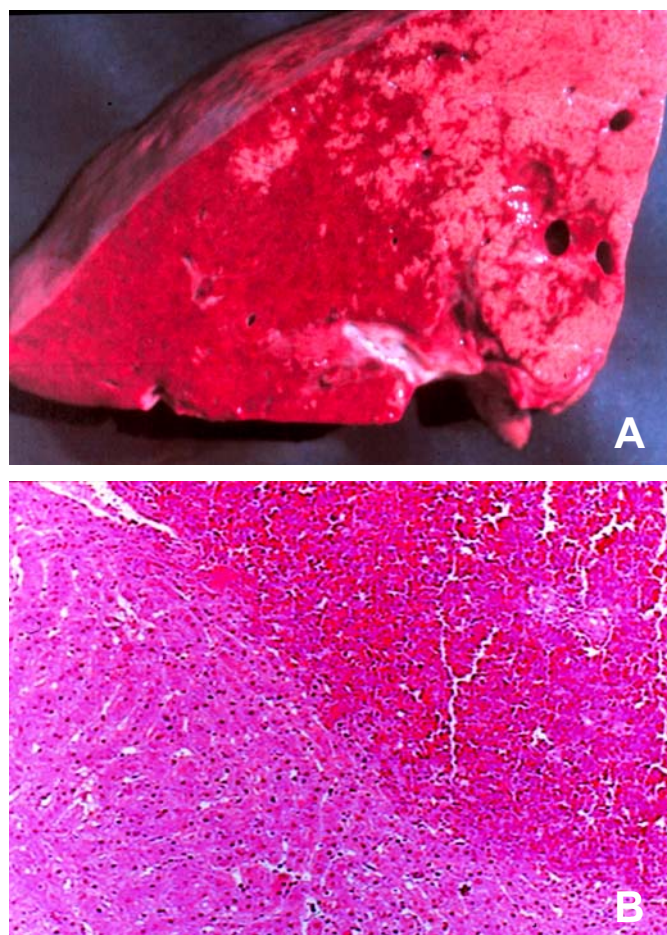


Fig. 3. Fígado de bovino intoxicado espontaneamente por *Vernonia rubricaulis*. (a) Observa-se superfície de corte com grandes áreas amareladas intercaladas com grandes áreas avermelhadas; (b) Histologicamente há necrose hepática massiva com hemorragia, correspondente às áreas avermelhadas observadas na macroscopia, intercalada por área de hepatócitos com citoplasma finamente vacuolizados, correspondente às áreas amareladas observadas na macroscopia. HE, obj. 10.

petéquias, equimoses e sufusões no tecido subcutâneo, músculos intercostais, epíplon, mesentério, serosas das vísceras abdominais e coração (mais acentuadas nas proximidades das coronárias). Em alguns animais os pulmões estavam congestionados, com áreas de sufusões e não colapsaram à abertura da cavidade torácica; os septos estavam distendidos e ao corte fluía grande quantidade de sangue. Moderada quantidade de conteúdo viscoso e esbranquiçado foi observada na luz de brônquios e bronquíolos.

Achados histológicos. Em todos os bovinos a principal alteração histológica foi observada no fígado. Caracterizava-se, na maioria dos cortes, por severa necrose de coagulação hepatocelular, predominantemente centrolobular associada a congestão e hemorragias acentuadas (Fig. 4b). Ocasionalmente foram observadas, também, áreas de necrose paracen-

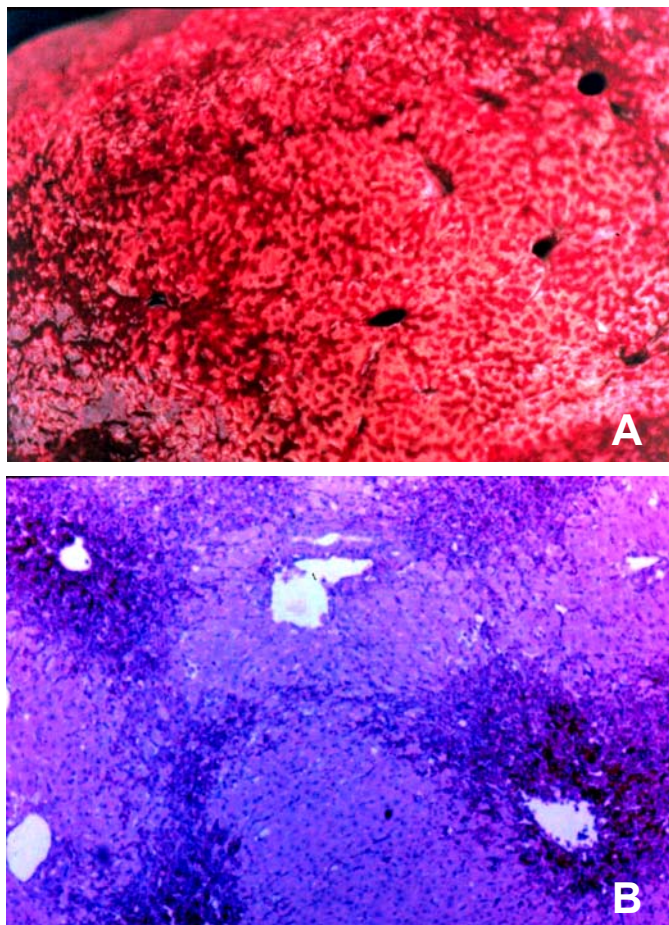


Fig. 4. Fígado de bovino intoxicado espontaneamente por *Vernonia rubricaulis*. (a) Observa-se a superfície de corte com aspecto de noz moscada. (b) Histologicamente há necrose centrolobular associada a hemorragia correspondente ao aspecto macroscópico de noz-moscada. HE, obj. 10.

tral associadas a hemorragias. Os demais hepatócitos apresentavam-se tumefeitos, com citoplasma finamente vacuolizado. As grandes áreas amareladas observadas na macroscopia, correspondiam a hepatócitos vacuolizados, algumas vezes associados a hepatócitos necróticos, principalmente na região centrolobular. Estes hepatócitos revelaram-se positivos para gordura, pela coloração de Sudam III. As grandes áreas avermelhadas correspondiam a necrose massiva, associada a hemorragia (Fig. 3b). Ocasionalmente as áreas de necrose massiva estavam claramente separadas por uma linha de demarcação das áreas não necróticas, independentemente da distribuição lobular (Fig. 3b). As pequenas partes amareladas observadas naquelas áreas que tinham aspecto de noz-moscada, correspondiam aos espaços-porta e aos hepatócitos das áreas periportais. As pequenas partes escuras das áreas em noz-moscada, correspondiam à necrose centrolobular associada a hemorragia. Corpúsculos arredondados eosinofílicos (citocegrossomas) eram observados no citoplasma de moderada quantidade de hepatócitos. Havia discreta a moderada quantidade de neutrófilos e células

mononucleares na luz das veias centrolobulares, espaços-porta e, também, nos focos necróticos. Ocasionalmente, observou-se discreta a moderada proliferação de ductos biliares, que era acentuada em três dos animais examinados.

Nos rins de alguns animais observou-se vacuolização difusa do epitélio tubular, sendo negativos para gordura pelo Sudan III. Havia degeneração e necrose de coagulação no epitélio de alguns túbulos deixando sua luz preenchida por material amorfo eosinofílico, que em alguns túbulos era delimitado somente pela membrana basal. Havia presença de cilindros hialinos na luz de discreta a moderada quantidade de túbulos.

Reprodução experimental

As doses administradas e os resultados da intoxicação experimental por *V. rubricaulis* verde, fresca, em fase de brotação em bovinos está resumida no Quadro 3.

Quadro 3. Intoxicação experimental por *V. rubricaulis*, verde, fresca, em fase de brotação, em bovinos

Bovino	Dose (g/kg)	Início dos sinais clínicos (horas)	Evolução clínica (horas)	Desfecho
1	10	24	25	Morreu
2	5	24	15	Morreu
3	3	24	20	Morreu
4	1	-	-	Não adoeceu
5	2	-	-	Não adoeceu

Sinais clínicos da intoxicação foram observados em três animais (Bov. 1, 2 e 3). A menor dose que causou morte foi 3g/kg. As doses de 1g/kg e 2g/kg, não provocaram sinais clínicos.

Os primeiros sinais clínicos foram observados 24 horas após o término da administração de *V. rubricaulis*. Devido ao fato de os animais não terem sido observados constantemente, o tempo entre a administração da planta e o aparecimento dos sinais clínicos, bem como o período de evolução, são dados aproximados.

O quadro clínico apresentado pelos bovinos consistiu de apatia, anorexia, ressecamento do focinho e prostração. Foram observados salivação, tremores musculares e movimentos de pedalagem nos Bovinos 1 e 2. O Bovino 1 apresentou, ainda, dificuldade respiratória e o Bovino 2 bruxismo. O Bovino 3 tinha dificuldade para se levantar e leve incoordenação. Os três animais evoluíram para o decúbito esterno-abdominal e posteriormente decúbito lateral. As mortes ocorreram 15 a 25 horas após o início dos sinais clínicos.

Nesses três bovinos, as principais lesões macroscópicas foram observadas no fígado e consistiam de moderado aumento de volume e arredondamento dos bordos. Alterações da cor foram observadas tanto na superfície capsular quanto na superfície de corte. No Bovino 1, o fígado estava com coloração vermelho-escuro. O Bovino 2 apresentou fígado com coloração avermelhada, alternando áreas vermelho-escuras com áreas vermelhas um pouco mais claras. No Bovino 3, o órgão estava amarelado, com evidênciação do padrão lobular e com áreas hemorrágicas irregulares de 1-2mm a 5 cm de

diâmetro. Nos Bovinos 1 e 2, a parede da vesícula biliar estava edematosa com aspecto gelatinoso. O conteúdo do omaso do Bovino 2 estava moderadamente ressecado. No Bovino 1 havia múltiplas hemorragias petequiais no coração, próximo aos vasos coronários. Hemorragias petequiais e equimóticas foram observadas no omento e região dos vasos coronários do Bovino 3.

Nos três bovinos as principais alterações microscópicas foram observadas no fígado. Nos Bovinos 1 e 2 caracterizavam-se por severa necrose de coagulação hepatocelular, massiva, associada a congestão e hemorragias acentuadas. No Bovino 3 havia necrose centrolobular acompanhada ou não de congestão e hemorragia. Nas áreas periportal e ocasionalmente intermediária observavam-se hepatócitos vacuolizados (positivos para gordura pelo Sudan III), acompanhados de alguns hepatócitos necróticos. Em alguns cortes havia áreas multifocais de necrose massiva coalescente associada a hemorragia, que na macroscopia eram representados pelos pontos hemorrágicos. Corpúsculos arredondados eosinofílicos (citocegrossomas) eram observados no citoplasma de moderada quantidade de hepatócitos. Havia discreta a moderada quantidade de neutrófilos e células mononucleares nos espaços porta e nos focos necróticos. Observou-se proliferação de ductos biliares, sendo que nos Bovinos 1 e 2 era discreta e no Bovino 3 moderada.

Nos rins dos três bovinos observou-se vacuolização difusa do epitélio tubular (negativos para gordura pelo Sudan III) e congestão. Havia degeneração e necrose de coagulação no epitélio de alguns túbulos deixando sua luz preenchida por material amorfo eosinofílico, que em alguns túbulos era delimitado somente pela membrana basal. Havia formação de cilindros hialinos na luz de alguns túbulos. A lesão renal era mais grave nos Bovinos 1 e 2.

DISCUSSÃO

O diagnóstico de intoxicação por *Vernonia rubricaulis* foi feito baseado nos dados epidemiológicos e no quadro clínico, achados de necropsia e lesões histológicas apresentados pelos animais intoxicados naturalmente; e confirmado pela reprodução experimental da enfermidade.

Alguns fatores foram, aparentemente, importantes para a ocorrência da intoxicação: a utilização da roçadeira (“trilho”) para o controle de plantas invasoras; a queima ou desmatamento do campo; o transporte de animais; o manejo de animais no curral; a introdução de animais; e a superlotação de piquetes.

O “trilho”, a queimada e o desmatamento destruíram ou cortaram a vegetação favorecendo a brotação de *V. rubricaulis*. O “trilho” foi utilizado nas Fazendas 1 e 3, os piquetes da Fazenda 6 foram queimados e o piquete da Fazenda 9 foi desmatado. *V. rubricaulis* possui uma estrutura subterrânea chamada xilopódio ou rizóforo (Kissmann & Groth 1991-1992, Pott & Pott 1994), que armazena água e facilita a rebrota a partir de gemas localizadas logo acima do mesmo. Isso permite melhor adaptação da planta a solos arenosos (que não retêm água) e a períodos de baixo índice pluviométrico, bem

como favorece a rebrota após fogo ou roçada (Kissmann & Groth 1991-1992).

O manejo de gado no curral, principalmente quando se trabalha com um lote grande de animais, é um procedimento que pode levar algumas horas, às vezes até o dia todo, dependendo do serviço a ser feito. Por isso, o gado permanece esse tempo sem se alimentar e, às vezes, sem tomar água. Em vista disso, quando voltam para o campo com fome e sede tendem a ingerir plantas tóxicas que, em condições normais, não seriam consumidas. O manejo de gado no curral foi relatado nas Fazendas 2 e 4. A fome é um fator importante porque faz com que o animal ingira plantas menos palatáveis.

Com relação a intoxicação de animais transportados, alguns fatores podem estar envolvidos como fome, sede, desconhecimento da planta e outros ainda desconhecidos. Um exemplo é a intoxicação por *Lantana* spp, que ocorre principalmente em animais transportados, enquanto que animais criados e mantidos em áreas em que a planta vegeta não a ingerem, a menos que sejam submetidos a um período de muita fome (Riet-Correa & Méndez 1993). A ocorrência da intoxicação após transporte de animais foi observada na Fazenda 2.

Em alguns casos, na Fazenda 4, as mortes ocorriam após a mudança de animais de um piquete para outro, sem que fosse feito manejo do gado no curral. Nesses casos não foi possível se estabelecer uma provável causa da ingestão da planta, uma vez que os bovinos foram movimentados entre dois piquetes onde havia *V. rubricaulis* e só adoeciam no último. Este fato sugere que mesmo que não ocorra fome, sede ou manejo no curral a intoxicação pode ocorrer após a mudança de piquete.

Na Fazenda 9 o fator que favoreceu a intoxicação parecia ser a superlotação (550 animais em aprox. 120ha). A superlotação faz com que grande número de animais fique concentrado em um espaço pequeno. Isso força os animais a serem menos seletivos para se alimentarem, aumentando a probabilidade de ingestão de plantas tóxicas. Uma situação semelhante ocorre no pastoreio rotativo, que era utilizado na Fazenda 1.

A maioria dos animais (803) se intoxicou entre os meses de agosto e dezembro, após o início do período de chuvas (Quadro 1, Fig. 2a,b,c). No ano de 1999, a época de chuvas iniciou em setembro e a maioria das mortes ocorreu de setembro a novembro. Em 2000 a época de chuvas iniciou em agosto e a maior mortalidade ocorreu em agosto e novembro. Isso sugere que a maior frequência das intoxicações por *V. rubricaulis* ocorre após o início do período das chuvas, devido, provavelmente, a maior brotação da planta nessa época. Nas Fazendas 1, 4 e 6, apesar de que o período de chuvas já tivesse iniciado, o pasto estava seco e as plantas invasoras estavam verdes. Provavelmente, a ocorrência de *V. rubricaulis* verde em meio a pastagem seca favoreceu a ingestão da planta tóxica. Apesar de que a maioria dos surtos ocorreu no início da época das chuvas, dos 954 animais mortos, 151 se intoxicaram entre os meses de fevereiro e maio, época em que as chuvas são regulares e há boa disponibilidade de forragem

verde. Desses, 120 morreram na Fazenda 9, onde o desmatamento e a superlotação do piquete foram associados a ocorrência da intoxicação. Os dados pluviométricos descritos anteriormente devem ser analisados com precaução, por serem referentes à cidade de Campo Grande que fica, aproximadamente, entre 200 e 400km de distância dos municípios onde ocorreram os surtos.

Em experimentos anteriores foi determinado que a dose tóxica letal para bovinos é de 20g/kg de partes aéreas superiores (10-20cm) da planta verde fresca, em fase de formação de sementes (Tokarnia & Döbereiner 1982). Entretanto, no presente trabalho foram usadas plantas verdes e frescas, em fase de brotação, com aproximadamente 5cm de altura, e a dose tóxica letal foi reduzida para 3g/kg, o que demonstra que a planta em brotação é consideravelmente mais tóxica. É possível que doses menores que 3g/kg sejam capazes de causar a intoxicação, pois a planta foi colhida alguns dias após a ocorrência das mortes.

Os surtos espontâneos foram observados em bovinos de diferentes categorias e faixas etárias, sugerindo que não há diferenças de susceptibilidade em relação ao sexo e idade dos animais.

A intoxicação foi reproduzida experimentalmente, também, em ovinos, causando a morte com doses de 2g/kg e 5g/kg (Purisco & Lemos 1999, dados não publicados); no entanto, casos naturais da intoxicação com *V. rubricaulis* não têm sido descritos nessa espécie, apesar de ser tão susceptível quanto a bovina. A não ocorrência da intoxicação em ovinos pode ser devida a que estes não foram, aparentemente, submetidos às mesmas condições que levaram os bovinos a ingerirem a planta, ou que os ovinos não ingerem *V. rubricaulis* espontaneamente. Em surtos de intoxicação por *V. mollissima* em bovinos no Mato Grosso do Sul são relatadas mortes em ovinos, no mesmo período em que ocorrem as mortes em bovinos. No entanto, casos de intoxicação natural por *V. mollissima* em ovinos nunca foram diagnosticados. Em experimentos realizados com administração de *V. mollissima* dessecada para ovinos foi demonstrado que o quadro clínico-patológico é semelhante ao observado em bovinos (Gava et al. 1987).

Tanto os sinais clínicos neurológicos quanto os digestivos, apresentados pelos bovinos intoxicados naturalmente e experimentalmente, são decorrentes da lesão hepática, sendo semelhantes aos descritos anteriormente por outros autores nas intoxicações por *V. rubricaulis* (Tokarnia & Döbereiner 1982, Purisco et al. 1998b) e *V. mollissima* (Döbereiner et al. 1976), e por outras causas de necrose hepática incluindo *Cestrum parqui* (Riet-Correa et al. 1986), *C. corymbosum* (Gava et al. 1991), *C. intermedium* (Gava et al. 1996), *C. laevigatum* (Döbereiner et al. 1969), *Xanthium cavanillesii* (Méndez et al. 1998), *Seslea brasiliensis* (Canella et al. 1968, Chaulet et al. 1990), *Wedelia glauca* (Collazo & Riet-Correa 1996) e larvas de *Perreya flavipes* (Dutra et al. 1997, Soares et al. 2001).

O quadro clínico-patológico observado nos bovinos intoxicados naturalmente e experimentalmente é consistente com o de insuficiência hepática aguda. A insuficiência hepática ocorre quando há uma perda de 80% a 90% do parênquima do

órgão (Crawford 1994), podendo ocorrer nas hepatopatias tóxicas agudas (MacLachlan & Cullen 1995). Afecções hepáticas difusas são, normalmente, acompanhadas de manifestações neurológicas variadas e não específicas, como hiperexcitabilidade, convulsões, coma, tremores musculares, fraqueza, distúrbios mentais incluindo embotamento, marcha forçada, abatimento, dificuldade de responder a sinais e, em alguns casos, mania (Kelly 1993, Radostits et al. 2000). Observam-se, também, tristeza, alienação ao ambiente e movimentos compulsivos e desorientados (Kelly 1993). A alteração histológica no sistema nervoso central, decorrente de lesão hepática grave e difusa que leva à hiperamonemia, é conhecida como degeneração esponjosa ou *status spongiosus*. Esta lesão é caracterizada pela vacuolização da substância branca, determinada pelo edema das bainhas de mielina (Hooper 1975). No presente relato foram observados sinais neurológicos típicos de disfunção hepática nos animais intoxicados. No entanto, não foram observadas alterações microscópicas no sistema nervoso central, apesar da gravidade das lesões encontradas no fígado. Os distúrbios neuromusculares apresentados pelos bovinos poderiam ser devidos a hipoglicemia. A hipoglicemia é um dos efeitos primários da lesão hepática aguda, e a redução nos níveis sanguíneos de glicose pode ser responsável pelos sinais de encefalopatia hepática em casos em que não se verifica hiperamonemia (Radostits et al. 2000).

As principais lesões de necropsia nos casos naturais e experimentais foram observadas no fígado de todos os bovinos examinados, o que está de acordo com o descrito por Döbereiner et al. (1976). Nos casos observados nesse estudo as lesões hepáticas não eram uniformes em todo o órgão e nem entre os animais. Segundo Döbereiner et al. (1976), nas intoxicações por *C. laevigatum* e *S. brasiliensis* as lesões hepáticas são mais uniformes, enquanto que na intoxicação por *V. mollissima* e *V. rubricaulis* há variação na lesão nas diversas partes do órgão. Em relatos anteriores foi observada coloração mais amarelada do bordo esquerdo do lobo hepático esquerdo, sendo que o restante do órgão apresenta coloração vermelho-amarelada ou vermelho-escura (Döbereiner et al. 1976, Tokarnia & Döbereiner 1982, Gava et al. 1987). Outras causas de hepatotoxicidade incluindo as intoxicações por *C. corymbosum* (Gava et al. 1991), *C. intermedium* (Gava et al. 1996), *C. laevigatum* (Döbereiner et al. 1969), *Xanthium cavanillesii* (Méndez et al. 1998), *Seslea brasiliensis* (Canella et al. 1968, Chaulet et al. 1990) e *Wedelia glauca* (Collazo & Riet-Correa 1996) produzem lesões hepáticas uniformes constando-se o aspecto de noz-moscada, ou coloração avermelhada difusa. Via de regra, naqueles casos mais agudos, de 12 a 24 horas, a necrose é difusa afetando os hepatócitos das regiões centrolobular, periportal e intermediária que, macroscopicamente, deixa o fígado com coloração vermelho-escura difusa. Nos casos de mais de 24 horas a necrose afeta principalmente a região centrolobular que macroscopicamente confere ao órgão aspecto de noz-moscada (Méndez & Riet-Correa 2000). Os princípios ativos de *C. parqui*, *Xanthium* spp e *W. glauca* são compostos do grupo dos atractilósídeos (Hatch et al. 1982, Schteingart & Pomilio 1984, Oelrichs et al.

1994). A observação das diferenças produzidas por esse grupo de plantas com a intoxicação por *V. rubricaulis* sugere que a toxicidade desta última seja causada por outro tipo de substância.

Outro fator que pode determinar os quadros de lesão hepática é a distribuição das enzimas nos hepatócitos. Os hepatócitos da região centrolobular são mais sensíveis à injúria necrotizante porque estão mais distantes do espaço porta, que é a origem do sangue mais oxigenado e dos nutrientes essenciais (Kelly 1993). Esses hepatócitos contêm maior concentração de oxidases de função mista microsomal (MMFO), que são capazes de transformar certos componentes exógenos em metabólitos reativos, que podem ser suficientemente tóxicos para lesar as células que os produzem (Kelly 1993). Essas enzimas ocorrem em maior concentração no centro do lóbulo e em concentrações decrescentes até a periferia. Isso explica porque a necrose de coagulação tem localização centrolobular (MacLachlan & Cullen 1995). Algumas plantas e drogas acentuam e outras diminuem a concentração das MMFO. Períodos prolongados de fome reduzem a atividade enzimática porque catabolizam essas enzimas. Animais bem alimentados que passam por jejum tem a atividade enzimática aumentada. Caso haja ingestão de pequenas doses, antes da dose letal, a intoxicação pode ser prevenida. Isso ocorre porque às MMFO ficariam indisponíveis para metabolizar a dose letal. Quando há grande concentração das enzimas, como na região centrolobular, o tóxico é degradado rapidamente a metabólitos não tóxicos e não se acumulam intermediários para danificar a célula. Os hepatócitos periportais não são afetados porque não tem enzimas suficientes para a produção de metabólitos intermediários. Quando há estimulação da atividade enzimática há enzimas suficientes nos hepatócitos das regiões centrolobular e mediozonal para a desintoxicação causando, então, necrose periportal. Quando a atividade enzimática é suprimida, os hepatócitos centrolobulares são os únicos que mantêm atividade enzimática capaz de produzir concentrações letais de metabólitos intermediários, causando necrose centrolobular (Kelly 1993). É provável que algumas das variações nas concentrações de MMFO hepáticas causadas por alterações na alimentação ou manejo tenham influenciado na ocorrência e gravidade da intoxicação por *V. rubricaulis*.

As lesões renais, tanto nos casos de intoxicação espontânea quanto experimental, foram necrose de coagulação das células epiteliais de alguns túbulos e presença de cilindros hialinos na luz de alguns túbulos. Lesões semelhantes foram descritas na intoxicação por *V. rubricaulis* (Tokarnia & Döbereiner 1982) e sobretudo na intoxicação de evolução subaguda experimental em bovinos com *V. mollissima* (Gava et al. 1987). Tokarnia & Döbereiner (1982) descrevem esteatose de células epiteliais dos túbulos uriníferos, o que não foi observado nos rins dos animais do presente estudo que foram negativos para gordura pelo Sudan III.

As lesões hemorrágicas observadas em diversos tecidos e órgãos constituem, provavelmente, a diátese hemorrágica. Na necrose hepática aguda um grande volume sanguíneo é colocado em contato com extensa área de parênquima e

endotélio sinusoidal lesado. Isso dispara a cascata de coagulação e induz fibrinólise compensatória. Como uma boa parte dos fatores de coagulação é sintetizada pelo fígado, o resultado é um rápido consumo desses fatores manifestado por hemorragias em diversos tecidos (Kelly 1993).

Fezes ressecadas com muco e estrias de sangue, presentes nos animais intoxicados naturalmente por *V. rubricaulis*, são descritas em animais intoxicados pelas outras plantas e larvas hepatotóxicas citadas anteriormente. Acredita-se que a ausência parcial ou completa dos sais biliares e de sua ação laxativa na luz do tubo digestivo, associada aos efeitos de maior tensão sobre a cápsula devido ao aumento de volume do fígado provoquem alterações na motilidade do trato gastrointestinal (Radostits et al. 2000).

O principal diagnóstico diferencial da intoxicação por *V. rubricaulis* é com a intoxicação por *V. mollissima*, já que o quadro clínico-patológico é semelhante e ambas ocorrem no Estado de Mato Grosso do Sul, porém em habitats diferentes: *V. mollissima* vegeta em áreas secas e *V. rubricaulis* em áreas sujeitas a inundação (Tokarnia et al. 2000). *Cestrum laevigatum* não ocorre nas mesmas áreas que *V. rubricaulis*, apesar de ser encontrado no mesmo Estado. É encontrado principalmente nos municípios de Ivinhema e Caarapó vegetando em áreas secas (Purisco et al. 1998a). Segundo Gava et al. (1996) as lesões histológicas provocadas pela ingestão de *C. laevigatum* são menos severas que aquelas observadas nas intoxicações por *V. rubricaulis* e *V. mollissima*. Deve-se fazer o diagnóstico diferencial com as outras causas de necrose hepática citadas anteriormente, cujas intoxicações não foram diagnosticadas, até o momento, no Estado do Mato Grosso do Sul. Um fator muito importante a ser considerado no diagnóstico diferencial, além da presença da planta, é a distribuição e o tipo de lesão presente no fígado de animais intoxicados por *V. rubricaulis*, que foi discutido anteriormente.

Em virtude das evidências de que alguns fatores foram importantes para a ocorrência da intoxicação sugere-se que para o controle e a profilaxia da enfermidade deve-se ter alguns cuidados no manejo da fazenda e dos bovinos: não colocar animais em campos com presença de *V. rubricaulis* e pastagem seca, ou que tenham sido roçados, queimados ou desmatados recentemente; evitar que os animais passem por situações de fome e sede, como quando mantidos em curral por longos períodos, ou colocados em áreas que não comportam o número de animais; e, evitar colocar animais recentemente transportados em áreas com *V. rubricaulis*. Desde a ocorrência do último surto de intoxicação natural com *V. rubricaulis* não foram notificados novos casos. Em entrevistas recentes com os médicos veterinários que trabalham nas Fazendas 4 e 6, fomos informados que a ocorrência da intoxicação tem sido controlada com manejo. Na Fazenda 4 a lotação nos piquetes que tiveram problemas de mortalidade foi reduzida em aproximadamente 20%. O gado passa de um piquete para outro devagar, com a menor movimentação possível; não são colocados animais em piquetes que estejam com a pastagem seca ou em pouca quantidade ou é colocada uma lotação menor; e quando encontrados, os pés de *V. rubricaulis* são arrancados manualmente. Na Fazenda 6 não

se fazem queimadas, na época de brotação da planta não são colocados animais naqueles piquetes que tiveram problemas de mortalidade e os animais somente vão para esses piquetes quando há boa disponibilidade de forragem verde.

REFERÊNCIAS

- Canella F.C.C., Tokarnia C.H. & Döbereiner J. 1968. Intoxicação por *Sessea brasiliensis* Toledo em bovinos. Pesq. Agropec. Bras. 3: 333-340.
- Chaulet J.H.F., Peixoto P.V. & Tokarnia C.H. 1990. Intoxicação experimental por *Sessea brasiliensis* em bovinos e caprinos. Pesq. Vet. Bras. 10 (3/4): 71-84.
- Crawford J.M. 1994. The liver and biliary tract, p. 831-896. In: Cotran R.S., Kumar V. & Robbins S.L. (ed.) Robbins Pathologic Basis of Disease. 5th ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia.
- Collazo L. & Riet-Correa F. 1996. Experimental intoxication of sheep and cattle with *Wedelia glauca*. Vet. Human Toxicol. 38 (3): 200-203.
- Döbereiner J. & Tokarnia C.H. 1984. Intoxicação Experimental por *Vernonia nudiflora* (Compositae) em bovinos e ovinos. Pesq. Vet. Bras. 4 (1): 5-10.
- Döbereiner J., Tokarnia C.H. & Canella C.F.C. 1969. Intoxicação por *Cestrum laevigatum* Schlecht., a causa de mortandades em bovinos no Estado do Rio de Janeiro. Pesq. Agropec. Bras. 4: 165-193.
- Döbereiner J., Tokarnia C.H. & Purisco E. 1976. *Vernonia mollissima*, planta tóxica responsável por mortandades de bovinos no sul de Mato Grosso. Pesq. Agropec. Bras., Sér. Vet. 11: 49-58.
- Gava A., Peixoto P.V. & Tokarnia C.H. 1987. Intoxicação Experimental por *Vernonia mollissima* (Compositae) em ovinos e bovinos. Pesq. Vet. Bras. 7 (2): 33-41.
- Gava A., Stolf L., Pilati C., Neves D.S. & Viganó L. 1991. Intoxicação por *Cestrum corymbosum* var. *hirsutum* (Solanaceae) em bovinos no Estado de Santa Catarina. Pesq. Vet. Bras. 11(3/4): 71-74.
- Gava A., Stolf C., Varaschin M.S., Neves D.S., Tigre A.P. & Lesmann F. 1996. Intoxicação por *Cestrum intermedium* (Solanaceae) em bovinos. Pesq. Vet. Bras. 16 (4): 117-120.
- Hatch R.C., Jain A.V. & Weiss R. 1982. Toxicologic study of carboxyatractyloside (active principle in Cocklebur-*Xanthium strumarium*) in rats treated with enzyme inducers and inhibitors and glutathione precursor and depletor. Am. J. Res. 43: 111-116.
- Hooper P.T. 1975. Spongy degeneration in the central nervous system of domestic animals. Part III. Occurrence and pathogenesis – hepatocerebral disease caused by hyperammonaemia. Acta Neuropath. (Berl.) 31: 343-351.
- Kelly W.R. 1993. The liver and biliary system, p. 319-406. In: Jubb K.V.F., Kennedy P.C. & Palmer N. (ed.) Pathology of Domestic Animals. Vol. 2. 4^a ed. Academic Press, San Diego.
- Kissmann K.G. & Groth D. 1991-1992. Plantas Infestantes e Nocivas. Tomo II. BASF Brasileira S.A., São Paulo.
- Maclachlan N.J. & Cullen J.M. 1995. Liver, biliary system, and and exocrine pancreas, p. 81-115. In: Carlton, W.W. & McGavin, M.D. (ed.) Thomson's Special Pathology. 2nd ed. Mosby, St. Louis.
- Méndez M.C. & Riet-Correa F. 2000. Plantas Tóxicas e Micotoxícoses. Laboratório Regional de Diagnóstico, Faculdade de Veterinária, UFPel. Editora e Gráfica Universitária, Pelotas. 112p.
- Méndez M.C., Santos R.C. & Riet-Correa F. 1998. Intoxication by *Xanthium cavanillesii* in cattle and sheep in southern Brazil. Vet. Human Toxicol. 40 (3): 144-147.
- Oelrichs P.B., Pearce C.M., Kudo K. & Kelly W.R. 1994. The isolation, structure, elucidation and toxicity of the kaurene glycosides parquin and carboxiparquin in *Cestrum parqui*, p.251-256. In: Colegate S.M. & Dorling P.R. (ed.) Plants Associated Toxins. CAB International, Wallingford, UK.
- Pott A. & Pott, V.J. 1994. Plantas do Pantanal. Embrapa Pantanal, Corumbá, MS. Embrapa-SPI. 320 p.
- Purisco E., Lemos R.A.A. & Salvador S.C. 1998. Intoxicação por *Cestrum laevigatum*, p.319-321. In: Lemos R.A.A. (ed.) Principais Enfermidades de Bovinos de Corte do Mato Grosso do Sul. Reconhecimento e Diagnóstico. Depto Med. Vet., Núcleo Ciênc. Veterinárias, UFMS, Campo Grande, MS.
- Purisco E., Lemos R.A.A. & Salvador S.C. 1998b. Intoxicação por *Vernonia* sp, p. 316-318. In: Lemos R.A.A. (ed.) Principais Enfermidades de Bovinos de Corte do Mato Grosso do Sul. Reconhecimento e Diagnóstico. Depto Med. Vet., Núcleo Ciênc. Veterinárias, UFMS, Campo Grande, MS.
- Radostits O.M., Gay C.C., Blood D.C. & Hinchcliff K.W. 2000. Veterinary Medicine. 9thed. W.B.Saunders, London. 1877 p.
- Riet-Correa F., Méndez M.C., Schild A.L. & Pinheiro M.E. 1986. Intoxicação por *Cestrum parqui* em bovinos no Rio Grande do Sul. Pesq. Vet. Bras. 6: 111-115.
- Riet-Correa F. & Méndez M.C. 1993. Introdução ao estudo das plantas tóxicas, p. 1-20. In: Riet-Correa F., Méndez M.C. & Schild A.L. (ed.) Intoxicações por Plantas e Micotoxícoses em Animais Domésticos. Editorial Agropecuária Hemisfério Sur, Pelotas, Rio Grande do Sul.
- Schteingart C.D. & Pomilio A.B. 1984. Atractylodide, toxic compound from *Wedelia glauca*. J. Nat. Prod. 47: 1046-1047.
- Soares M.P., Riet-Correa F., Smith D.R., Soares M.P., Méndez M.C. & Brandolt A.L. 2001. Experimental intoxication by larvae of *Perreyia flavipes* Know, 1899 (Hymenoptera: Pergidae) in pigs and some aspects on its biology. Toxicon 39:669-678.
- Stolf L., Gava A. & Tokarnia C.H. 1987. Intoxicação experimental por *Vernonia mollissima* (Compositae) em caprinos. Pesq. Vet. Bras. 7(3):67-77.
- Tokarnia C.H. & Döbereiner J. 1982. Intoxicação de bovinos por *Vernonia rubricaulis* (Compositae) em Mato Grosso. Pesq. Vet. Bras. 2(4):143-147.
- Tokarnia C.H. & Döbereiner J. 1983. Intoxicação experimental por *Vernonia squarrosa* (Compositae) em ovinos e bovinos. Pesq. Vet. Bras. 3(2):45-52.
- Tokarnia C.H., Döbereiner J., Amorim P.R., Gava A. & Consorte L.B. 1986. Intoxicação experimental por *Vernonia mollissima* (Compositae) em coelhos. Pesq. Vet. Bras. 6(1):5-10.
- Tokarnia C.H., Döbereiner J. & Peixoto P.V. 2000. Plantas Tóxicas do Brasil. Editora Helianthus, Rio de Janeiro. 310p.