

Novos aspectos sobre a intoxicação por *Trema micrantha* (Cannabaceae) em equídeos¹

Saulo Petinatti Pavarini^{2*}, Marcele Bettim Bandinelli², Daniele Mariath Bassuino², Gabriel Laizola Frainer Correa², Paulo Mota Bandarra², David Driemeier², Raquel Von Hohendorff³ e Maria do Carmo Both³

ABSTRACT.- Pavarini S.P., Bandinelli M.B., Bassuino D.M., Correa G.L.F., Bandarra P.M., Driemeier D., Hohendorff R.V. & Both M.C. 2013. [New aspects of *Trema micrantha* (Cannabaceae) poisoning in equids.] Novos aspectos sobre a intoxicação por *Trema micrantha* (Cannabaceae) em equídeos. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 33(11):1339-1344. Setor de Patologia Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Bento Gonçalves 9090, Porto Alegre, RS 91540-000, Brazil. E-mail: sauloppvet@yahoo.com.br

Trema micrantha is a tree widely distributed in Brazil. This paper describes new epidemiological and pathological aspects of this plant poisoning in equids. Two adult horses, Criollo breed and two donkeys from different locations were naturally poisoned by *Trema micrantha* after consuming large amounts of the plant which was available to them due to pruning. Also an adult horse from another ranch, which was undergoing dietary restriction, was poisoned after consuming the lower parts of a large number of young *T. micrantha* trees. Clinically, in all cases, the disease was characterized by neurological symptoms that started 3 to 4 days after consumption of the plant, with a clinical course that varied 2 to 4 days (abbreviated by euthanasia). The main gross findings were in the liver, which had slightly increased lobular pattern evident, and in the central nervous system (CNS) with multiple yellowish areas, foci of malacia and hemorrhage, especially in the brainstem and cerebellum. Histologically, there was acute liver necrosis with marked edema of the CNS with fibrinoid vessel wall degeneration, hemorrhage and thrombosis as well as neutrophil infiltration. Other changes in the brain were Alzheimer type II astrocytes in the gray matter, accumulation of Gitter cells and Wallerian degeneration near to vascular lesion foci.

INDEX TERMS: Poisonous plants, *Trema micrantha*, Cannabaceae, plant poisoning, equids, hepatic necrosis, malacia.

RESUMO.- *Trema micrantha* é uma planta arbórea distribuída amplamente no Brasil. Descrevem-se nesse trabalho novos aspectos epidemiológicos e patológicos relacionados com a intoxicação por essa planta em equídeos. Dois equinos adultos da raça Crioula e dois asininos, de localidades distintas, foram intoxicados naturalmente por *Trema micrantha*, após consumirem grande quantidade da planta que ficou disponível a eles após uma poda. Além disso, um

cavalo adulto, de outra propriedade, que estava passando por restrição alimentar, se intoxicou após consumir as partes baixas de um grande número de árvores jovens de *T. micrantha*. Clinicamente, em todos os equídeos a doença se caracterizou por alterações neurológicas, que apareceram três a quatro dias após o consumo da planta, com curso clínico de dois a quatro dias (abreviadas por eutanásia). Os principais achados de necropsia foram observados no fígado, que estavam levemente aumentados e com padrão lobular evidente e no sistema nervoso central (SNC), com múltiplas áreas amareladas, focos de malacia e hemorragia, principalmente, no tronco cerebral e cerebelo. Histologicamente, havia necrose hepática aguda, edema acentuado no SNC com degeneração fibrinoide da parede de vasos associada a hemorragia e trombose e, frequentemente, com infiltrado de neutrófilos. Outras alterações observadas nos

¹ Recebido em 23 de outubro de 2013.

Aceito para publicação em 14 de novembro de 2013.

² Departamento de Patologia Clínica Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Av. Bento Gonçalves 9090, Porto Alegre, RS 91540-000, Brasil. *Autor para correspondência: sauloppvet@yahoo.com.br

³ Hospital Veterinário, Parque Zoológico da Fundação Zoobotânica do Rio Grande do Sul, BR-116, Sapucaia do Sul, RS 93212-220, Brasil.

encéfalos foram: grande quantidade de astrócitos de Alzheimer tipo II na substância cinzenta, acúmulos de células Gitter e degeneração Walleriana próxima a focos de lesões vasculares.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Plantas tóxicas, *Trema micrantha*, Cannabaceae, intoxicação por plantas, equídeos, necrose hepática, malacia.

INTRODUÇÃO

A planta *Trema micrantha* (fam. Cannabaceae) é uma espécie arbórea de crescimento rápido, conhecida popularmente como Grandiúva, Pau-pólvora ou Periquiteira. Ela ocorre no continente Americano, e está amplamente distribuída no Brasil, onde é encontrada como vegetação secundária ou em formações florestais (Lorenzi 2008). Intoxicações naturais por essa planta foram descritas na região Sul do Brasil, em três surtos documentados em caprinos, (Traverso et al. 2003, 2005; Gava et al. 2010) um surto em pôneis (Bandarra et al. 2010) e uma descrição em ovinos (Wouters et al. 2013). Nessas espécies, bem como em bovinos (Traverso et al. 2004) e coelhos (Traverso & Driemeier 2000), nos quais a intoxicação experimental já foi realizada o quadro clínico-patológico observado é de insuficiência hepática aguda. Além da lesão hepática, ovinos que receberam sub-doses sucessivas da planta desenvolveram graves lesões pulmonares (Wouters et al. 2013). Esse trabalho tem por objetivo relatar casos de intoxicação por *Trema micrantha* em equídeos, salientando novos aspectos epidemiológicos e patológicos.

MATERIAL E MÉTODOS

Dados epidemiológicos e sinais clínicos dos equídeos foram obtidos junto aos proprietários, veterinários clínicos e através de exames realizados nos animais em visitas aos estabelecimentos. Foram necropsiados dois cavalos (Equídeo 1 e 2) da raça Crioula na Propriedade 1, localizada na zona rural de Porto Alegre/RS, e dois jegues - *Equus africanus asinus* (Equídeo 3 e 4) em um parque zoológico na cidade de Sapucaia do Sul/RS (Propriedade 2). Além disso, analisou-se o encéfalo de um equino (Equídeo 5) sem raça definida da Propriedade 3, situada em Viamão/RS. Amostras teciduais foram coletadas e fixadas em solução de formalina tampoadada 10%, processadas rotineiramente para histologia e os cortes dos tecidos foram corados pela técnica de hematoxilina e eosina (HE). Fragmentos de sistema nervoso central foram corados pela técnica histoquímica de ácido periódico de Schiff (PAS) e Brown-Hopps modificada (Gram). Fragmentos de SNC resfriados foram submetidos ao exame de imunofluorescência direta para vírus da Raiva, com exceção do Equídeo 3.

RESULTADOS

Na Propriedade 1, em dezembro de 2009, dois cavalos da raça Crioula (Equídeo 1, macho, 16 anos; Equídeo 2, fêmea, 10 anos), que tinham acesso a uma pequena área com campo nativo (0,5 hectares) apresentaram, simultaneamente, sinais clínicos neurológicos quatro dias após a poda de uma grande árvore de *Trema micrantha* no recinto onde ficavam (Fig.1). Segundo o proprietário os animais recebiam ração comercial e feno de alfafa duas vezes ao dia, contudo consumiram avidamente a planta durante dois dias consecuti-

vos, e no dia anterior ao início dos sinais neurológicos eles apresentaram anorexia. O Equídeo 1, foi encontrado em decúbito esternal, com tremores musculares leves, respiração abdominal e frequência respiratória aumentada. Nos dois



Fig.1. Árvore de *Trema micrantha* podada e com sinais de consumo na Propriedade 1. Dessa forma os animais tem acesso a grande quantidade da planta.



Fig.2. Varias árvores jovens de *Trema micrantha* (aprox.. 5m de altura) com sinais de consumo da parte baixa (Propriedade 3).



Fig.3. Cavallo intoxicado por *Trema micrantha* em decúbito lateral e com movimentos de pedalagem (Equídeo 1).

primeiros dias, o animal tentava se levantar e conseguia se alimentar, mas após esse período, apresentou disfagia, decúbito lateral permanente e movimentos de pedalagem (Fig.3). O Equídeo 2 manteve-se em estação com sialorreia intensa, relutava em se movimentar, mantinha os membros pélvicos afastados com troca de apoio constante e pressionava a cabeça contra a parede da baía. Realizou-se tratamento de suporte, a base de hidratação e glicose parenteral nos dois animais. Após quatro dias não houve melhora clínica e o proprietário optou pela eutanásia.

No zoológico (Propriedade 2), no mês de maio de 2013, uma grande árvore de *Trema micrantha*, que ficava ao lado de um piquete onde estavam alojados dois asininos, filha (um ano de idade) e mãe (cerca de oito anos de idade) (Equídeos 3 e 4, respectivamente), foi cortada e os galhos ficaram a disposição dos animais que consumiram as folhas e roeram o tronco e galhos. Três dias após o corte da árvore,



Fig.4. Asinino intoxicado por *Trema micrantha* com tremores e se escorando na cerca (Equídeo 4).

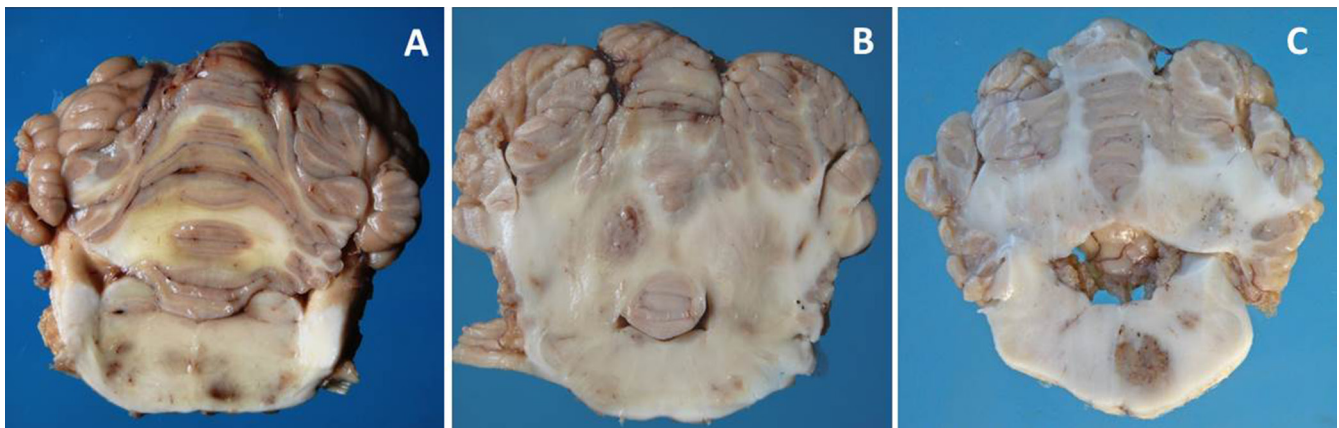


Fig.5. Cerebelo e tronco encefálico de equídeos intoxicados por *Trema micrantha*. (A) Áreas amarelas multifocais na substância branca do vermis cerebelar além de hemorragia multifocal no tronco encefálico (Equídeo 1). (B) Área focal acinzentada amolecida na substância branca cerebelar (Equídeo 2). (C) Área focal arredondada, acinzentada de consistência amolecida no tronco cerebral, além de lesões similares, puntiformes na substância branca cerebelar (Equídeo 4).

o Equídeo 3 (filha) foi encontrada com dificuldade de locomoção - andar cambaleante e escorando-se nas cercas. No outro dia, o quadro evoluiu e o animal apresentou apatia

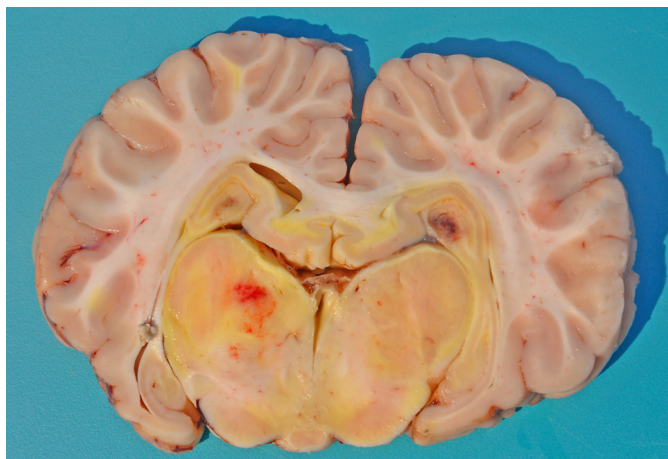


Fig.6. Encéfalo do Equídeo 5 intoxicado por *Trema micrantha*. Amarelamento acentuado e difuso no tálamo e hipocampo e multifocal no córtex temporal e parietal, além de hemorragia focal no tálamo e área arredondada escura e amolecida no hipocampo.

severa, decúbito lateral, anorexia e morreu no dia seguinte. Nesse mesmo dia, no final da tarde, a mãe (Equídeo 4) apresentou alteração comportamental, ataxia severa e perda de equilíbrio, sinais esses semelhantes com os já descritos no Equídeo 2. No dia seguinte, a condição clínica piorou, para permanecer em estação mantinha-se apoiada nas cercas e apresentava tremores musculares (Fig.4). Na manhã do outro dia foi encontrada em decúbito lateral, hipotérmica e foi eutanasiada pela veterinária responsável pelo zoológico.

A Propriedade 3, possuía quatro equinos adultos, sem raça definida, que ficavam alojados em um piquete de 1,5 hectares, com acesso a uma pequena área de mata e com escassez de forragem (não recebiam ração, nem suplementação alimentar). No mês de junho de 2013, um cavalo macho, de seis anos (Equídeo 5) foi introduzido na propriedade. Segundo o proprietário, durante o primeiro mês do cavalo na propriedade a única alteração observada foi emagrecimento. Esse animal, um mês após a chegada na propriedade, foi encontrado em decúbito lateral, incapaz de se levantar. Foi solicitado atendimento clínico veterinário, que constatou além das alterações neurológicas, hipotermia e motilidade intestinal diminuída. Realizou-se tratamento de suporte com hidratação parenteral e anti-inflamatório es-

teroidal sem melhora clínica. O animal foi eutanasiado e a cabeça remetida ao Setor de Patologia, UFRGS, para análise. Três dias após a entrega do material ao laboratório, visitou-se a propriedade e, no piquete, em que os equinos estavam, havia um grande número de árvores novas de *Trema*

micrantha (2,5 a 5 metros de altura) com sinais de consumo na parte inferior (Fig.2).

Os achados de necropsias observados nos cinco equídeos foram: hematomas na face, principalmente, em região temporal e em torno dos olhos (Equídeos 2 e 5), fígado le-

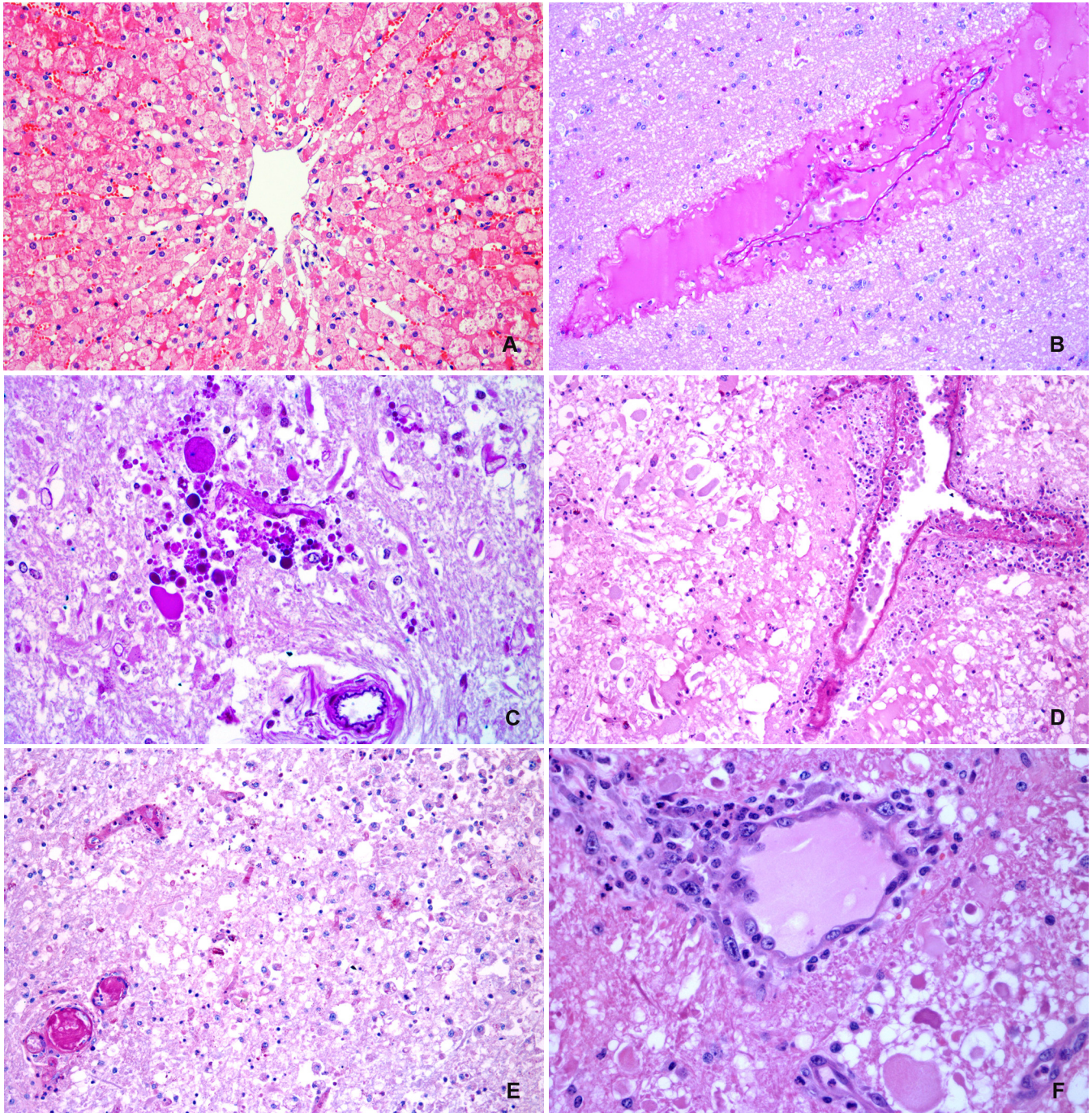


Fig.7. Achados histológicos em equídeos intoxicados por *Trema micrantha*. (A) Fígado. Necrose centrolobular e individual de hepatócitos, além de tumefação hepatocelular acentuada. HE, obj.20x. (B) Encéfalo. Intenso edema perivascular com ocasionais macrófagos com citoplasma espumoso. PAS, obj.20x. (C) Encéfalo. Discreta degeneração fibrinoide vascular com extravasamento de glóbulos eosinofílicos, evidenciados pela coloração de PAS, obj.40x. (D) Encéfalo. Degeneração fibrinoide acentuada da parede de vaso com infiltrado de neutrófilos além de edema e hemorragia perivascular e degeneração Walleriana na substância branca. PAS, obj.20x. (E) Encéfalo. Degeneração fibrinoide vascular com trombose e múltiplas células de Gitter no neurópilo adjacente. PAS, obj.20x. (F) Encéfalo. Infiltrado perivascular neutrofilico com ocasionais linfócitos e tumefação nuclear de células endoteliais. Observa-se ainda esferoide axonais na substância branca adjacente. HE, obj.40x.

vemente aumentado com padrão lobular moderadamente evidente (Equídeos 1 a 4), discreto achatamento das circunvoluções telencefálicas (Equídeos 1, 2 e 5), áreas amareladas discretas em substância branca do cerebelo e do tronco encefálico, com focos de hemorragia puntiformes (Equídeos 1 e 2) (Fig.5A), amarelamento acentuado em tronco, cerebelo, mesencéfalo, diencéfalo (forma difusa) e córtex occipital, temporal e parietal (forma multifocal) associado a múltiplas hemorragias com até 3cm de diâmetro (Equídeo 5) (Fig.6), áreas acinzentadas amolecidas com hemorragia puntiformes de 0,2-1,0cm dispersas na substância branca cerebelar (Fig.5B), medula oblonga, ponte, pedúnculos cerebelares, tálamo, cápsula interna e córtex frontal telencefálico (Equídeo 2), lesão circular de 1,1cm, acinzentada de consistência amolecida no tronco cerebral, além de lesões similares, puntiformes na substância branca cerebelar (Equídeo 4) (Fig.5C) e áreas acinzentadas entremeados por áreas vermelhas com amolecimento do parênquima, no tronco cerebral, hipocampo, córtex temporal e tálamo (Equídeo 5).

As alterações histológicas nos equídeos necropsiados eram de: necrose hepática centrolobular difusa moderada (Equídeos 3 e 4) e discreta (Equídeos 1 e 2) associada a hemorragia e discreto infiltrado de neutrófilos e linfócitos; tumefação hepatocelular em região médio zonal e periportal, com corpos apoptóticos intracitoplasmáticos em hepatócitos, além de necrose individual aleatória (Equídeos 1 a 4) (Fig.7A); grande quantidade de astrócitos de Alzheimer tipo II em substância cinzenta do córtex telencefálico, caracterizados por núcleos tumefeitos, cromatina dispersa para periferia, frequentemente, formado grupos de duas ou mais células (Equídeos 1 a 5) e edema perivascular acentuado (Fig.7B) com extravasamento de glóbulos hialinos PAS positivo (Equídeos 1 a 5) (Fig.7C); hemorragia perivascular multifocal de intensidade variada (Equídeos 1, 2, 4 e 5), degeneração fibrinoide multifocal da parede de vasos com trombose e infiltrado de neutrófilos (Fig.7D) que se espalhava ao neurópilo adjacente (ausência de bactérias na coloração Gram) (Equídeos 2, 4 e 5); acúmulos de células de Gitter, próximo a vasos lesionados (Fig.7E) e, ainda, degeneração Walleriana e múltiplos esferoides axonais (Equídeo 2, 4 e 5); infiltrado perivascular de neutrófilos e ocasionais linfócitos e núcleos de células endoteliais tumefeitos (Equídeos 2, 4 e 5) (Fig.7F). Todos os equídeos testados foram negativos na imunofluorescência direta para o vírus da raiva.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

O diagnóstico de intoxicação por *Trema micrantha* nos equídeos desse estudo foi baseado nos achados epidemiológicos, sinais clínicos e alterações patológicas, associados à observação ou sinais claros de consumo da planta pelos animais. As folhas da *T. micrantha* são consideradas palatáveis para os herbívoros, entretanto por se tratar de uma planta arbórea, normalmente, para que os animais tenham acesso a quantidades tóxicas suficientes de folhas, as árvores precisam ser derrubadas (podas ou ventos) ou fornecidas de forma proposital aos animais (Traverso et al. 2003, 2005, Bandarra et al. 2010, Gava et al. 2010). Tanto

na Propriedade 1, quanto no zoológico, uma grande árvore de *T. micrantha* foi cortada e os equídeos que tiveram livre acesso, ingeriram grandes quantidades da planta, o que acarretou a morte de todos. Já na propriedade 3, apenas a parte baixa de árvores de *T. micrantha* foi consumida e somente um animal morreu. Essa forma de intoxicação, até então, não tinha sido relacionada com *T. micrantha*, e possivelmente ocorreu nessa propriedade pelo fato da escassez de alimento que os cavalos estavam submetidos aliado ao grande número de árvores jovens de *T. micrantha* disponíveis aos animais. Somente um equino morreu na Propriedade 3, e foi justamente o animal que havia sido introduzido na propriedade há cerca de um mês. Em experimento realizado com pôneis, animais que receberam sub-doses sucessivas de *T. micrantha* acabaram adquirindo resistência (Bandarra et al. 2011). Essa característica é observada em diferentes intoxicações e pode ser explicada por metabolização do princípio ativo pela microbiota do trato digestório, ou por detoxificação hepática (Cullen & Brown 2012). Raymundo et al. 2012 observaram em ovinos intoxicados com *Perreya flavipes*, que animais que recebiam sub-doses sucessivas, adquiriam resistência, e esses demonstravam no exame ultraestrutural do fígado proliferação do retículo endoplasmático liso de hepatócitos, o que pode ser associado a um aumento na capacidade de metabolizar toxinas e, conseqüentemente, levar à tolerância do mesmo. Fato que poderia explicar porque somente o equino que não era originário da propriedade morreu nessa propriedade.

A intoxicação por *Trema micrantha* em equídeos, até então, só havia sido descrita em pôneis, que apresentaram um quadro clínico patológico de encefalopatia hepática, tanto de forma natural como experimental (Bandarra et al. 2010, 2011). Nesse trabalho ficou documentada a doença em cavalos (raça Crioula e sem raça defina) e em asininos. Esses animais apresentaram lesões hepáticas e cerebrais similares às observadas nos pôneis intoxicados por *T. micrantha*, lesões estas que são tidas como características de encefalopatia hepáticas, como edema perivascular e múltiplos astrócitos de Alzheimer tipo II em substância cinzenta (Bandarra et al. 2010, 2011, Oliveira-Filho et al. 2013). Todavia, ficaram evidenciadas lesões encefálicas distintas aos dos pôneis, como malacia associada à intensa degeneração fibrinoide de vasos com infiltrado neutrofilico e trombose. A formação de malacia nesses casos foi atribuída à lesão isquêmica, já que ela era observada em áreas onde havia vasos lesionados e obstruídos por trombos, que se formaram devido a degeneração fibrinoide da parede do vaso. Esse tipo de alteração encefálica não é descrita em casos de encefalopatia hepática, e, possivelmente, nesses casos não estão associadas à insuficiência hepática. A causa dessas lesões, possivelmente, decorra da ação de um metabólito intermediário formado após o consumo da planta, que ocorreria somente nessas espécies. Dessa forma poderia se justificar o fato de somente os cavalos e asininos intoxicados por *T. micrantha* apresentarem esse tipo lesão. Nessa mesma corrente, Wouters et al. 2013 relata alterações pulmonares graves encontradas em ovinos intoxicados por *Trema micrantha*, alteração essa não descrita em outras espécies (Traverso & Driemeier 2000, Traverso et al. 2002,

2003, 2004, 2005, Bandarra et al. 2010, Gava et al. 2010, Bandarra et al. 2011).

Experimentalmente a espécie equina mostrou ser mais sensível à intoxicação por *Trema micrantha* do que caprinos e bovinos (Bandarra et al. 2011). Esse trabalho reforça a importância da intoxicação de *T. micrantha* em equídeos, e apresenta novos aspectos que possam auxiliar o diagnóstico clínico e patológico desse tipo de intoxicação.

Agradecimentos. - À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo concessão de bolsas de mestrado e doutorado.

REFERÊNCIAS

- Bandarra P.M., Pavarini S.P., Raymundo D.L., Correa A.M.R., Pedroso P.M.O & Driemeier D. 2010. *Trema micrantha* toxicity in horses in Brazil. *Equine Vet. J.* 42:456-459.
- Bandarra P.M., Bezerra Júnior P.S., Oliveira L.G.S., Correa G.L.F., Cruz C.E.F. & Driemeier. 2011. Intoxicação experimental por *Trema micrantha* (Cannabaceae) em equinos. *Pesq. Vet. Bras.* 31:991-996.
- Cullen J.M. & Brown D.L. 2012. Hepatobiliary system and exocrine pancreas, p.405-457. In: McGavin M.D. & Zachary J.F. (Eds), *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 5th ed. Elsevier Mosby, St Louis. 1322p.
- Raymundo D.L., Bezerra Jr P.S., Bandarra P.M., Dalto A.G.C., Soares M.P., Cruz C.E.F. & Driemeier D. 2012. *Perreyia flavipes* larvae toxicity. *Pesq. Vet. Bras.* 32:735-738.
- Gava A., Lucioi J., Furlan F.H., Leal M.B. & Traverso S.D. 2010. Intoxicação por *Trema micrantha* (Ulmaceae) em caprinos no Estado de Santa Catarina. *Pesq. Vet. Bras.* 30:191-194.
- Lorenzi H. 2008. *Árvores Brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas do Brasil*. Vol.1. 5^a ed. Instituto Plantarum de Estudos da Flora Ltda, Nova Odessa, p.90.
- Oliveira-Filho J.P., Cagnini D.Q., Badial P.R., Pessoa M.A., Del Piero F. & Borges A.S. 2013. Hepatoencephalopathy syndrome due to *Cassia occidentalis* (Leguminosae, Caesalpinioideae) seed ingestion in horses. *Equine Vet. J.* 45:240-244.
- Traverso S.D., Correa A.M.R., Schmitz M., Colodel E.M. & Driemeier D. 2004. Intoxicação experimental por *Trema micrantha* (Ulmaceae) em bovinos. *Pesq. Vet. Bras.* 24:211-216.
- Traverso S.D. & Driemeier D. 2000. Experimental *Trema micrantha* (Ulmaceae) poisoning in rabbits. *Vet. Human Toxicol.* 42:301-302.
- Traverso S.D., Correa A.M.R., Pescador C.A., Colodel E.M., Cruz C.E.F. & Driemeier D. 2002. Intoxicacao experimental por *Trema micrantha* (Ulmaceae) em caprinos. *Pesq. Vet. Bras.* 22:141-147.
- Traverso S.D., Colodel E.M., Loretto A.P., Correa A.M.R. & Driemeier D. 2003. Intoxicação natural por *Trema micrantha* em caprinos. *Ciência Rural* 33:133-136.
- Traverso S.D., Zlotowski P., Germer M., Cruz C.E.F. & Driemeier D. 2005. Spontaneous poisoning by *Trema micrantha* (Ulmaceae) in goats. *Acta Scient. Vet.* 33:207-210.
- Wouters F., Wouters A.T.B., Watanabe T.T.N., Soares M.P., Cruz C.E.F. & Driemeier D. 2013. Pneumopathy in sheep caused by *Trema micrantha* poisoning. *Vet. Pathol.* 50:307-312.