

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

**INTOXICAÇÃO POR *TREMA MICRANTHA* (ULMACEAE) EM
CAPRINOS E BOVINOS**

Sandra Davi Traverso

**Porto Alegre
2005**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

INTOXICAÇÃO POR *TREMA MICRANTHA* (ULMACEAE) EM
CAPRINOS E BOVINOS

Autora: Sandra Davi Traverso

Tese apresentada como um dos
requisitos para obtenção do grau de
Doutor em Ciências Veterinárias.

Orientador: David Driemeier

Porto Alegre
2005

A João Arthur e Carmen Traverso.

“A Criança Eterna acompanha-me sempre.
A direção do meu olhar é o seu dedo apontando.
O meu ouvido atento alegremente a todos os sons
são as cócegas que ele me faz, brincando, nas orelhas.
Ele dorme dentro da minha alma
E às vezes acorda de noite
E brinca com os meus sonhos,
Vira uns de pernas para o ar,
Põe uns em cima dos outros
E bate as palmas sozinho
Sorrindo para o meu sono.”

O guardador de rebanhos (Fernando Pessoa)

AGRADECIMENTOS

Não é nada fácil agradecer a tantas pessoas. E já vou pedindo desculpas, caso esqueça de alguém. Talvez a minha cabeça seja fraca e não me lembre de todos, mas para isso servem as fotos e o meu coração.

Entre mestrado e doutorado foram cinco anos de convivência. Vários estagiários vieram e partiram, alguns deixaram se contagiar pela patologia e agora estão aqui como pós graduandos. Muitas delas eu não tenho mais contato, mas enquanto estiveram aqui se fizeram presentes e me ajudaram e muito!!! Por isso obrigada por tudo ao Paulo Roberto, Fernanda, Franciane, Juliana, Luciane, Elisandro, Pedro, Mauro, Dejeison, Camila, Vivian, Xênia e Paulo.

Além de MUITO OBRIGADO eu tenho muita coisa a dizer aos meus colegas e amigos de pós graduação, mas não caberia tudo na folha. Ria sozinha quando lembrava daquele doutorando louco que fazia caveira no vidrinho de coleta e escrevia “aborto show.” Não contente com isso ele ainda contagiou a Carol, que além de escrever aborto show, passava dias cantarolando uma musica sobre o fato de “não ser cachorro não”, nos nossos preciosos ouvidos. Em contra partida tinha o Cláudio, que falava quase nada, mas que quando falava valia a pena estar com o ouvido atento. O Anderson nem se comenta, é por causa dele que eu carrego aquele vício horrível de perguntar “Você vem sempre aqui?” Ele tinha sempre essas cantadas de alto nível, mas depois ele se tornou professor, e continuou igual “Graças a Deus”. Bem, quanto ao André, a Priscila, a Milene, esses estiveram sempre presentes, nos experimentos e fora dos experimentos, na faculdade e fora dela, nas horas alegres e nas tristes (talvez vocês não tenham a noção do quanto me ajudaram). Depois chegou a Dani, com aquele seu jeitinho bem peculiar e alegre, que cativou a todos. Ela me ensinou que não dá para levar a vida a sério os 365 dias do ano, e eu realmente esta precisando ouvir isso. O Edson fez-se mais do que presente, me ajudou em tudo e mais um pouco, foi meu co-orientador sem toda burocracia que cabe ao cargo, e talvez por isso tenha sido tão importante, pois não era somente trabalho era também amizade.

No laboratório eu conheci a professora Rose, que sempre teve muito carinho e paciência comigo. Convive com o Roger, que muitas e muitas vezes me ajudou com os animais. Tive a sorte de trabalhar coma Marilia e a Ângela, pude aprender a rotina com ela, pude ouvir suas risadas e seus conselhos, pude chorar nos seus ombros quando precisei e hoje posso chamá-las de amigas. Obrigada!!

Foram cinco anos convivendo com o David. Ele me ensinou muita coisa. Ele ensinou que para ser patologista tem que saber e gostar de fazer necropsia, precisa ir à sala de necropsia, independente de que necropsia seja. Precisa olhar lâmina, não interessa se for aspirado tumoral de mama, ou um caso maravilhoso de necrose hepática aguda, os dois fazem parte do serviço. E precisa ler, ler muito. Ah! Que também não basta saber patologia, precisa ter força de vontade e perseverança, pois nada cai do céu e não se constrói nada da noite para o dia. O David é um exemplo de profissional, de humildade, de caráter, de ser humano.

Foram cinco anos de convivência com o ele e tenho certeza que foram poucos. Obrigada chefe!!!

Não, eu ainda não terminei. Não sei se a ABNT permite duas páginas de agradecimento, mas sinceramente, não estou nem um pouco preocupada com isso.

No quarto semestre de veterinária, mais precisamente em novembro de 1995, eu fui pedir estágio no Laboratório de patologia, lá eu conheci o Aldo Gava, lá ele me apresentou as necropsias e as lâminas. E sem dúvida nenhuma, ele é o culpado por eu estar aqui. Obrigada Aldo, por se fazer presente, por ter tido paciência, por ter confiado em mim e por ter me ajudado, sempre.

Os cinco anos no laboratório me colocaram em contato com uma parte da família, que eu só via nas férias, quando via!! Durante o doutorado o pessoal do laboratório constantemente ouvia, os nomes, Tio Breninho, Tia Madrinha, Tia Ninina, Re, Vanica, Silvia e Mano. Esta é a parte da minha família que mora em Porto Alegre. Foram eles que comemoraram comigo quando os experimentos davam certos, foram eles que riam de mim quando não dava. Foram eles que estiveram sempre presente, foram eles que me pegaram no colo quando perdi a mãe, foram eles que me colocaram em pé. Obrigada!!

Rudy, Éster e Mari obriga por terem cuidado da Lu, do Mano e do pai quando eu não estava por perto. Obrigada por fazê-los felizes.

Pai, Manoel e Luciana. Obrigada pela ajuda financeira, pela paciência, pela espera, pela compreensão, pelo carinho, por agüentarem meu bom e mau humor e pelo amor incondicional.

Mãe se completei esta etapa é por que trago você sempre comigo. Quando estava com medo pensava na sua força, quando estava com preguiça pensava na sua determinação, quando em dúvida pensava nos seus atos e ensinamentos, quando brava tentava pensar na sua amabilidade. Quando a vida se tornou amarga com a tua ausência, lembrei-me da tua doçura e da serenidade dos teus olhos verdes. Obrigada.

Obrigada a Deus, por ter me permitido viver aqui por cinco anos. Obrigada, pela oportunidade de conviver com estas pessoas e aprender com elas. Obrigada por esta passagem, por me ajudar a crescer como profissional e ser humano.

Obrigada a todos que com críticas e sugestões me ajudaram chegar até aqui.

Sandra Davi Traverso

INTOXICAÇÃO POR *TREMA MICRANTHA* (ULMACEAE) EM CAPRINOS E BOVINOS.

Autora: Sandra Davi Traverso

Orientador: David Driemeier

RESUMO

Nos dois primeiros artigos deste estudo descrevem-se a ocorrência de duas intoxicações espontâneas por *Trema micrantha* em caprinos. Características clínicas e patológicas da hepatite tóxica aguda causada por *Trema* são comparadas com as diferentes plantas que causam hepatite tóxica aguda. O terceiro artigo desse estudo descreve a intoxicação experimental por *Trema micrantha* em bovinos. Foram intoxicados 13 animais. Oito bovinos manifestaram sinais clínicos e seis desses morreram. Os sinais clínicos iniciavam a partir de 16 horas após a ingestão da planta. As mortes ocorriam entre 67 a 153 horas após a ingestão da planta. Os bovinos apresentavam apatia, sialorréia, fraqueza progressiva, coma e morte. A lesão mais importante foi observada no fígado, que era friável, com padrão lobular acentuado e áreas de hemorragia. Um animal apresentou edema perirrenal, rim pálido com hemorragias petequiais. Necrose massiva associada a hemorragia acentuada foi observado no fígado de cinco bovinos. Um animal apresentou necrose centrolobular. No sistema nervoso central de 5 animais foram observados edema perineuronal e perivascular com basofilia e retração de neurônios. Necrose tubular renal foi observada em 2 bovinos. *Trema micrantha* causou sinais clínicos com 50g/kg e morte a partir de 54g/kg de peso vivo.

Palavras chaves: intoxicação, *Trema micrantha*, necrose hepática.

Tese de Doutorado em Ciência Veterinárias – Cirurgia e Patologia Animal, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS (68p) Maio de 2005.

POISONING BY *TREMA MICRANTHA* (ULMACEAE) IN GOATS AND CATTLES.

Author: Sandra Davi Traverso

Adviser: David Driemeier

ABSTRACT

The first and second articles of this study report the occurrence of the two spontaneous poisonings by *Trema micrantha* in goats. Clinical and pathological features of the acute hepatic toxicosis caused by *T. micrantha* was compared with different plants that cause acute hepatic toxicosis. The third article describe a experimental poisoning by *Trema micrantha* in bovines. Thirteen animals were experimentally poisoned. Eight animals showed clinical signs and six of those died. The clinical signs were seen sixteen hours after ingestion. Deaths occurred among 67 and 153 hours after the plant ingestion. Affected cattls showed apathy, anorexy drooling, coma and death. The main gross finding was observed in the liver, and include friable consistency, pronounced lobular pattern and areas of hemorrhages. In one animal was observed perirenal oedema, pale kidney and with petechial hemorrhages. Massive coagulative necrosis associated with hemorrhage was observed, in the liver, in five animals. In one bovine necrosis was restricted to the centrilobolar area. In the central nervous system, five animals, showed perineuronal and perivascular edema with basophilia and retraction of neurons. Tubular renal necrosis was observed in two animals. *Trema micrantha* produced clinical signs with 50g/kg and cause death at dosages of 54g/kg or higher.

keywords: poisoning, *Trema micrantha*, liver necrosis.

PhD Thesis in veterinary Science, Animal Surgery and Pathology, Federal University of the Rio grande do Sul, Porto Alegre, RS, (68)p. May, 2005

SUMÁRIO

RESUMO	vii
ABSTRACT	viii
SUMÁRIO	ix
LISTA DE FIGURAS	x
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	3
2.1 – Fígado características estruturais e ultraestruturais.	3
2.2 – Hepatotxicidade aguda	5
2.3 – Etiologias da necrose hepática tóxica	6
2.4 – <i>Trema micrantha</i> – Características botânicas e utilizações	7
2.5 Intoxicação por plantas do gênero <i>Trema</i>	9
3. ARTIGO 1	11
4. ARTIGO 2	22
5. ARTIGO 3	28
6 DISCUSSÃO GERAL	39
7. ANEXOS	47
7.1. Experimental <i>Trema micrantha</i> (Ulmaceae) Poisoning in Rabbits.	48
7.2. Intoxicação experimental por <i>Trema micrantha</i> (Ulmaceae) em caprinos	50
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** *Trema micrantha* A – Árvore em crescimento B – Árvore em brotação. C – Detalhe do ramo de *T. micrantha*, com disposição alternada de folhas em fase de frutificação. 8
- Figura 2.** Intoxicação natural por *Trema micrantha* em caprinos. A – Fígado, superfície capsular. B – Fígado, superfície de corte, padrão lobular evidente. C – Fígado, necrose massiva de hepatócitos. (HE obj. 20)..... 27
- Figura 3.** Intoxicação experimental por *Trema micrantha* A – Animal com feno na boca e depressão (Bovino 5). B – Bovino apoiado sobre o externo e mandíbula (Bovino 5). C - Movimentos de pedalagem e movimentos rítmicos de cabeça (Bovino 4). D – opisótomo (Bovino 3). 35
- Figura 4.** Intoxicação experimental por *Trema micrantha* em bovinos. A – Fígado superfície de corte com aspecto variegado (Bovino 1). B – Fígado superfície de corte com lobulação evidente e focos amarelo claros (Bovino 3). C - Fígado superfície de corte (Bovino 5). D – Fígado superfície de corte, coloração vermelho escuro difuso (Bovino 10). 36
- Figura 5.** Intoxicação experimental por *Trema micrantha* em bovinos. A – Hemorragia petéquias na serosa da cavidade abdominal (Bovino 4). B – Sangue livre na luz do intestino (Bovino 4). C – Edema na cavidade pélvica (Bovino 10) D – Edema perirrenal (Bovino 10). E - Rim com pontos múltiplos na cortical (Bovino 10). 37
- Figura 6.** Intoxicação experimental por *Trema micrantha* em bovinos. A – Fígado, necrose hepatocelular massiva e hemorragia centrolobular acentuada (Bovino 3 HE obj. 10). B – Fígado, necrose de hepatócitos associada a hemorragia (Bovino 4 HE obj. 40). C – Rim; necrose tubular renal e cilindros hialinos (Bovino 10 – HE obj. 10). D – Rim; necrose tubular renal (Bovino 10 – HE obj. 40). E – Encéfalo, córtex frontal, edema perineuronal basofilia e retração de neurônios. (Bovino 3 – HE obj. 40). F – Encéfalo, córtex frontal sem alterações (Bovino controle – HE obj. 40) 38
- Figura 7.** Intoxicação experimental por *Trema micrantha* em coelhos A – Fígado pálido superfície capsular. B – Fígado, necrose centrolobular e tumefação de hepatócitos portais (HE obj. 20). C – Cerebelo, tumefação e necrose de neurônios de Purkinje (HE obj. 40) D – Medula espinha, tumefação e vacuolização de neurônios (HE obj. 10)..... 49

Figura 8. Intoxicação experimental por *Trema micrantha* em caprinos. **A** – Fígado, superfície de com lobulação evidente. **B** – Fígado, necrose massiva de hepatócitos..... 51

1. INTRODUÇÃO

As fitotoxinas são causas de toxicidade hepática aguda e podem produzir perdas consideráveis em herbívoros em pastoreio; geralmente os animais afetados são ruminantes que se encontram em estresse nutricional ou que tenham sido introduzidos subitamente em uma nova área; o gado em trânsito está especialmente predisposto a este tipo de acidente (Kelly 1993).

As plantas hepatotóxicas de maior importância no Brasil pertencem a quatro famílias: Solanaceae, Compositae, Borraginaceae e Asteraceae (Tokarnia et al., 2000). De modo geral, a ingestão dessas plantas em grandes doses únicas provoca o aparecimento de severa insuficiência hepática com necrose (Tokarnia et al., 2000). A ingestão de *Cestrum laevigatum*, em doses subletais repetidas, produziram o aparecimento de hepatite crônica (Döbereiner et al., 1969), enquanto doses fracionadas de 2,5 a 5 g/kg *C. corymbosum* var *hirsutum* durante 14 a 23 dias, causaram hepatotoxicose aguda por necrose hepática (Gava et al., 1991). Nos casos de *Sessea brasiliensis*, a planta mostrou que administrações repetidas podem agir de duas maneiras sobre o fígado, causando necrose hepática aguda ou lesão crônica do tipo cirrose (Chaulet et al., 1990). Para *Vernonia mollissima*, a administração de doses diárias de 5g/kg da planta, durante 10 e 11 dias, produziu necrose tubular renal acentuada e necrose moderada do fígado (Gava et al., 1976).

Trema micrantha é uma planta nativa do Brasil que se propaga por semente (Lorenzi 2000). Hepatotoxicidade aguda foi atribuída a essa planta após a intoxicação experimental por *Trema micrantha* em coelhos (Traverso; Driemeier 2000) e caprinos (Traverso et al., 2002). O presente

trabalho inclui dois relatos de caso de intoxicação espontânea por *Trema micrantha* em caprinos, com formas distintas de intoxicação, ambos indicando boa palatabilidade da planta; e a descrição da intoxicação experimental em bovinos. Devido à ocorrência de quadros clínicos de necrose hepatocelular sem etiologia estabelecida e a presença de *T micrantha* em todo território brasileiro, optou-se em realizar experimentos em bovinos com esta planta a fim de verificar a suscetibilidade da espécie.

Entre os objetivos deste estudo estão a caracterização do quadro clínico e patológico causado por essa planta em caprinos e bovinos; a determinação da dose tóxica para bovinos e a comparação das diferenças de epidemiologia e de lesões entre a intoxicação por *T micrantha* e as demais plantas de ação hepatotóxica aguda.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 – Fígado características estruturais e ultraestruturais.

O fígado é o maior órgão de detoxicação do organismo, isto por quê o sistema digestório é via de entrada da maioria das toxinas e o sistema venoso portal as leva direto para o fígado (Cheville, 1988). Morfologicamente o fígado normal apresenta uma superfície capsular lisa e um parênquima vermelho acastanhado (MacLachlan; Cullen 1995), formado principalmente por hepatócitos (70%) (Tennant, 1997). Morfologicamente é estruturado em lóbulos de formato hexagonal com uma veia central - ramo da veia hepática e tratos portais nos ângulos dos hexágonos. Os tratos portais são formados por linfáticos, ductos biliares, ramos da veia porta e artéria hepática. Os hepatócitos estão arranjados em placas ramificantes, separados por sinusóides vasculares, radialmente arranjados em torno da veia central. O sangue flui a partir dos braços terminais da veia porta e artéria hepática até a veia centrolobular (MacLachlan; Cullen 1995). Embora esta estrutura seja importante na descrição morfológica do fígado, a unidade funcional do fígado é o ácino, no qual o sangue flui de uma tríade portal para duas ou mais veias coletoras (Tennant, 1997). O ácino é uma estrutura losangular, de modo que a tríade portal está no centro do ácino e a veia central está localizada na periferia. As características fisiopatológicas das lesões tóxicas e isquêmicas do fígado são mais prontamente explicadas a partir da estrutura acinar (MacLachlan; Cullen 1995).

Diferenças estruturais significativas nos hepatócitos são observadas entre as áreas periportal (centroacinar – zona 1), mediozonal (zona 2) e centrolobular (periacinar – zona 3). Nos hepatócitos periportais as mitocôndrias são mais numerosas que no centro do lóbulo. As fenestras dos sinusóides são maiores e isto pode explicar a maior seletividade de captação de moléculas grandes, como os restos de quilomicrons, nos hepatócitos periportais (Tennant, 1997). Uma variação no gradiente de oxigenação é observado entre os sinusóides da região periportal e centrolobular, em níveis decrescentes da região portal ao centro do lóbulo. (Cheville, 1988)

A glicose e os aminoácidos chegam primeiramente na região portal e por isso as concentrações dessas substâncias, durante a digestão, são mais elevadas nos hepatócitos desta área. O glicogênio está homogeneamente distribuído durante as condições uniformes de metabolismo normal (steady-state) mas, durante o jejum, o glicogênio da região periportal é utilizado mais rapidamente e, durante a alimentação, é repostado mais rapidamente também neste local (Tennant, 1997).

A concentração de amônia dos sinusóides periportais é maior se comparada à região centrolobular. As zonas 1 e 2 contêm carbamil, fosfatase sintetase e outras enzimas do ciclo da uréia. A uréia é sintetizada nos hepatócitos dessas regiões. Os hepatócitos da zona 3 contêm glutamina sintetase e realizam a síntese da glutamina a partir da amônia. Desta maneira a síntese de uréia a partir da amônia é periportal e a síntese da glutamina a partir da amônia é centrolobular. A amônia é primeiramente transformada em uréia, na região portal, a amônia remanescente passa pelos sinusóides hepáticos, até a região centrolobular, onde é convertida em glutamina (Tennant, 1997).

Os hepatócitos periportais são responsáveis também pela síntese dos sais biliares, enquanto os hepatócitos da região centrolobular são responsáveis pela síntese dos ácidos graxos, através das enzimas CoA carboxilase e ácidos graxos sintetase. Os hepatócitos da região centrolobular e mediozonal contem também citocromo P 450 e outras enzimas, capazes de metabolizar drogas e substâncias tóxicas. As drogas são metabolizadas nos hepatócitos através das reações de oxidação,

redução, hidrólise e conjugação, com a finalidade de converter fatores lipossolúveis em hidrossolúveis, que são removidos mais facilmente pelo rim e eliminados pela urina (Tennant, 1997).

No fígado as lesões de toxicidade variam com a posição dos hepatócitos nos ácinos, sendo maiores naqueles centrolobulares, devido a grande quantidade de enzimas detoxicantes e baixo suplemento de oxigênio, que diminuem de intensidade à medida que se direcionam para a região portal. (Cheville, 1988)

O retículo endoplasmático é invariavelmente afetado durante citotoxicidades. A reduplicação do retículo endoplasmático liso (REL) é observada nos estágios iniciais da toxicidade, e a reduplicação induz a produção de enzimas microssomais, entre elas o Citocromo P-450. As enzimas microssomais são inespecíficas e necessitam de oxigênio para sua função (Cheville, 1988), e são responsáveis pela transformação de compostos exógenos inativos em metabólitos intermediários reativos tóxicos (MacLachlan e Cullen 1995). São encontrados no retículo endoplasmático liso dos hepatócitos e sua concentração varia conforme a região do lóbulo hepático; ocorrendo em maior concentração no centro do lóbulo e em concentração decrescentes até a periferia. O que explicaria a maior susceptibilidade dos hepatócitos da região centrolobular frente à agressão dos metabólitos formados durante a detoxicação de diversos agentes químicos (Kelly, 1993).

2.2 – Hepatotoxicidade aguda

Através das veias portais o fígado é o primeiro órgão a receber substâncias provenientes do trato digestório, sendo o primeiro órgão a ficar exposto as toxinas ingeridas ou formadas no trato gastrintestinal. De fato, uma das funções do fígado consiste em detoxicar e eliminar substâncias e metabólitos tóxicos. Há dois mecanismos principais para o desenvolvimento de hepatite tóxica: Intoxicação direta e conversão hepática de um xenobiótico em uma toxina. No último mecanismo, o próprio processo de detoxicação leva a formação de metabólitos tóxicos (Kelly 1993).

Para que ocorra insuficiência hepática aguda é necessário o comprometimento de 80% a 90% do parênquima hepático. Animais com insuficiência hepática aguda morrem manifestando apatia, anorexia (Kelly 1993), diarreia, constipação e sinais nervosos, caracterizados por hiperexcitabilidade, convulsão, fraqueza, tremores musculares, andar compulsivo, pressão da cabeça contra objetos e coma (Radostits et al., 2000). Os sinais nervosos podem ser interpretados como secundários a síndrome hepato-cerebral, atribuída à incapacidade hepática de transformar amônia em uréia, eliminável pelos rins, e pela hipoglicemia (Tennat 1997). O exame pós-morte revela hemorragias petequiais e equimóticas nas serosas do abdômen e tórax. Geralmente há um leve excesso de líquido amarelado livre ou coagulado na cavidade. O fígado pode estar difusamente vermelho e aumentado ou, difusamente pálido com padrão lobular evidente, acompanhando edema de vesícula biliar. A histologia do fígado varia de intensidade nas intoxicações agudas, mas geralmente está caracterizada por necrose centrolobular acentuada (Kelly 1993).

2.3 – Etiologias da necrose hepática tóxica

Grande número de medicamentos e toxinas pode levar à lesão hepática aguda ou crônica. As toxinas podem ser divididas em previsíveis e idiossincrásicas. As idiossincrásicas atuam de maneira diferente nos animais e não se conhece a razão por que um animal adoece e outro não. As previsíveis têm o mesmo efeito em todos animais numa mesma espécie, sejam elas diretamente tóxicas, sejam convertidas em formas ativas no fígado. São exemplos os envenenamentos por tetracloreto de carbono, fósforo e a maioria das plantas tóxicas (Jones et al., 2000). Dentre as plantas hepatotóxicas agudas, no Brasil, foram descritos casos de intoxicação espontâneas em bovinos por *Cestrum laevigatum* (Döbereiner et al., 1969), *C. parqui* (Riet-Correa et al., 1986). *C. corymbosum* var *hirsutum* (Gava et al., 1991) *C. intermedium* (Gava et al., 1996), *Sessea brasiliensis* (Canella et al., 1968), *Vernonia mollissima* (Döbereiner et al., 1976) *V rubricaulis* (Tokarnia & Döbereiner 1982 e Brun

et al., 2002), *Xanthium cavanillesii* (Mendez et al., 1998, Driemeier et al., 1999) *Myoporum laetum* (Bonel-Raposo et al., 2003) e *Dodonea viscosa* (Colodel et al., 2003).

Intoxicações experimentais foram realizadas em bovinos por *Cestrum laevigatum* (Döbereiner & Tokarnia 1969), *C. corymbosum* var *hirsutum* (Gava et al., 1991), *C. intermedium* (Gava et al., 1986), *C. parqui* (Riet-Correa et al., 1986), *Sessea brasiliensis* (Canella et al., 1968), *Vernonia mollissima* (Gava et al., 1987), *V rubricaulis* (Tokarnia e Döbereiner 1982 e Brun et al., 2000), *Xanthium cavanillesii* (Colodel et al., 2000), *Dodonea viscosa* (Cattani et al., 2004). Em caprinos intoxicações experimentais foram relatadas por *Trema micrantha* (Traverso et al., 2002), *Cestrum laevigatum* (Peixoto et al., 2000), *Sessea brasiliensis* (Chaulet et al., 1990) e *Vernonia mollissima* (Stolf et al., 1987). Em coelhos as intoxicações foram reproduzidas com *Trema micrantha* (Traverso et al., 2001) e *Vernonia mollissima* (Tokarnia et al., 1986).

Acompanhando a necrose hepática algumas plantas hepatotóxicas podem causar também necrose tubular renal, como foi descrito nos casos de intoxicação por *V. rubricaulis* em bovinos (Brum et al., 2004 e Tokarnia & Döbereiner 1982), *V mollissima* em caprinos (Stolf et al., 1987), bovinos (Gava et al., 1987) e coelhos (Tokarnia et al., 1986), *V squarrosa* em bovinos (Tokarnia e Döbereiner 1983) e *S. brasiliensis* (Chaulet et al., 1990). Nos casos de intoxicação *V mollissima* em caprinos, além das alterações microscópicas no rim através da necropsia foi observado edema perirrenal (Stolf et al., 1987)

Hepatopatias tóxicas agudas de origem fitógena foram relatadas em outros Países pela ingestão de algas cianofíceas (*Mycophyceae*) em suínos (Humphreys, 1988) e ovinos (Jackson et al., 1984) e pela ingestão de larvas de díptero *Perreya flavipes* em bovinos e ovinos (Dutra et al 1997).

2.4 – *Trema micrantha* – Características botânicas e utilizações

T micrantha (Figura 1) pertence a família das Ulmaceae, é uma planta perene, arbórea, ereta, bastante ramificada, de caule estriado de cor

marrom escura, nativa do Brasil, que se propaga por semente (Lorenzi 2000). Árvore de crescimento rápido (Vasquez, 1998), de copa densa e intolerante à sombra, utilizadas como pioneiras em sistema de reflorestamento após queimadas e na recuperação ambiental de solos degradados (Nowotny & Nowotny 1993, Castellani & Aguiar 1998). Os extratos de *T. micrantha* têm demonstrado atividade analgésica e antiinflamatória em ratos e camundongos (Barbera et al., 1992), suas folhas são usadas no tratamento de doenças da pele, sífilis e reumatismo (Lorenzi 2000). As plantas do gênero *Trema* são palatáveis para animais de produção (Mulhearn, 1842) e durante o período de estiagem servem como alimento para o gado (Lorenzi 2000). No Estado de Santa Catarina, folhas de *T. micrantha* são cortadas e fornecidas no cocho para bovinos (Aldo Gava, comunicação pessoal).



Figura 1. *Trema micrantha* A – Árvore em crescimento B – Árvore em brotação. C – Detalhe do ramo de *T. micrantha*, com disposição alternada de folhas em fase de frutificação.

2.5 Intoxicação por plantas do gênero *Trema*

O gênero *Trema* contém entre 14 a 55 espécies (Vázquez, 1998) e somente duas: *T tomentosa* (Mulhearn, 1942, Hill et al., 1985 e Trueman & Powell 1991) e *T micrantha* (Traverso & Driemeier 2000 e Traverso et al., 2002) foram descritas como tóxicas.

A primeira planta desse gênero a ser descrita como tóxica foi a *Trema tomentosa*, com intoxicação experimental em bovinos, ovinos e caprinos (Mulhearn, 1942) e animais de laboratório (Oelrichs 1986), no último caso através da ingestão de trematoxina, princípio tóxico extraído a partir das suas folhas. Surto espontâneo foram relatados em cavalos (Hill et al., 1985) e camelos (Trueman & Powell 1991). Os sinais clínicos observados nas intoxicações naturais e experimentais consistiam de fraqueza, inapetência, tremores musculares e condições semicomatosas nos estágios finais. Em eqüinos os sinais clínicos eram semelhantes aos de cólica aguda, com postura rígida, relutância ao movimento, dispnéia, pulso rápido e gotejamento urinário (Hill et al., 1985). As lesões macroscópicas mais importantes foram observadas no fígado que tinha aspecto friável e moteado; na histologia havia necrose e tumefação de hepatócitos associado a hemorragias acentuadas. (Mulhearn 1942, Hill et al., 1985 e Trueman & Powell 1991)

Intoxicação experimental por *Trema micrantha* foi descrita em coelhos a partir de 35g/kg (Traverso & Driemeier 2000) e caprinos com 30g/kg (Traverso et al., 2002). Nos coelhos 24 horas após a ingestão da planta apresentavam anorexia, diarreia, tremores musculares e incoordenação, a morte ocorria entre 2 a 5 dias após a ingestão das folhas. Nos caprinos os sinais clínicos iniciavam 2 dias após a ingestão da planta e a morte ocorria até 3 dias após. Os animais doentes permaneciam longos períodos em estação, com a cabeça baixa, olhar fixo, apáticos e inapetentes. Tenesmo, incoordenação e movimentos rítmicos laterais de cabeça foram também observados. Hemorragias petequiais subcutâneas foram encontradas nas duas espécies. Edema de vesícula biliar e intestino delgado foram também encontrados nos caprinos. O fígado dos coelhos apresentava-se pálido e friável, exceto

dois animais, que morreram rapidamente, que apresentavam fígado de coloração vermelho escura. Nos caprinos o fígado era friável amarelado com padrão lobular evidente e ao corte observavam-se áreas vermelhas deprimidas, delimitadas por áreas mais claras. Na histologia, dos dois experimentos, observou-se necrose hepática, que variava de centrolobular a massiva, com vacuolização dos hepatócitos portais, associado ou não a hemorragia. Degeneração e necrose de neurônios foi observada no córtex cerebral, hipocampo, camada unicelular do cerebelo e, nos coelhos, degeneração e vacuolização de neurônios na substância cinzenta da medula foram também observados (Traverso; Driemeier 2000, Traverso et al., 2002).

Trema micrantha ocorre em todo território brasileiro e em áreas comuns a outras plantas hepatotóxicas. Na região sudeste coincide com a presença de *Sesse brasiliensis* (Canella 1968), *Cestrum laevigatum* (Döbereiner et al., 1969); na região sul com *C. intermedium* (Gava et al., 1996), *C. corymbosum* var *hirsutum* (Gava et al., 1991), *C. parqui* (Riet-Correa et al., 1986) e *Dodonea viscosa* (Cattani et al., 2004) e na região centro-oeste com *Vernonia mollissima* (Döbereiner et al., 1976) e *V. rubricaulis* (Tokarnia & Döbereiner 1982).

3. ARTIGO 1

Neste item estão inclusos o aceite da revista para a publicação bem como a cópia corrigida da versão do artigo que será publicada na revista *Acta Scientiae Veterinariae*, no formato de comunicação curta.

Correspondência: David Driemeier

F: 0055 51 33166107

FAX: 0055 51 33167305

E-mail: davetpat@ufrgs.br**Endereço:**

Departamento de Patologia Clínica Veterinária:

Faculdade de Veterinária.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Av. Bento Gonçalves, n ° 9090

Cx. P 15094

91540-000, Porto Alegre, RS, Brazil.

Porto Alegre, 05 de março de 2005.

Para:

Laerte Ferreiro

Editor Revista Acta Scientiae Veterinariae

Faculdade de Veterinária.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Av. Bento Gonçalves, n ° 9090

Cx. P 15094

91540-000 Porto Alegre, RS, Brazil.

Prezado Professor Laerte Ferreiro

Editor da Revista Acta Scietiae Veterinariae

Anexado a este e-mail está o trabalho intitulado “**Spontaneous poisoning by *Trema micrantha* (Ulmaceae) in goats**” para ser avaliado para uma possível publicação na Revista Acta Scientiae Veterinariae, no formato CASE REPORT.

David Driemeier

Trema micrantha poisoning

**SPONTANEOUS POISONING BY *TREMA MICRANTHA* (ULMACEAE) IN
GOATS**

**SANDRA DAVI TRAVERSO¹, PRISCILA ZLOTOWSKI¹, MARLISE
GERMER², CLÁUDIO ESTEVAO FARIAS CRUZ³ & DAVID DRIEMEIER¹**

1 Department of Veterinary Pathology, Faculty of Veterinary, Federal University of Rio Grande do Sul – UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

2. Autonomous Veterinary Practitioner.

3. Department of Veterinary Medicine, Faculty of Veterinary, Federal University of Rio Grande do Sul – UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

CORRESPONDENCE: Department of Veterinary Pathology, Faculty of Veterinary, Federal University of Rio Grande do Sul – UFRGS, Avenida Bento Gonçalves, 9090, CEP 91540-000, F: 0055 51 33166107 - FAX: 0055 51 33167305; e-mail: davetpat@ufrgs.br, Porto Alegre, Brazil.

RESUMO

Plantas hepatotóxicas são importantes causas de prejuízos em herbívoros no Brasil . Este trabalho relata uma hepatotoxicose aguda, ocorrida em 7 caprinos que morreram após a ingestão de folhas verdes de uma árvore de *Trema micrantha* que foi derrubada. Dois desses animais foram necropsiados e tecidos foram processados para exame histológico. O principal achado histológico foi observado no fígado,

consistindo de necrose centrolobular a massiva, compatível com necrose hepática de origem tóxica. Todas as lesões observadas foram similares às descritas nas intoxicações experimentais por *Trema micrantha* em caprinos. Nenhuma outra planta hepatotóxica conhecida foi encontrada no local onde os caprinos permaneciam.

ABSTRACT

Hepatotoxic plants are important cause of economical losses in farm animals in Brazil. This report concerns an outbreak of acute hepatic toxicosis, in which seven goats died after consumption of green leaves from a felled *Trema micrantha* tree. Two of these goats were necropsied and several tissues were processed for histological examination. Main histological finding was centrilobular to massive necrosis of the liver consistent with an acute hepatic toxicosis. The overall picture was similar to those described in experimentally induced *T. micrantha* poisoning of goats. No additional known hepatotoxic plant was found in the paddock where the goats had been kept.

Keywords: spontaneous poisoning, *Trema micrantha*, goats.

INTRODUCTION

Trema micrantha (Fig.1) is a native perennial plant of the Brazil [8]. The genus *Trema* includes many species of fast growing trees, which are not tolerant to shadow [17]. In Brazil, *T. micrantha* has been used as a pioneer in reforest systems, especially for the recovery of burned or degraded soils [11, 2]. When dosed to mice and rats, the extracts of this plant have showed analgesic and anti-inflammatory

activities [1]. Additionally, its leaves have been used in folk medicine as a treatment for skin diseases, syphilis and rheumatism [8].

Death due to *T. micrantha* poisoning has been induced in two goats three days after the consumption of 30g/Kg of green leaves from the plant [14]. Macroscopically, the liver from these goats were friable and showed an enhanced lobular pattern. The main histological lesion was hepatic necrosis, which ranged from centrilobular to massive and was associated with hemorrhage. Additional histological findings included neuronal degenerative changes. Experimental *T. micrantha* poisoning associated with an acute hepatic intoxication has also been reported in rabbits [13]. Very similar diseases associated with the consumption of *Trema tomentosa* have been described in camel [16], cattle, goat, sheep [10], horse [7] and deer [9]. Spontaneous poisoning by use of *Trema micrantha* as food for goats was already described [15].

CASE REPORT

In a small flock of goats located in the southern Brazil, seven out of fourth-two animals developed progressive apathy which not responded to supportive and symptomatic treatment. Fourth-eight hours after the beginning of the symptoms, all of the seven affected animals had dyed. Two of them were necropsied and several tissues were collected and processed for diagnostic purposes. The animals were managed in a grazing paddock planted with elephant-grass (*Pennisetum purpureum*). In the paddock there was a recently fallen *Trema micrantha* tree and the farmer commented that some goats had been eating its leaves. Additional plant with known hepatotoxic capabilities was not detected in this farm. Enhanced lobular hepatic

pattern was observed during macroscopic analysis. Hepatocellular necrosis ranging from centrilobular to diffuse and intense centrilobular hemorrhages and hepatocyte vacuolization in the portal zones from areas of centrilobular necrosis (Fig.2) were observed in the histology.

DISCUSSION

Hepatic lesions observed here were typical of acute hepatic failure. Hepatocellular necrosis observed in these two necropsied goats was similar to that described in experimentally *Trema micrantha* poisoned goats [14], rabbits [13] As it had previously been observed, *T. micrantha* may possess good palatability because rabbits, goats have all voluntarily ingested its leaves [13, 14]. Additional evidence for this hypothesis has been noticed in the present outbreak. High rate consumption of a similar plant has been observed during periods of forage shortage [10], however, fallen branches or trees due to pruning or wind action are important risk factors in *T. micrantha* poisoning. Previous these cases there was no occurrence of sudden death in this flock. There are several hepatotoxic plants in southern Brazil that may cause acute hepatotoxicity including *Xanthium cavanillesii* [4], *Cestrum intermedium* [6], *C. corymbosum* var. *hirsutum* [5], *C. parqui* [12] and *Dodonea viscosa* [3] that should be considered in the differential diagnosis of *T. micrantha* poisoning. Evidences for the diagnostic of *T. micrantha* in this case include the consumption by animals of fallen *T. micrantha*, the observation by farmer of goats eating the plant, the absence of additional hepatotoxic plants in the pasture and the similarity between the hepatic histological lesions observed here and those previously described in *T. micrantha*

poisoning [13, 14]. This report highlights the risk of spontaneous poisoning in livestock that may gain access to pruned branches or felled trees of *T. micrantha*.

REFERENCES

1. **Barbera R., Trovato A., Rapisarda A. & Ragusa S., 1992.** Analgesic and anti-inflammatory activity in acute and chronic conditions of *Trema guineense* (Schum. Et Thonn.) Ficalho and *Trema micrantha* Blume extracts in rodents. *Phytotherapy Research*. 6: 146-148.
2. **Castellani E.D. & Aguiar I.B., 1998.** Preliminary conditions for germination of *Trema micrantha* (L.) Blume seeds. *Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental*. 2: 80-83.
3. **Colodel E.M., Traverso S.D., Seitz A.L., Correa A.M.R., Oliveira F.N., Driemeier D. & Gava A., 2003.** Spontaneous poisoning by *Dodonea viscosa* (Sapindaceae) in Cattle. *Veterinary and Human Toxicology*. 45: 147-148.
4. **Driemeier D., Irigoyen L.F., Loretto A.P., Colodel E.M. & Barros C.S.L., 1999.** Intoxicação espontânea pelos frutos de *Xanthium cavanillesii* (Asteraceae) em bovinos no Rio Grande do Sul. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 19: 12-18.

5. **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. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 11: 71-74.
6. **Gava A., Stolf L., Varaschin M.S., Neves D.S., Tigre A.P. & Lesmann F., 1996.** Intoxicação por *Cestrum intermedium* (Solanaceae) em bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 16: 117-120
7. **Hill B.D., Wills, L.D. & Dowling, R.M., 1985.** Suspected poisoning of horses by *Trema aspera* (poison peach). *Australian Veterinary Journal*. 62: 107-108.
8. **Lorenzi H., 2000.** *Plantas Daninhas do Brasil: terrestres, aquáticas, parasitas e tóxicas*. Nova Odessa: Plantarum, 623p.
9. **McKenzie R.A., Green P.E., Thornton A.M., Chung Y.S., MacKenzie A.R., Cybinski D.H. & St George T.D. 1985.** Diseases of deer in south eastern Queensland. *Australian Veterinary Journal* 62: 424.
10. **Mulhearn C.R., 1942.** Poison peach (*Trema aspera*): a plant poisonous to stock. *Australian Veterinary Journal*. 18: 68-72.
11. **Nowotny K. & Nowotny M.P., 1993.** Agrossilvicultura baseada na dinâmica e na biodiversidade da Mata Atlântica. In: Jesus E.L, Von der Weid, J.M., Grzybowski, L.M.C. and Almeida, S.G. (ed.) *Alternativas – Cadernos de Agroecologia*. (AS-PTA, Rio de Janeiro), 11-20

12. **Riet-Correa F., Schild A.L. & Méndez M.C., 1986.** Intoxicação por *Cestrum parqui* (Solanaceae) em bovinos no Rio Grande do Sul. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 6: 111-115.
13. **Traverso S.D. & Driemeier D. 2000.** Experimental *Trema micrantha* (Ulmaceae) poisoning in rabbits. *Veterinary and Human Toxicology*. 42: 301-302.
14. **Traverso S.D., Correa A.M. Pescador C.A., Colodel E.M., Cruz, C.E.F. & Driemeier D. 2002.** Intoxicação experimental por *Trema micrantha* (Ulmaceae) em caprinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 22: 141-147.
15. **TRAVERSO SD., Loretto A.P., Colodel E.M., Correa A.M.R. & Driemeier D. 2003.** Intoxicação natural por *Trema micrantha* em caprinos. *Ciência Rural*, 33: 133-136.
16. **Trueman K.F. & Powell M.W., 1991.** Suspected poisoning of camels by *Trema tomentosa* (poison peach). *Australian Veterinary Journal*. 68: 213-214.
17. **Vasquez Y.C., 1998.** *Trema micrantha* (L) Blume (Ulmaceae): a promising neotropical tree for site amelioration of deforested land. *Agroforestry Systems*. 40: 97-104.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Median sized *Trema micrantha* tree. Note the branch in detail. October, 2004.

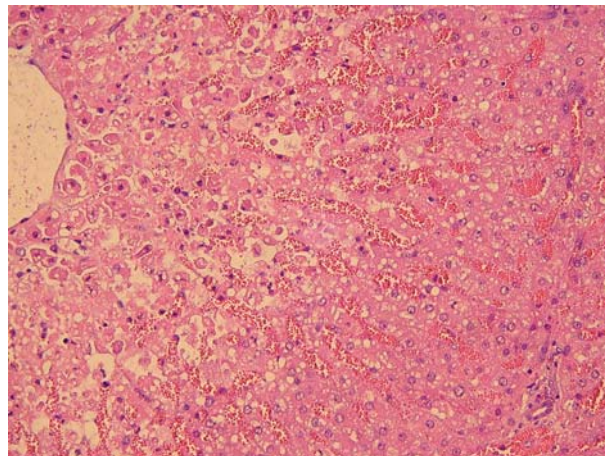


Figure 2. Spontaneous *Trema micrantha* poisoning. Liver, centrilobular necrosis and degeneration associated with hepatocyte vacuolization in the portal zones and congestion. HE Obj. 25

4. ARTIGO 2

Cópia da separata do original publicado na revista **Ciência Rural**.

Intoxicação natural por *Trema micrantha* em caprinos

Spontaneous poisoning by *Trema micrantha* in goats

Sandra Davi Traverso¹ Edson Moleta Colodel² Alexandre Paulino Loretti³
André Mendes Correia⁴ David Driemeier⁵

RESUMO

Dois caprinos confinados, que recebiam ração e pasto no cocho, morreram uma semana após serem alimentados com arbustos de plantas de diferentes espécies, entre os quais encontrava-se *Trema micrantha*. Apenas um animal foi necropsiado. Achados macroscópicos incluíram palidez generalizada da carcaça, hemorragias subcutâneas na região do esterno e escápula, fígado amarelado, friável e com lobulação evidente. Na superfície de corte, o fígado apresentou áreas vermelhas deprimidas entremeadas por áreas claras, deixando na faca, restos de conteúdo amarelado de aspecto gorduroso. Histologicamente, observou-se necrose hepática centrolobular com hemorragia, associada à vacuolização de hepatócitos da região periportal. No encéfalo, havia vacuolização, degeneração e necrose de neurônios do córtex e hipocampo. Os indícios de ingestão da planta associado às lesões hepáticas descritas são compatíveis com intoxicação por *Trema micrantha*.

Palavras-chave: intoxicação natural por planta *Trema micrantha*, Ulmaceae, caprinos.

ABSTRACT

Two goats which were housed and fed forages and commercial concentrate, died one week after being fed a mixture of plants. Amongst these plant was identified *Trema micrantha*. Only one animal was necropsied, and paleness of the carcass, subcutaneous haemorrhages in the region of chest and scapula, a

yellowish and pliable liver with enhanced lobular pattern were the principal macroscopic findings. Additionally, in the cut surface from the liver, there were reddened and depressed areas mixed with whitish ones. The most important histologic findings were hepatic centrilobular necrosis and haemorrhages associated with vacuolization of the periportal hepatocytes. In the encephalic tissue, there were vacuolisation, degeneration and necrosis of the neurones from cortex and hippocampus. The evidences of consumption of the plant and the hepatic lesions here described are consistent findings with the diagnosis of spontaneous poisoning by *Trema micrantha*.

Key words: spontaneous plant poisoning, *Trema micrantha*, Ulmaceae, goats.

INTRODUÇÃO

O gênero *Trema* (fam. Ulmaceae) inclui espécies de árvores de crescimento rápido, de surgimento natural após desmatamentos (CASTELLANI & STUBBLEBINE, 1993). No Brasil, *Trema micrantha* tem sido utilizada nas recuperações de solos degradados ou após queimadas. (CASTELLANI & AGUIAR, 1998). É uma planta

¹Médico Veterinário, Mestrando Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Faculdade de Veterinária (FAVET) – Setor de Patologia Veterinária. E-mail: kimtraverso@hotmail.com.

²Médico Veterinário, Professor da FUFMAT, Coxipó, 78060-900, Cuiabá, MT, Doutorando UFRGS-FAVET.

³Médico Veterinário, Mestre, Professor Assistente UFRGS-FAVET E-mail:aloretti@hotmail.com.

⁴Aluno do Curso de Graduação em Medicina Veterinária UFRGS-FAVET.

⁵Médico Veterinário, Bolsista CNPq, 301076/93-6, Professor Adjunto do Setor de Patologia Veterinária UFRGS, Av. Bento Gonçalves, 9090, CP 15094, 91540-000, Porto Alegre, RS. E-mail: davetpat@vortex.ufrgs.br. Autor para correspondência.

perene, nativa do Brasil, arbórea, ereta, bastante ramificada, de caule estriado na cor marrom escura e que SE propaga somente por sementes (LORENZI, 2000).

As plantas do gênero *Trema* são palatáveis para animais de produção, embora seu maior consumo seja observado quando há escassez de alimento, por exemplo durante os meses de seca (MULHEARN, 1942). As derrubadas de árvores por ação de podas ou do vento constituem importantes fatores de risco nos casos de intoxicação por árvores, como é o caso das plantas do gênero *Prunus* sp. e *Myoporum* sp. (RIET-CORREA et al., 1993) e *Trema* sp. No Estado de Santa Catarina, plantas do gênero *Trema* são cortadas e fornecidas no cocho para bovinos e há suspeita de intoxicação por *Trema micrantha* nesta mesma espécie Aldo Gava (Comunicação pessoal).

Trema micrantha foi descrita como tóxica experimentalmente em coelhos a partir de 35g/kg. (TRAVERSO & DRIEMEIER, 2000) e experimentalmente para cabras a partir de 30g/kg (TRAVERSO, 2002). Não há relatos prévios da intoxicação espontânea por esta espécie de planta em cabras. Intoxicações naturais por outra espécie de *Trema*, chamada de *Trema tomentosa* foram descritas em camelos (TRUEMAN & POWELL, 1991), bovinos, caprinos, ovinos (MULHEARN, 1942), eqüinos (HILL et al., 1985) e veados (McKENZIE, 1985). Experimentalmente, *T. tomentosa* é tóxica para bovinos e caprinos nas doses de 2,29kg e 344,25g, respectivamente (MULHEARN, 1942). As manifestações clínicas descritas nas diferentes espécies animais consistem de fraqueza, inapetência, salivação, tremores musculares e condição semi-comatosa nos estágios terminais (MULHEARN, 1942; McKENZIE et al. 1985 e TRUEMAN & POWELL, 1991). Em eqüinos, os sinais clínicos eram semelhantes aos de cólica aguda, com postura rígida, relutância ao movimento, dispnéia, pulso rápido e com micções freqüentes (HILL et al., 1985). Achados macroscópicos observados em todos os caprinos e bovinos intoxicados experimentalmente por *T. tomentosa* consistem de hemorragias no tecido subcutâneo e serosas do pulmão e vísceras da cavidade abdominal. Em alguns casos, formando hematomas subserosos. O fígado apresenta consistência friável com lobulação evidente. (MULHEARN, 1942). As lesões histológicas descritas restringem-se ao fígado e consistem em necrose de coagulação, hemorragia acentuada e tumefação dos hepatócitos observada em camelos (TRUEMAN & POWELL, 1991). Em coelhos intoxicados por *Trema micrantha*, lesões microscópicas adicionais àquelas encontradas no fígado, descritas acima, são observadas no encéfalo e cerebelo, sen-

do caracterizadas por vacuolização, degeneração e necrose de neurônios do tronco cerebral, córtex, hipocampo, células de Purkinje e substância cinzenta da medula (TRAVERSO & DRIEMEIER, 2000). O objetivo deste trabalho é relatar a intoxicação natural por *Trema micrantha* ocorrida em cabras no Estado do Rio Grande do Sul.

MATERIAL E MÉTODOS

Dados de manejo, alimentação e sinais clínicos foram obtidos com o proprietário dos animais. Necropsia e coleta de tecidos foram efetuadas em um caprino durante a visita à propriedade. Amostras de tecidos foram processadas para exame histológico e coradas pela hematoxilina-eosina (HE).

RESULTADOS

Dois caprinos, que eram mantidos estabulados e recebiam ração e pasto no cocho, morreram uma semana após serem alimentados com arbustos de plantas de diferentes espécies, entre as quais encontrou-se *Trema micrantha*. A propriedade possuía 19 caprinos, dos quais, 17 eram mantidos soltos nas pastagens, e apenas os dois que morreram, eram confinados. Uma semana antes das mortes, uma área da propriedade onde havia árvores adultas, posteriormente identificadas como *Trema micrantha*, foi desmatada (Figura 1). Folhas verdes de *T. micrantha* foram cortadas após a derrubada das árvores e fornecidas aos dois animais mantidos estabulados. No animal necropsiado, observou-se discreta, mas generalizada icterícia da carcaça, com palidez generalizada da carcaça, hemorragias subcutâneas na região do esterno e escápula. O fígado estava amarelado, friável com padrão lobular muito evidente, e, ao corte, apresentava áreas vermelhas deprimidas entremeadas por áreas mais claras, deixando, na faca, resquícios de um líquido amarelado com aspecto de gordura (Figura 2). Edema de mesentério e vesícula biliar também foram observados. Na histologia, havia extensa necrose hepática centrolobular com áreas de hemorragia multifocal (Figura 3). Os hepatócitos da região periportal estavam vacuolizados. No encéfalo, havia vacuolização, degeneração e necrose de neurônios do córtex e do hipocampo. Musculatura do tronco e membros não apresentaram alterações histológicas.

DISCUSSÃO

As lesões da intoxicação por *Trema micrantha* são compatíveis com insuficiência hepáti-



Figura 1 - Intoxicação espontânea por *Trema micrantha* em caprino. Ramo da árvore apresentando floração e frutificação. Novembro, 2000.

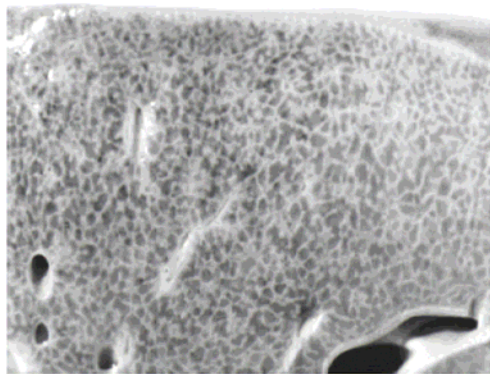


Figura 2 - Intoxicação espontânea por *Trema micrantha* em caprino. Fígado superfície de corte. Note o aspecto da lobulação evidenciada por linhas mais claras que correspondem histologicamente às áreas de vacuolização periportal.

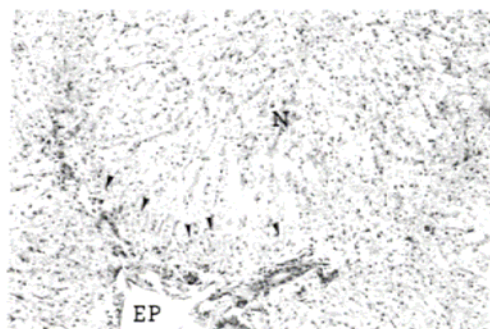


Figura 3 - Fígado - caprino. Intoxicação por *Trema micrantha*. Necrose (N) centrolobulillar acentuada e tumefação hepatocelular periportal (cabeça de setas). Espaço porta (EP). Hematoxilina-eosina, obj. 10X.

ca aguda, e para que isso ocorra, é necessário que 80% a 90% do parênquima esteja comprometido. Animais com insuficiência hepática morrem rapidamente, manifestando apatia, anorexia, diarreia, constipação e sinais nervosos caracterizados por hiperexcitabilidade, convulsão, coma, fraqueza, tremores musculares, andar compulsivo e pressão da cabeça contra a parede (KELLY, 1993). Muitos fatores, incluindo a hipoglicemia e a falência no mecanismo normal de detoxicação hepática, levam ao aumento excessivo de aminoácidos, amônia e produtos hepáticos tóxicos que podem ser a causa desses sintomas nervosos (RADOSTITS et al., 1994). Os sinais clínicos do caprino envolvido nesse relato não foram acompanhados pelos autores, entretanto as alterações microscópicas observadas no encéfalo indicam que sinais nervosos podem ter ocorrido.

A localização centrolobulillar, característica da necrose coagulativa hepatocelular, pode ser explicada pela distribuição das enzimas pertencentes ao sistema oxidase de função mista microsossomal (MMFO), que estão presentes em maior quantidade nos hepatócitos dessa região (MACLACHLAN & CULLEN, 1995). Tais enzimas são responsáveis pela transformação de compostos exógenos inativos em metabólitos tóxicos, o que explicaria a maior susceptibilidade dos hepatócitos da região centrolobulillar à agressão por metabólitos formados durante a detoxicação de diversos agentes químicos (KELLY, 1993). Adicionalmente, os hepatócitos da região centrolobulillar seriam particularmente mais vulneráveis a uma agressão tóxica, por estarem mais afastados da origem do sangue oxigenado do espaço porta (MACLACHLAN & CULLEN, 1995).

Edema, hemorragias e alterações neurológicas são achados comuns na insuficiência hepática. O edema decorre da diminuição na formação de aminoácidos e proteínas, ocasionando queda nas proteínas plasmáticas e diminuição da pressão oncótica. As hemorragias observadas nesses casos devem-se à deficiência na formação de pró-trombina e, conseqüente, ao aumento no tempo de coagulação. Deficiência de fibrinogênio e tromboplastina também ocorrem e agravam as hemorragias (RADOSTITS et al., 1994). A alteração histológica no sistema nervoso central decorrente da grave lesão hepática que causa a hiperamonemia, é conhecida como degeneração esponjosa ou *status spongiosus*. Nesse caso, a lesão é caracterizada por vacuolização da substância branca (HOOPER, 1975). A hipoglicemia é um dos efeitos primários da lesão hepática aguda, e uma redução nos níveis sanguíneos de glicose pode ser responsável pelos sinais de encefalopatia hepática, em casos em que

não se verifica hiperamonemia. A lesão nervosa observada, neste caso, é caracterizada por cromatólise rápida e completo desaparecimento das margens citoplasmáticas, com posterior descoloração do citoplasma e picnose nuclear. As lesões histológicas do sistema nervoso central observadas na intoxicação por *T. micrantha* assemelham-se mais àquelas encontradas na hipoglicemia, que às encontradas na hiperamonemia.

As lesões macro e microscópicas observadas no caprino são compatíveis com intoxicação por plantas hepatotóxicas. Na Região Sul, hepatopatias tóxicas agudas causadas por *Xanthium cavanillesii* (DRIEMEIER et al., 1999), *Cestrum intermedium* (GAVA et al., 1996), *Cestrum corymbosum* var. *hirsutum* (GAVA et al., 1991) e *Cestrum parqui* (RIET-CORREA et al., 1986) têm sido descritas e devem ser levadas em consideração no diagnóstico diferencial. O diagnóstico de intoxicação por *Trema micrantha*, neste estudo, está baseado na presença da planta no local, na ausência de outras plantas hepatotóxicas e na semelhança entre as lesões aqui observadas com aquelas encontradas na reprodução experimental em caprinos (TRAVERSO, 2002) e coelhos, induzida pela mesma planta (TRAVERSO & DRIEMEIER, 2000). Os achados macroscópicos de hemorragias com palidez generalizada da carcaça associada à discreta icterícia observada no animal necropsiado eram bastante peculiares e causavam um aspecto de carne cozida a toda a musculatura. Estas mesmas alterações foram também constantemente observadas na reprodução experimental da lesão em cabras (TRAVERSO, 2002).

AGRADECIMENTOS

Os autores são gratos ao CNPq-Pronex pelo auxílio financeiro prestado ao Laboratório de Patologia Veterinária – Faculdade de Veterinária, UFRGS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CASTELLANI, T.T.; STUBBLEBINE WH. Early secondary succession after disturbance by fire in a semideciduous tropical forest. *Rev Bras Botân*, v.16, n.2, p.181-203, 1993.
- CASTELLANI, E.D.; AGUIAR, I.B. Preliminary conditions for germination of *Trema micrantha* (L.) Blume seeds. *Rev Bras Eng Agrícola Amb*, v.2, n.1, p.80-83, 1998.
- DRIEMEIER, D. et al. Intoxicação espontânea pelos frutos de *Xanthium cavanillesii* (Asteraceae) em bovinos no Rio Grande do Sul. *Pesq Vet Bras*, v.19, n.1, p.1-13, 1999.
- GAVA, A. et al. Intoxicação por *Cestrum corymbosum* var. *hirsutum* (Solanaceae) em bovinos no Estado de Santa Catarina. *Pes Vet Bras*, v.11, n.3/4, p.71-74, 1991.
- GAVA, A. et al. Intoxicação por *Cestrum intermedium* (Solanaceae) em bovinos. *Pesq Vet Bras*, v.16, n.4, p.117-120, 1996.
- HILL, B.D.; WILLS, L.D.; DOWLING, R.M. Suspected poisoning of horses by *Trema aspera* (poison peach). *Aust Vet J*, v.62, n.3, p.107-108, 1985.
- HOOPER, P.T. Spongy degeneration in the central nervous system of domestic animals. Part. III. Occurrence and pathogenesis – hepatocerebral disease caused by hyperammonaemia. *Acta Neuropath*, v. 31, p.343-351, 1975.
- KELLY, W.R. The liver and biliary system. In: JUBB, K.V.F, KENNEDY, P.C.; PALMER, N. *Pathology of domestic animals*. 4.ed. San Diego : Academic, 1993. p.319-406.
- LORENZI, H. *Plantas daninhas do Brasil: terrestres aquáticas, parasitas e tóxicas*. 3.ed. Nova Odessa : Plantarum, 2000. 623p.
- MACLACHLAN, N.J.; CULLEN, J.M. Liver, biliary system, and exocrine pancreas. In: CARLTON, W.W.; MACGAVIN, M.D. *Thomson's special pathology*. 2.ed. Saint Louis : Mosby, 1995. p.81-115.
- MCKENZIE, R.A. et al. Diseases of deer in south eastern Queensland. *Aust Vet J*, v.62, n.12, p.424, 1985.
- MULHEARN, C.R. Poison peach (*Trema aspera*): a plant poisonous to stock. *Aust Vet J*, v.18, p.68-72, 1942.
- RADOSTITS, O.M.; BLOOD, D.C.; GAY, C.C. *Veterinary medicine*. 8.ed. London : Baillière Tindall, 1994. 1763 p.
- RIET-CORREA, F. et al. Atividades do laboratório Regional de Diagnóstico e Doenças da Área de influência no período de 1978 a 1982. Pelotas : Universidade de Pelotas-RS, 1986. p.87-88. (Documento 4).
- RIET-CORREA, F.; MÉNDEZ, M.C.; SCHILD, A. L. Intoxicações por plantas e micotoxicoses em animais domésticos. Pelotas: Hemisfério Sul, 1993. 340p.
- TRAVERSO, S.D.; DRIEMEIER, D. Experimental *Trema micrantha* (Ulmaceae) poisoning in rabbits. *Vet Hum Toxicol*, v.42, n.5, p.301-302, 2000.
- TRAVERSO S. D. *Intoxicação experimental por Trema micrantha* (Ulmaceae) em caprinos. 2002. 37f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- TRUEMAN, K.F.; POWELL, M.W. Suspected poisoning of camels by *Trema tomentosa* (poison peach). *Aust Vet J*, v.68, n.6, p.213-214, 1991.

Figuras adicionais referentes a intoxicação espontânea por *Trema micrantha* em caprinos.

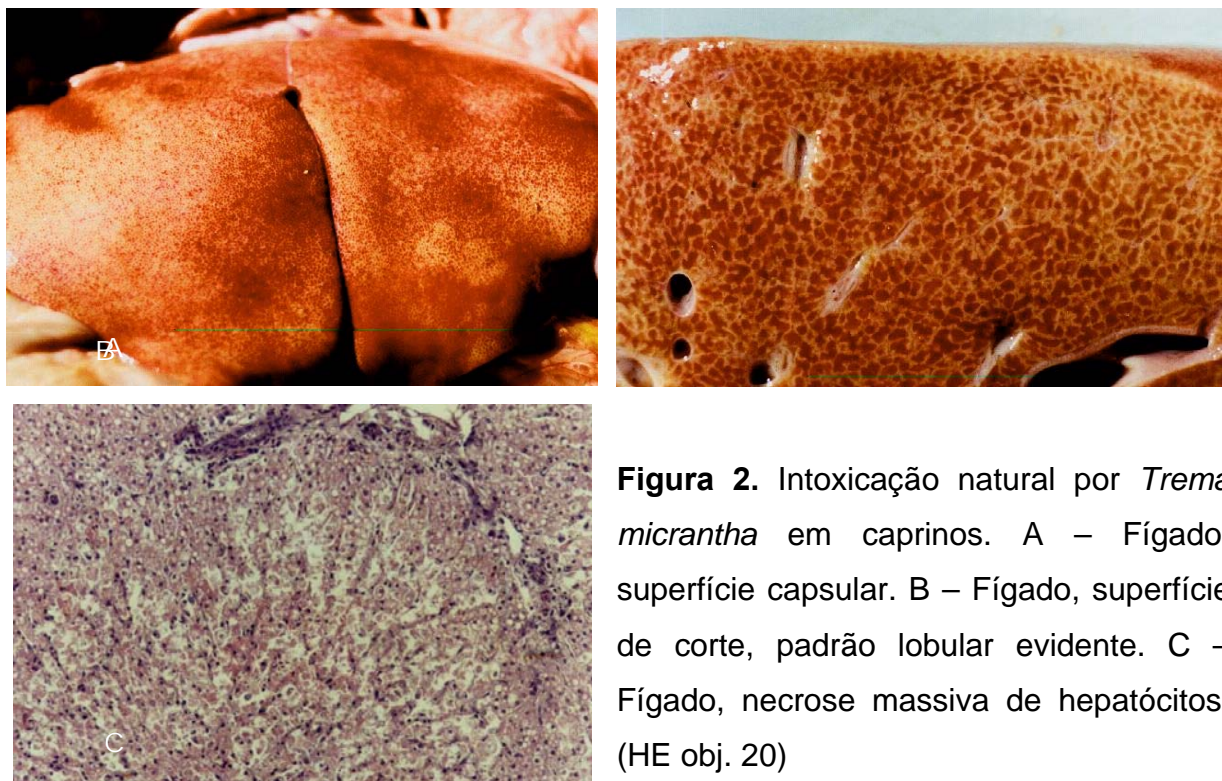


Figura 2. Intoxicação natural por *Trema micrantha* em caprinos. A – Fígado, superfície capsular. B – Fígado, superfície de corte, padrão lobular evidente. C – Fígado, necrose massiva de hepatócitos. (HE obj. 20)

5. ARTIGO 3

Cópia da separata original do trabalho publicado na Pesquisa Veterinária Brasileira

Intoxicação experimental por *Trema micrantha* (Ulmaceae) em bovinos¹

Sandra Davi Traverso², André Mendes Ribeiro Corrêa², Milene Schmitz², Edson Moleta Colodel² e David Driemeier^{2*}

ABSTRACT.- Traverso S.D., Correa A.M.R., Schmitz M., Colodel E.M. & Driemeier D. 2004 [Experimental poisoning by *Trema micrantha* (Ulmaceae) in cattle.] Intoxicação experimental por *Trema micrantha* (Ulmaceae) em bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 24(4):211-216. Setor de Patologia Veterinária, Depto Patologia Clínica Veterinária, Faculdade de Veterinária, UFRGS, Av. Bento Gonçalves 9090, Porto Alegre, RS 91540-000, Brazil. E-mail: davetpat@vortex.ufrgs.br

Leaves of *Trema micrantha* were orally given to 13 cattle. Ten animals received green leaves in a single dose, two animals received green leaves in fractionated doses, and one received the dried leaves in a single dose. Eight animals showed clinical signs and six of them died. Clinical signs were observed 16 hours after administration and included apathy, anorexia, drooling, progressive weakness, coma and death. Neurological signs as pressing the head against obstacles and head shaking were observed in four animals. Death occurred between 67 and 153 hours after the end of plant ingestion. The main gross lesions were observed in the liver, and included friable consistency, pronounced lobular pattern and areas of haemorrhages. The liver of one bovine was homogeneously dark reddened. Petechial hemorrhages in serosal membranes and edema in the gall bladder were frequently seen. Pale kidneys with red spots in the cortex were observed in one animal. Microscopically, the most striking lesion in the liver was massive coagulative necrosis, associated with centrilobular haemorrhages, observed in four animals. In the liver of one bovine centrilobular necrosis was observed. Tubular renal necrosis was noted in two animals. Additional microscopic lesions were found in the central nervous system of five bovines, especially in the frontal cortex, and included perineuronal and perivascular edema with basophilia and retraction of the neurons. *T. T. micrantha* caused clinical signs with 50g/kg and death with doses of 54g/kg or higher. The fractionated administration of the green leaves as well as the dried leaves did not cause poisoning.

INDEX TERMS: Poisonous plants, plant poisoning, *Trema micrantha*, Ulmaceae, cattle, liver necrosis.

RESUMO.- Folhas de *Trema micrantha* foram fornecidas a 13 bovinos. Dez deles receberam folhas verdes em dose única, dois receberam folhas verdes em doses fracionadas e um recebeu dose única de planta dessecada. Oito dos bovinos apresentaram sinais clínicos e seis morreram. Os sinais clínicos iniciaram a partir de 16 horas após a ingestão da planta. Os animais apresentavam apatia, anorexia, sialorréia, fraqueza progressiva, coma

e morte. Sinais neurológicos, tais como pressionar a cabeça contra obstáculos e movimentos laterais da cabeça, foram observados em quatro animais. As mortes ocorreram entre 67 e 153 horas após o término da ingestão da planta. O achado de necropsia mais significativo foi observado no fígado que era friável com padrão lobular acentuado e com áreas de hemorragia, exceto um bovino, que apresentou o fígado difusamente vermelho escuro. Hemorragias petequiais nas serosas e edema da vesícula biliar foram alterações adicionais observadas com frequência. Rins pálidos com pontos avermelhados na cortical foram observados em um bovino. O exame histológico revelou, em 5 animais, necrose de coagulação massiva associada à hemorragia centrilobular acentuada. Um animal apresentou necrose centrilobular. Dois animais apresentaram alterações nos

¹ Recebido em 2 de julho de 2004.

Aceito para publicação em 20 de julho de 2004.

² Setor de Patologia Veterinária, Depto Patologia Clínica Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Av. Bento Gonçalves 9090, Porto Alegre, RS 91540-000. *Autor para correspondência. E-mail: davetpat@vortex.ufrgs.br

rins, caracterizadas por necrose tubular renal. Altrações histológicas no sistema nervoso central, que consistiam de edema perineuronal e perivascular com basofilia e retração de neurônios, principalmente no córtex frontal, foram observadas em cinco bovinos. *T. micrantha* causou sinais clínicos com 50g/kg e morte a partir de 54g/kg de peso. As doses fracionadas e a planta dessecada não causaram sinais de intoxicação.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Plantas tóxicas, intoxicação por planta, *Trema micrantha*, Ulmaceae, bovinos, necrose hepática.

INTRODUÇÃO

O gênero *Trema* inclui espécies de árvores de crescimento rápido que são utilizadas como pioneiras em sistemas de reflorestamento depois de queimadas e na recuperação ambiental de áreas degradadas (Nowotny & Nowotny 1993, Castellani & Aguiar 1998).

A planta é palatável e intoxicação natural por *Trema micrantha* foi observada em caprinos após o fornecimento da planta na alimentação (Gava, comunicação pessoal 2000, Traverso et al. 2003). Recentemente, após o corte de uma árvore numa pastagem com cabras, 7 animais que estavam no piquete morreram com necrose hepática após a ingestão de folhas da planta (Traverso & Driemeier, dados não publicados 2004). A intoxicação foi reproduzida em caprinos e coelhos (Traverso & Driemeier 2000, Traverso et al. 2002). O quadro clínico observado é de insuficiência hepática por necrose hepatocelular (Traverso et al. 2002, 2003). Outras alterações histológicas relatadas em caprinos e coelhos foram edema perineuronal e perivascular, tumefação e necrose de neurônios, no córtex cerebral e hipocampo (Traverso & Driemeier 2000, Traverso et al. 2002) e degeneração hidrópica do epitélio tubular renal (Traverso et al. 2002).

No Brasil, quadros de insuficiência hepática aguda foram relatados nas intoxicações naturais por *Cestrum laevigatum* (Döbereiner et al. 1969), *Cestrum parqui* (Riet-Correa et al. 1986), *C. corymbosum* var. *hirsutum* (Gava et al. 1991), *C. intermedium* (Gava et al. 1996), *Sesaea brasiliensis* (Canella et al. 1968), *Vernonia mollissima*

(Döbereiner et al. 1976), *Vernonia rubricaulis* (Tokarnia & Döbereiner 1982, Brum et al. 2002), *Xanthium cavanillesii* (Driemeier et al. 1999), *Myoporum laetum* (Bonel-Raposo et al. 2003) e *Dodonea viscosa* (Colodel et al. 2003). Como ocorrem quadros clínicos de necrose hepatocelular sem etiologia estabelecida e *T. micrantha* ocorre em todo território brasileiro, em áreas comuns a essas plantas, há necessidade de diferenciar os quadros clínico e patológico observados na intoxicação por *T. micrantha* com os de outras plantas hepatotóxicas para bovinos.

MATERIAL E MÉTODOS

Classificação botânica e coleta. Amostras de *Trema micrantha* (L.) Blume (Fig. 1) utilizadas no experimento foram encaminhadas à Fundação Zoobotânica do Rio Grande do Sul para classificação morfológica. Folhas verdes de *T. micrantha* foram coletadas nos municípios de Porto Alegre e Viamão, RS, e conservadas em refrigerador.

Animais experimentais e exames clínicos. Foram utilizados 13 bovinos, com idade de 8 a 36 meses, que receberam folhas de *T. micrantha* (Quadro 1). Ao Bovino 1 foram administradas as folhas verdes frescas por via oral em dose única, aos demais a planta era pesada e colocada no cocho para a ingestão voluntária. Bovino 9 recebeu folhas dessecadas em temperatura ambiente à sombra por 15 dias; os outros receberam as folhas verdes frescas. A dose foi fracionada para os Bovinos 7 e 8 e foi única para os demais. Os animais foram estabulados em baias de alvenaria, e antes do experimento foram mantidos em jejum prévio de 24 horas. Após a administração da planta recebiam feno de alfafa, ração comercial para bovinos e água a vontade, e eram acompanhados com exames clínicos periódicos que consistiam de avaliação do comportamento clínico, da temperatura corporal e de auscultações cardíaca, respiratória e digestiva.

Coletas de sangue, uma prévia ao experimento (48 horas antes do jejum) e outras posteriormente à administração da planta em intervalos de 24 horas, foram realizadas nos Bovinos 10 e 11, para dosagem sérica de gama-glutamil transferase (GGT), bilirrubina³ (direta e indireta), glicose, uréia e amônia⁴. GGT foi determinada pelo teste cinético Szasz modificado (Szasz 1969); as bilirrubinas foram determinadas pelo método Sims-Horn (Sims & Horn 1958), a



Fig. 1. *Trema micrantha* de porte médio em crescimento, no mês de junho.

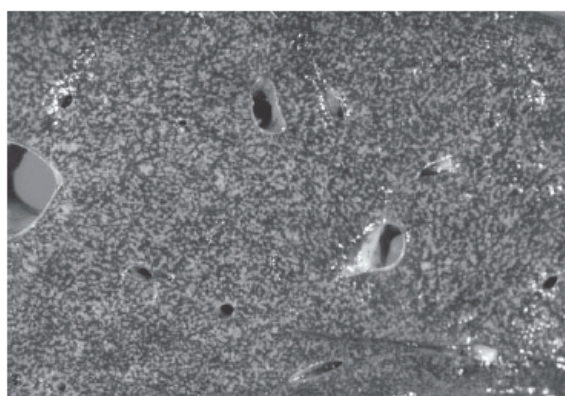


Fig. 2. Superfície de corte de fígado apresenta acentuação do padrão lobular (aspecto "noz moscada") na intoxicação experimental por *Trema micrantha* (Bovino 1).

glicose pelo método glicose oxidase (Bergmever 1986) e uréia e amônia foram dosadas pelo método ultravioleta (Bergmever 1985).

Estudo patológico. Os bovinos que morreram, foram imediatamente necropsiados e fragmentos de todos os órgãos, inclusive encéfalo e medula espinhal, foram coletados e fixados em formalina tamponada a 10% (Prophet et al. 1992). As amostras foram processadas rotineiramente para estudo histopatológico e coradas pela técnica de hematoxilina e eosina (HE) (Allen 1992). Nos cortes histológicos dos fígados foi empregada adicionalmente a imunohistoquímica (Mills 1992) com anticorpo anti-citoqueratina⁵ pela técnica de streptavidina biotina na titulação de 1:100, com DAB como cromógeno. Um encéfalo controle, obtido em abatedouro, foi processado simultaneamente com os encéfalos dos casos experimentais. Nos bovinos que não morreram foram realizadas biopsias hepáticas 15 e 30 dias após a administração da planta.

RESULTADOS

O delineamento, a evolução clínica e o desfecho da intoxicação experimental com folhas de *Trema micrantha* em bovinos estão apresentadas no Quadro 1. Dos treze bovinos que receberam folhas da planta, oito apresentaram sinais clínicos (Bov. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 e 11) desses, seis morreram (Bov. 1, 3, 4, 5, 10 e 11) e dois (Bov. 2 e 6) se recuperaram. A quantidade de 50g/kg de peso foi capaz de provocar sinais clínicos e a morte foi observada a partir de 54g/kg. Bovino 6, que recebeu 80 g/kg, apresentou sinais clínicos e se recuperou. As mortes ocorreram entre 67 e 153 horas após o término da ingestão da planta. Os Bovinos 7 e 8 que receberam doses fracionadas, Bovino 9 que recebeu planta dessecada e Bovinos 12 e 13 que receberam 35 e 40g/kg, não mostraram sinais clínicos de intoxicação.

Sinais clínicos. Os primeiros sinais clínicos nos bovinos que morreram surgiram entre 16 e 67 horas após a ingestão da

planta. Foram observadas alterações na consistência das fezes que variou de pastosa a líquida, anorexia, apatia e fraqueza progressiva, sialorréia, movimentos mastigatórios vazios e tremores musculares leves, principalmente nos membros anteriores. O quadro evoluía para relutância ao movimento, decúbito esternal com a cabeça voltada para o flanco, decúbito lateral, movimentos de pedalagem, coma e morte. Notou-se icterícia nos Bovinos 1, 3, 4 e 5. Os Bovinos 3, 4, 5 e 11 apresentaram também sinais clínicos neurológicos, com movimentos contínuos de estender e retrair o pescoço (Bov. 3 e 4), andar em círculo e bater a cabeça contra a parede (Bov. 4 e 11), hipermetria e posições anômalas de postura (Bov. 4). O Bovino 5 apresentou agressividade e permanência por longos períodos com alimento na boca sem mastigar, quando movimentado caía várias vezes, permanecendo até 10 minutos em posição de desconforto até retornar a posição de estação. O Bovino 11 tinha dificuldade para beber água, permanecia em decúbito abdominal com a cabeça apoiada no solo ou batendo, por vezes a cabeça no flanco, e tornava a colocá-la no solo fazendo isso repetidas vezes.

Achados laboratoriais. O Bovino 10 apresentou elevação da bilirrubina livre a partir de 24 horas após a ingestão da planta e aumento de GGT e bilirrubina conjugada a partir de 72 horas; não houve alterações significativas no nível sérico de glicose. No Bovino 11, 48 horas após a administração da planta, ocorreu queda nos níveis de glicose e uréia, e aumento progressivo nos níveis de bilirrubina livre e conjugada, da GGT e da amônia. Os níveis de uréia voltaram ao normal no dia da morte do animal. As dosagens séricas realizadas nos Bovinos 10 e 11 estão sumarizadas no Quadro 2.

Achados macroscópicos. Os achados de necropsia mais significativos foram observados no fígado e consistiam de acentuação do padrão lobular nas superfícies capsular e de corte (Fig. 2) caracterizadas por áreas vermelhas escuras, deprimidas, delimitadas por áreas claras e hemorragias aleatórias, exceto o Bovino 11 que apresentava o fígado difusamente vermelho-escuro. Áreas amareladas, circulares, não maiores que 2cm eram

Quadro 1. Delineamento, evolução do quadro clínico e desfecho da intoxicação experimental com folhas de *Trema micrantha* (Ulmaceae) em bovinos

Bovino no.	Peso (kg)	Dose (g/kg)	Número de doses diárias	Início dos sinais clínicos (horas)	Evolução clínica (horas)	Desfecho
1	517	54	única	16	137	Morreu
2	205	80	única	48	72	Recuperou
3	195	79	única	24	99	Morreu
4	216	106	única	38	100	Morreu
5	191	57	única	20	47	Morreu
6	197	50	única	26	48	Recuperou
7	215	60	1,3kg/d/10 dias	N.A. ^b	-	NA
8	220	57	500g/d/ 25 dias	N.A.	-	NA
9	190	60 ^a	única	N.A.	-	NA
10	86	60	única	41	106	Morreu
11	217	60	única	67	37	Morreu
12	190	40	única	N.A.	-	N.A.
13	214	45	única	N.A.	-	N.A.

^a Planta dessecada.

^b Não adoeceu.

³ Laboratório de Bioquímica da Faculdade de Veterinária. Av Bento Gonçalves 9090, Porto Alegre, RS.

⁴ Instituto H Pardini, Rua Aimorés 33, Belo Horizonte, MG 30140-070.

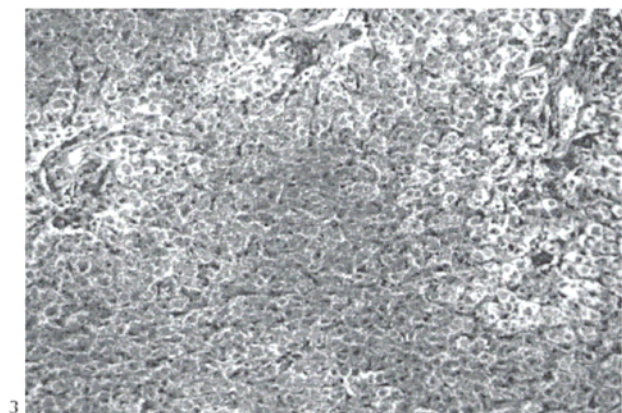
⁵ DAKO Carpinteria, Califórnia.

Quadro 2. Dosagens séricas da Intoxicação por *Trema micrantha* em bovinos

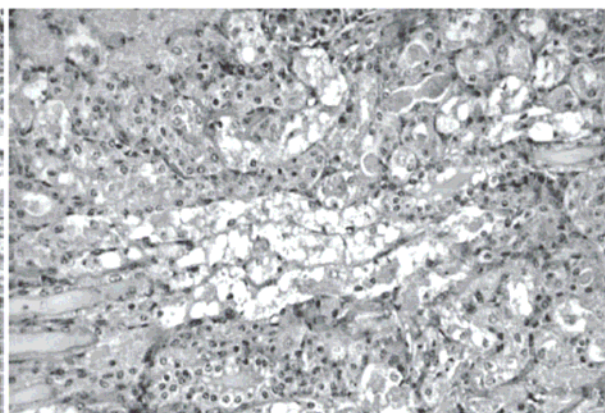
Animal no.	Hora da coleta ^a	Glicose mg/dl	Bilirrubina			GGT u/i	Uréia mg/dl	Amônia µmol/l	
			Total mg/dl	Conjugada mg/dl	Livre mg/dl				
Bovino 10	0	80,6	1,12	0,19	0,93	13,3	21,4	235,5	
	24	97,6	1,65	0,30	1,35	15,6	16,6	199,7	
	48	70,8	1,73	0,30	1,43	17,9	13,6	243,2	
	72	83,7	2,65	0,69	1,96	39,2	18,6	252,1	
	96	77,1	2,37	0,45	1,92	61,9	12,2	249,8	
	120	82,2	1,77	0,45	1,32	68,9	23,5	299,2	
Bovino 11	144	93,2	2,37	0,36	1,74	71,1	25,8	197,3	
	0	59,6	1,32	0,19	1,13	13,3	26,6	289,5	
	24	75,2	1,61	0,23	1,38	14,1	27,4	203,9	
	36	66,7	1,97	0,36	1,61	23,8	22,3	225,6	
	48	44,6	8,49	1,23	7,26	100,7	15,1	498,7	
72	42,5	11,18	2,56	8,62	117,1	24,6	1250,7		
Referência ^b		45-75	0,01-1,2	<0,4	0,1-1,0	<39	24-42	85,2	100,4

^a Após a administração da planta.

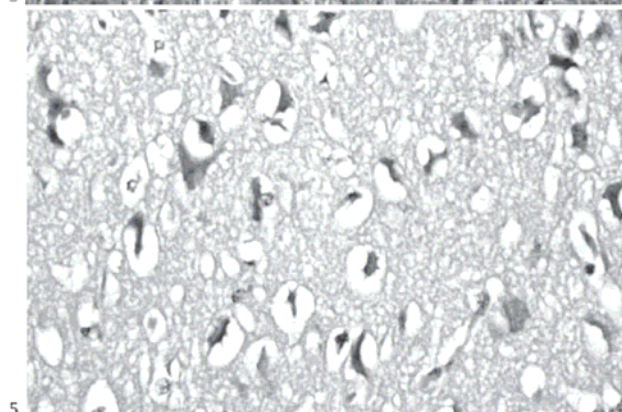
^b Radostits et al. 2000.



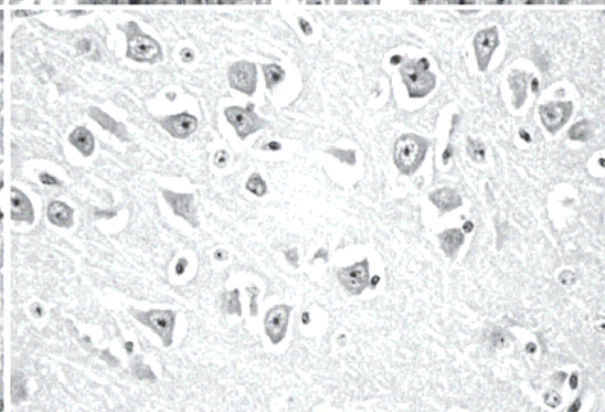
3



4



5



6

Fig. 3. Necrose hepatocelular maciça e hemorragia centrolobular acentuada na intoxicação experimental por *Trema micrantha* (Bovino 3). HE, obj. 20.

Fig. 5. Edema perineuronal, basofilia e retração dos neurônios no Córtex frontal, na intoxicação experimental por *Trema micrantha* (Bovino 3). HE, obj. 40.

Fig. 4. Necrose do epitélio tubular renal e presença de cilindros hialinos na luz dos túbulos, na intoxicação experimental por *Trema micrantha* (Bovino 10). HE, obj. 20.

Fig. 6. Córtex frontal normal de encéfalo de bovino controle. HE, obj. 40.

observadas na superfície de corte do fígado de todos animais, que apresentaram também petéquias no epicárdio e sufusões no endocárdio, petéquias e sufusões em todas as serosas e todos os órgãos da cavidade abdominal, edema de vesícula biliar e intestino delgado, e reto com fezes ressequidas envoltas por muco e/ou sangue. Ascite foi observada nos Bovinos 5 e 11. Os Bovinos 1, 5, 10 e 11 apresentavam sangue livre no lúmen intestinal. No Bovino 1 foram observados coágulos livres na cavidade abdominal e na musculatura dorsal aos rins. O Bovino 3 apresentava no encéfalo um hematoma no lobo parietal esquerdo. Petéquias múltiplas no cerebelo foram observadas no Bovino 5. O Bovino 10 apresentava edema e hemorragia perirrenal, os rins eram pálidos com múltiplos pontos avermelhados na cortical, ao corte havia edema e hemorragia na pelve; edema no teto da cavidade abdominal e em toda cavidade pélvica.

Achados histológicos. Foram observadas lesões hepáticas, nervosas e renais em diferentes intensidades. No fígado as necroses observadas caracterizavam-se por desorganização dos cordões de hepatócitos com eosinofilia intensa de citoplasma, e perda de bordos citoplasmáticos, com núcleos em picnose, cariólise e

cariorréxia. No fígado dos Bovinos 3, 4, 5 e 11 foi observado necrose hepática maciça, associada a hemorragia centrolobular acentuada (Fig. 3). O Bovino 1 teve necrose centrolobular acentuada e tumefação de hepatócitos portais. Proliferação moderada de ductos biliares foi observada em todos os bovinos, as células proliferadas apresentaram moderada marcação por citoqueratina. Áreas focalmente extensas de hepatócitos tumefeitos e citoplasma espumoso foram observados em todos os animais correspondendo àquelas áreas amareladas, observadas na superfície de corte. Os dois bovinos que adoeceram e se recuperaram (Bov. 2 e 6) e os que não adoeceram (Bov. 7, 8, 9, 12 e 13) não apresentaram alterações histológicas nas biópsias hepáticas.

Lesões renais foram observadas nos Bovinos 10 e 11; no Bovino 10 eram caracterizadas por necrose tubular renal acentuada (Fig. 4), com perda de estrutura tubular, restando grânulos eosinofílicos e debris celulares delimitados pela membrana basal, principalmente nos túbulos do córtex, tumefação de túbulos uriníferos e presença de cilindros hialinos. No Bovino 11 havia degeneração tubular renal caracterizada por tumefação das células tubulares.

Os Bovinos 1, 3, 4, 10 e 11, que morreram entre 5 e 7 dias após a administração da planta, apresentaram lesões no sistema nervoso central, caracterizadas por edema perineuronal e perivascular (Fig. 5) na substância cinzenta, mais evidente no córtex frontal, as quais não foram observadas no bovinos de controle (Fig. 6). Os Bovinos 3 e 11, apresentaram também neurônios retraídos e basofílicos na região do córtex e no hipocampo, além de basofilia quando comparadas com o controle. O Bovino 5, que morreu em 2 dias e 19 horas após a administração da planta, não apresentou alteração histológica no encéfalo.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Este experimento caracterizou as folhas de *Trema micrantha* como tóxicas para bovinos, causando morte em doses a partir de 54g/kg. Doses iguais ou superiores, quando foram fracionadas ou quando a planta foi dessecada, não demonstraram toxicidade para bovinos. A dose tóxica foi superior àquela observada na intoxicação da mesma planta para caprinos, que era de 30g/kg (Traverso et al. 2002), e de coelhos, que foi de 35g/kg (Traverso & Driemeier 2000). Não foi observada correlação entre a evolução do quadro clínico e a dose ingerida. A evolução clínica nos bovinos que morreram foi de 37 a 137 horas e nos que se recuperaram foi de 48 a 72 horas. Em caprinos que morreram a evolução clínica não foi superior a 34 horas (Traverso et al. 2002) e em coelhos intoxicados por *T. micrantha* a evolução clínica variou entre 48 e 120 horas (Traverso & Driemeier 2000).

As folhas de *T. micrantha* demonstraram ser hepatotóxicas causando sinais clínicos associados à insuficiência hepática, que foram similares aos descritos para caprinos experimentalmente intoxicados por *T. micrantha* (Traverso et al. 2002). Nesse trabalho constataram-se alterações bioquímicas pela insuficiência hepática, com elevações da GGT e da bilirrubina, hiperamonemia e hipoglicemia. Possivelmente os sinais clínicos neurológicos observados nos bovinos desse experimento estão relacionados com a encefalopatia hepática (Tennant 1997, Radostits et al. 2000).

Os achados de necropsia, descritos no fígado de bovinos intoxicados por *T. micrantha* são semelhantes às que ocorrem pelo consumo desta planta em caprinos (Traverso et al. 2002, 2003) e coelhos (Traverso & Driemeier 2000), bem como nas demais plantas de ação hepatotóxica aguda que ocorrem no Brasil (Tokarnia et al. 2000). O edema perirenal observado é semelhante àqueles encontrados nas plantas essencialmente nefrotóxicas, *Thilao glaucocarpa* e *Amaranthus* spp (Tokarnia et al. 2000), e se deve aparentemente ao refluxo tubular, com consequente drenagem linfática e saída do líquido até o tecido intersticial perirrenal (Maxie 1993). Não foi possível correlacionar as alterações renais, descritas neste estudo, com a dose ingerida, a evolução clínica ou com o padrão de lesão hepática.

A necrose hepatocelular observada na intoxicação por *T. micrantha* em bovinos é semelhante àquelas descritas para a intoxicação natural e experimental por *T. micrantha* em caprinos (Traverso et al. 2002, 2003) e em bovinos intoxicados por *Vernonia* spp (Tokarnia et al. 2000), *Dodonea viscosa* (Colodel et al. 2003, Cattani et al. 2004), *Cestrum corymbosum* var. *hirsutum* (Gava et al. 1991) e *Xanthium cavanillesii* (Colodel 2000). Notou-se correla-

ção entre a intensidade da necrose hepatocelular e a evolução clínica dos bovinos intoxicados por *T. micrantha*.

As lesões neuronais descritas neste trabalho, caracterizadas por cromatólise neuronal com perdas dos bordos citoplasmáticos e picnose nuclear, relatadas na intoxicação por *T. micrantha* em coelhos (Traverso & Driemeier 2000) e caprinos (Traverso et al. 2002, 2003), são similares às descritas em casos de hipoglicemia (Jubb & Huxtable 1993). Dosagens séricas de glicose, inferiores aos valores por nós observados, foram relatadas nos casos de intoxicação em bovinos por *Xanthium cavanillesii* (Colodel et al. 2000) e *Dodonea viscosa* (Colodel et al. 2003); em ambos casos não foram relatadas alterações histológicas no sistema nervoso. Talvez a presença de lesões neuronais nos casos de intoxicação por *T. micrantha* esteja relacionada ao prolongado quadro clínico observado na intoxicação por essa planta. A ausência de lesões neurológicas no Bovino 5, que morreu em 47 horas após o início dos sinais clínicos, corrobora para esta suspeita. A presença de lesões histológicas no sistema nervoso do Bovino 11, que teve evolução clínica de 37 horas, mas morreu 104 horas após a ingestão da planta, é um indício que o prolongado tempo entre a ingestão da planta até a morte do animal também influencia no desenvolvimento das lesões no sistema nervoso. Em nossas observações e pelos dados obtidos neste trabalho, constata-se que, mesmo com a dose tóxica relativamente alta, podem ocorrer intoxicações naturais em bovinos pelo consumo de *T. micrantha* após queda da árvore ou quando as folhas são fornecidas como forragem em períodos de estiagem; pois a planta aparenta boa palatabilidade.

REFERÊNCIAS

- Allen T.C. 1992. Hematoxylin and Eosin, p.53-58. In: Prophet E.B., Mills B., Arrington J.B. & Sobin L.H. (ed.) Laboratory Methods in Histotechnology. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC. 279p.
- Bergmeyer H.V. 1985. Methods of Enzymatic Analysis. Vol.8. 3rd ed.. Verlag Chemie, Deerfield Beach, p.444-449.
- Bergmeyer H.V. 1986. Methods of Enzymatic Analysis. Vol.6. 3rd ed. Deerfield Beach. Verlag Chemie, Deerfield Beach, p.178-184.
- Bonel-Raposo J.P, Driemeier D., Barros S.S. & Fernandes C.G. 2003. Evolução das lesões histológicas e ultra-estruturais no fígado de ovinos e bovinos experimentalmente intoxicados por *Myoporum laetum*. Pesq. Vet. Bras. 23(4):149-155.
- Braga M.B., Castilhos L.M.L. & Santos M.N. 1985. Biópsia hepática em bovinos: proposta de nova técnica. Ciência Rural, Santa Maria, 15(1):79-88.
- Brum K.B., Purisco E., Lemos R.A.A. & Riet-Correa F. 2002. Intoxicação por *Vernonia rubricaulis* em bovinos no Mato Grosso do Sul. Pesq. Vet. Bras. 22(3):147-148.
- Canella C.E.C., Tokarnia C.H. & Döbereiner J. 1968. Intoxicação por *Sessee brasiliensis* Toledo em bovinos. Pesq. Agropec. Bras. 3:333-340.
- Castellani E.D. & Aguiar I.B. 1998. Preliminary conditions for germination of *Trema micrantha* (L.) Blume seeds. Revta Bras. Eng. Agríc. Ambiental 2(1):80-83.
- Cattani C.S., Colodel E.M., Traverso S.D., Correa A.M.R. & Driemeier D. 2004. Intoxicação experimental por *Dodonea viscosa* (Sapindaceae) em bovinos. Pesq. Vet. Bras. 24(1):31-34.
- Colodel E.M., Driemeier D. & Pilati C. 2000. Intoxicação experimental pelos frutos de *Xanthium cavanillesii* (Asteraceae) em bovinos. Pesq. Vet. Bras. 20(1):31-38.

- Colodel E.M., Traverso S.D., Seitz A.L., Correa A.M.R., Oliveira F.N., Driemeier D. & Gava A. 2003. Spontaneous poisoning by *Dodonaea viscosa* (Sapindaceae) in cattle. *Vet. Hum. Toxicol.* 45(3):147-148.
- Döbereiner J., Tokarnia C.H. & Canella C.E.C. 1969. Intoxicação por *Cestrum laevigatum* Schlecht., a causa das 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 do Mato Grosso. *Pesq. Agropec. Bras.* 11:49-58.
- Driemeier D., Irigoyen L.F., Loretti A.P., Colodel E.M. & Barros C.S.L. 1999. Intoxicação espontânea pelos frutos de *Xanthium cavanillesii* (Asteraceae) em bovinos no Rio Grande do Sul. *Pesq. Vet. Bras.* 19(1):1-13.
- Gava A. 2000. Comunicação pessoal (Laboratório de Patologia Animal, UDESC, Lages, SC).
- 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 L., Varaschin M.S., Neves D.S., Tigre A.P. & Lessmann F. 1996. Intoxicação por *Cestrum intermedium* (Solanaceae) em bovinos. *Pesq. Vet. Bras.* 16(4):117-120.
- Jubb K.V.F. & Huxtable C.R. 1993. The nervous system, p.267-440. In: Jubb K.V.F., Kennedy P.C. & Palmer N. (ed.) *Pathology of Domestic Animals*. Vol. 1. 4th ed. Academic Press, San Diego.
- Maxie M.G. 1993. The urinary system, p.343-411. In: Jubb K. V. F., Kennedy P. C. & Palmer N. (ed.) *Pathology of Domestic Animals*. Vol. 2. 4th ed. Academic Press, San Diego.
- Mills B. 1992. Immunohistochemistry. p.247-256. In: Prophet E.B., Mills B., Arrington J.B. & Sobin L.H. *Laboratory Methods in Histotechnology*. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC.
- Nowotny K. & Nowotny M.P. 1993. Agrossilvicultura baseada na dinâmica e na biodiversidade da Mata Atlântica, p.11-20. In: Jesus E.L., von der Weid J.M., Grzybowski L.M.C. & Almeida S.G. (ed.) *Alternativas. Cadernos de Agroecologia*. AS-PTA, Rio de Janeiro.
- Prophet E.B., Mills B., Arrington J.B. & Sobin L.H. 1992. *Laboratory Methods in Histotechnology*. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC. 279 p.
- Radostits O.M., Gay C.C., Blood D.C. & Hinchcliff K.W. 2000. *Veterinary Medicine*. 9th ed. Baillière Tindall, London. 1763 p.
- Riet-Correa E, Schild A.L. & Méndez M.C. 1986. Intoxicação por *Cestrum parqui* (Solanaceae) em bovinos no Rio Grande do Sul. *Pesq. Vet. Bras.* 6(4):111-115.
- Sims E.H. & Horn C. 1958. Some observations Powel's method for the determination of serum bilirubin. *Am. J. Clin. Path.* 29:412.
- Szasz G. 1969. A kinetic photometric method for serum gamma-glutamyl transpeptidase *Clin Chem* 15: 124-136.
- Tennant B. C., 1997: Hepatic function. In: Kaneko, J.J., Harvey J.W. & Bruss M.L. (ed.), *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, 5th ed, p. 327-352. Academic Press, San Diego.
- 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. & Peixoto P.V. 2000 *Plantas Tóxicas do Brasil*. Editora Helianthus, Rio de Janeiro. 310 p.
- Traverso S.D. & Driemeier D. 2000. Experimental *Trema micrantha* (Ulmaceae) poisoning in rabbits. *Vet. Human Toxicol.* 42(5):301-302.
- Traverso S.D., Correa A.M., Pescador C.A., Colodel E.D., Cruz C.E.F. & Driemeier D. 2002. Intoxicação experimental por *Trema micrantha* (Ulmaceae) em caprinos. 2002. *Pesq. Vet. Bras.* 22(4):141-147.
- Traverso S.D., Colodel E.D., Loretti A.P., Correa A.M. & Driemeier D. 2003. Intoxicação natural por *Trema micrantha* em caprinos. *Ciência Rural*, Santa Maria, 33(1):133-136.
- Traverso S.D. & Driemeier D. 2004. Dados não publicados (Setor de Patologia Veterinária, UFRGS, Porto Alegre, RS).

Figuras adicionais referentes a intoxicação experimental por *Trema micrantha* em bovinos



Figura 3. Intoxicação experimental por *Trema micrantha* **A** – Animal com feno na boca e depressão (Bovino 5). **B** – Bovino apoiado sobre o externo e mandíbula (Bovino 5). **C** - Movimentos de pedalagem e movimentos rítmicos de cabeça (Bovino 4). **D** – opistótono (Bovino 3).

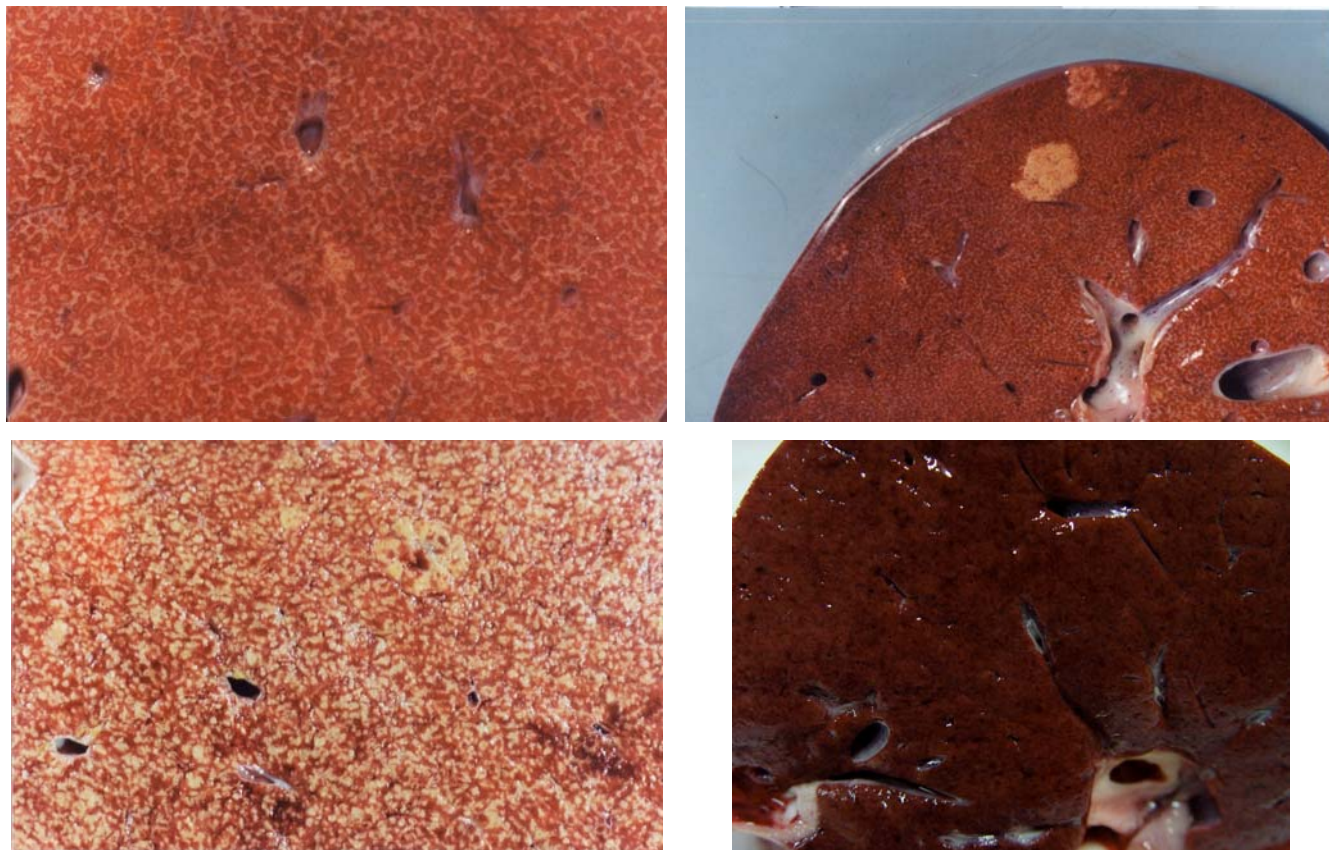


Figura 4. Intoxicação experimental por *Trema micrantha* em bovinos. **A** – Fígado superfície de corte com aspecto variegado (Bovino 1). **B** – Fígado superfície de corte com lobulação evidente e focos amarelo claros (Bovino 3). **C** - Fígado superfície de corte (Bovino 5). **D** – Fígado superfície de corte, coloração vermelho escuro difuso (Bovino 10).



Figura 5. Intoxicação experimental por *Trematol micrantha* em bovinos. **A** – Hemorragia petéquiás na serosa da cavidade abdominal (Bovino 4). **B** – Sangue livre na luz do intestino (Bovino 4). **C** – Edema na cavidade pélvica (Bovino 10) **D** – Edema perirrenal (Bovino 10). **E** - Rim com pontos múltiplos na cortical (Bovino 10).

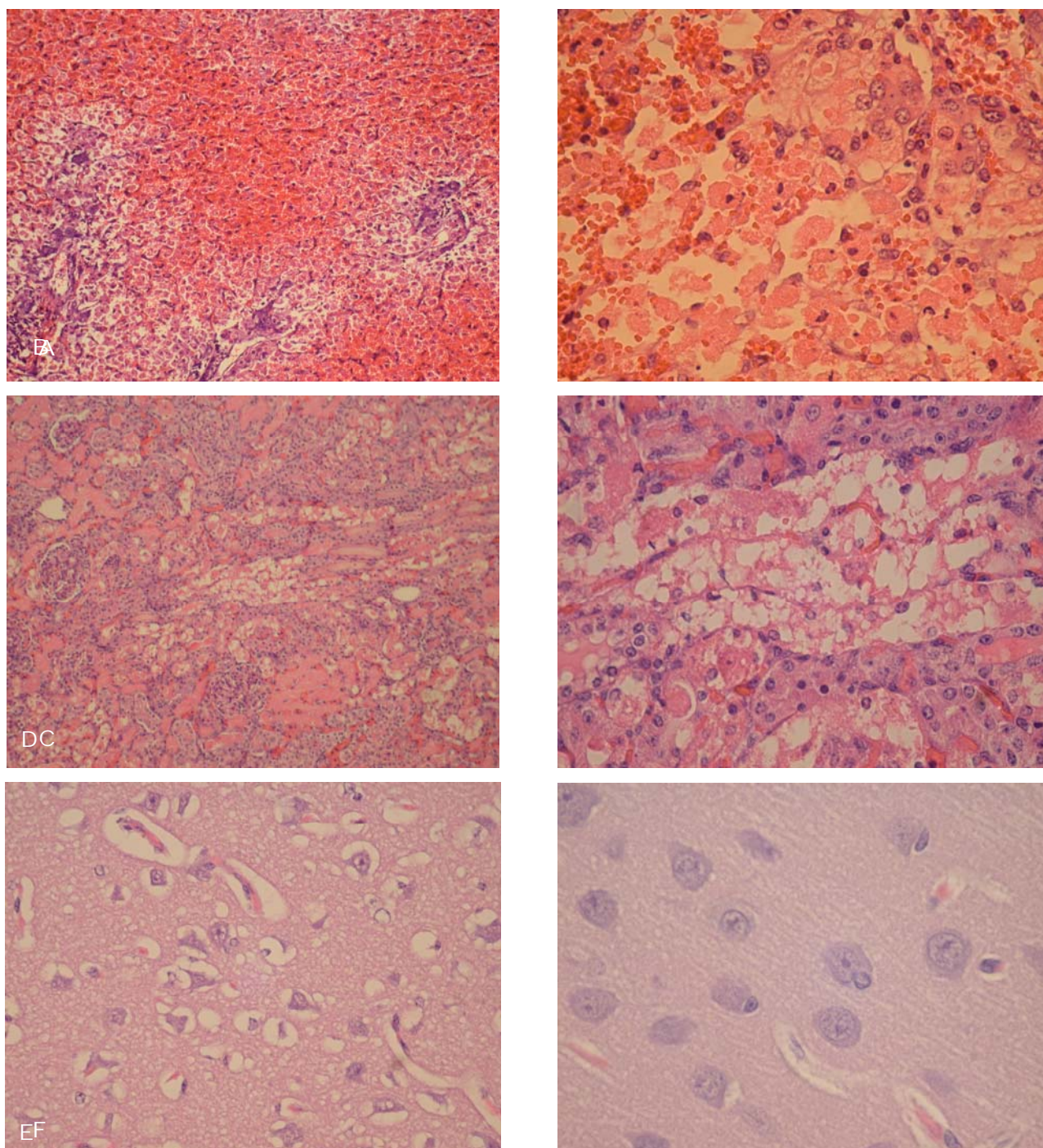


Figura 6. Intoxicação experimental por *Trematol* em bovinos. **A** – Fígado, necrose hepatocelular massiva e hemorragia centrolobular acentuada (Bovino 3 HE obj. 10). **B** – Fígado, necrose de hepatócitos associada a hemorragia (Bovino 4 HE obj. 40). **C** – Rim; necrose tubular renal e cilindros hialinos (Bovino 10 – HE obj. 10). **D** – Rim; necrose tubular renal (Bovino 10 – HE obj. 40). **E** – Encéfalo, córtex frontal, edema perineuronal basofilia e retração de neurônios. (Bovino 3 – HE obj, 40). **F** – Encéfalo, córtex frontal sem alterações (Bovino controle – HE obj. 40)

6 DISCUSSÃO GERAL

A condição mais comum para a ocorrência de intoxicação espontânea por plantas que causam necrose hepática aguda é a fome. Normalmente os surtos estão relacionados com estiagem e escassez de pastagem, fazendo com que os animais ingiram plantas que normalmente não comeriam, como ocorre nos casos de *Cestrum laevigatum* ou *Sessea brasiliensis* (Tokarnia et al., 2000). O fornecimento de resíduos contaminados aos animais nas intoxicações por *Xanthium cavanillesii* e a derrubada de árvores e ventos fortes na intoxicação por *Myoporum laetum* são fatores importantes na epidemiologia da intoxicação (Driemeier et al., 1999 e Bonel Raposo et al., 2003). As formas de intoxicação por *T micrantha* diferem em alguns aspectos das demais plantas tóxicas do mesmo grupo. A planta apresenta boa palatabilidade e a derrubada de mata, ventos fortes ou o fornecimento da planta ao animal são as condições em que as intoxicações espontâneas ocorrem.

A evolução clínica da intoxicação por *T micrantha* difere das outras plantas de mesmo grupo de ação. Em bovinos, nas plantas que causam toxicidade hepática aguda, os sinais clínicos iniciam entre 6 horas após a ingestão da planta, no caso de *Xanthium* sp (Colodel et al., 2000), até 45 horas no caso de *D viscosa* (Cattani et al., 2004). Na intoxicação por *T micrantha* os sinais clínicos ocorrem entre 16 a 68 horas após a ingestão da planta. A evolução clínica mais prolongada nas plantas que causam necrose hepática aguda, em geral, não excede a 29 horas (*V mollissima* – Döbereiner et al., 1976) e na intoxicação por *Trema* este período varia de 37 a 137 horas. A morte dos bovinos a partir de 99

horas após a ingestão da planta, não é observada nos demais plantas hepatotóxicas agudas. O mesmo ocorre com caprinos naturalmente intoxicados com *T micrantha* onde a morte ocorre a partir de 51 horas após a ingestão da planta, períodos estes não observados em caprinos intoxicados por outras plantas que causam necrose hepática aguda (*Cestrum laevigatum* – Peixoto et al., 2000 e *Vernonia mollissima* – Stolf et al., 1987).

Os achados clínicos e patológicos observados nesses trabalhos caracterizam a *T micrantha* como planta de ação hepatotóxica aguda. Os sinais clínicos observados nas intoxicações naturais em caprinos e na reprodução experimental em bovinos são decorrentes da necrose hepática aguda. A localização centrolobular característica da necrose de coagulação hepatocelular deve-se a distribuição das enzimas pertencentes ao sistema oxidase microssomal de função mista, responsáveis pela transformação de compostos exógenos em metabólitos tóxicos, que se encontra em maior concentração nos hepatócitos da região centrolobular. Aliado a isto, esses hepatócitos estão mais distantes do espaço porta, onde o sangue é mais concentrado em oxigênio, o que os torna mais vulneráveis a agressões.

As lesões de necropsia encontradas na intoxicação por *Trema* são também descritas na literatura. As hemorragias espontâneas fazem parte do quadro de insuficiência hepática. A necrose hepática aguda atua na coagulação de duas formas: Queda nos fatores de coagulação com deficiência de fibrinogênio, tromboplastina e protrombina (Radostits et al., 2000) e alterações no equilíbrio entre a formação controlada de fibrina e fibrinólise (Valli 1993). Aliado a isso, na necrose hepática aguda, um grande volume de sangue é colocado em contato com extensas áreas de parênquima e endotélio sinusoidal lesado, isso dispara a cascata de coagulação e induz a fibrinólise compensatória. A diminuição na produção e o rápido consumo de fatores de coagulação, aliados a intensa fibrinólise resultam em coagulação intravascular disseminada com hemorragias nos diversos tecidos (Kelly 1993).

O edema é um achado freqüente na insuficiência hepática. A sua formação ocorre devido a diminuição na formação de aminoácidos, sintetizados no fígado,

ocasionando queda nas proteínas plasmáticas e diminuição da pressão oncótica (Radostits et al., 2000). O edema perirrenal, que se observa nas lesões renais agudas deve-se, aparentemente, a um refluxo tubular com conseqüente drenagem linfática e saída do líquido até o tecido conectivo perirrenal (Maxie 1993).

A necrose hepática centrolobular e massiva observada nas intoxicações por *T micrantha* também são descritas nas hepatopatias agudas, porém as lesões no sistema nervoso central são citadas somente nos casos de *T micrantha*. A insuficiência hepática pode causar alterações no sistema nervoso central por hiperamonemia ou por hipoglicemia. Na hiperamonemia a lesão é caracterizada pela vacuolização da substância branca (Hooper 1975), a alteração histológica é conhecida como degeneração esponjosa ou *status spongiosus*. O aumento dos níveis de amônia deve-se a danos nos hepatócitos, que são responsáveis pela transformação de amônia em uréia na região portal e em glutamina na região centrolobular (Tennant 1997). Em bovinos saudáveis, a relação entre a concentração de amônia e uréia é de 9:1, passando para > 30:1 nas doenças hepáticas (Radostits et al., 2000).

As lesões histológicas no sistema nervoso, observadas nos caprinos da intoxicação espontânea e nos bovinos do experimento, são semelhantes às descritas na hipoglicemia e aquelas relatadas em caprinos e coelhos intoxicados por *T micrantha* (Traverso & Driemeier 2000 e Traverso et al., 2002). A hipoglicemia é um efeito primário da lesão hepática aguda (Radostits et al. 2000) e produz lesões neurológicas caracterizadas por cromatólise e completo desaparecimento das margens citoplasmáticas, com posterior descoloração do citoplasma e necrose nuclear (Jubb & Huxtable 1993). Dosagens inferiores de glicose àquelas por nós encontradas foram observadas nas intoxicações por *Xanthium cavanillesii* (Colodel et al., 2000) e *Dodonea viscosa* (Cattani et al., 2004) e, em ambos os casos, não foram observados lesões histológicas no sistema nervoso central decorrentes de hipoglicemia.

O quadro clínico prolongado, observado na intoxicação por *T micrantha* parece ter papel importante no desenvolvimento das alterações neurológicas. O

não aparecimento de lesões no sistema nervoso central do bovino que morreu 48 horas após o surgimento dos sinais clínicos favorece essa suspeita. A maior evolução clínica observada nas demais plantas de ação hepatotóxica foi de 48 horas nas intoxicações por *C laevigatum* (Döbereiner et al. 1969) *C parqui* (Riet-Correa et al., 1986), *C intermedium* (Gava et al. 1986), *V. rubricaulis* (Brum et al. 2002) *D viscosa* (Cattani 2004) e nesses casos, não foram encontradas alterações no sistema nervoso central dos animais intoxicados, semelhantes aos por nós observados. Degeneração esponjosa do SNC, secundária a hiperamonemia, em animais que morreram por hepatite tóxica aguda foram descritos nos casos de intoxicação por *S brasiliensis* (Chaulet et al., 1990), e essas lesões diferem daquelas encontradas nas intoxicações por *T micrantha* (Traverso & Driemeier 2000, Traverso et al., 2002 e Traverso et al., 2005)

Outro fator relevante é o tempo decorrido entre a ingestão da planta e a morte dos animais. Um dos bovinos intoxicados por *T micrantha* com evolução clínica de 34 horas apresentou lesão neurológica, mas esse animal morreu 104 horas após a ingestão da planta. O tempo mais prolongado entre ingestão da planta e morte do animal nas demais plantas de ação hepatotóxica aguda foi de 86 horas (*V mollissima* - Gava et al., 1987) e esse não apresentou lesões histológicas no sistema nervoso central. A rápida evolução clínica e a ausência de sinais de lesões no sistema nervoso central nas demais plantas de ação hepatotóxica aguda, a evolução clínica prolongada e a presença de lesões no sistema nervoso central na intoxicação por *T micrantha*, indicam que o tempo prolongado entre a ingestão da planta e a morte do animal talvez também influenciem no aparecimento das lesões nervosas. A deficiência nutricional, intoxicação e desordens metabólicas podem provocar edema cerebral (Summer et al., 1995) e talvez esta seja a explicação para os edemas perivascular e perineuronais observados, aliados a basofilia e retração neuronal.

Em relação ao quadro nefrotóxico produzido pela ingestão de *Trema micrantha*, principalmente as lesões histológicas do rim, são semelhantes às descritas nas intoxicações por outras plantas hepatotóxicas *V. rubricaulis* (Brum et al., 2004 e Tokarnia & Döbereiner 1982), *V mollissima* (Stolf et al., 1987, Gava

et al., 1986 e Tokarnia et al., 1986), *V squarrosa* (Tokarnia & Döbereiner 1983) e *S. brasiliensis* (Chaulet et al., 1990) Várias plantas e substâncias primariamente hepatotóxicas são também nefrotóxicas. A intensidade da lesão tubular muitas vezes está relacionada com o tempo de exposição à toxina e a evolução clínica do quadro da intoxicação (Jones et al., 2000). Nos casos de *T micrantha* a evolução é prolongada e talvez isso favoreça o aparecimento das lesões renais. Na intoxicação por *V mollissima* o tempo de evolução mais prolongado produziu lesões renais mais graves (Stolf et al., 1987). O mesmo foi observado na intoxicação por *V squarrosa* onde, na intoxicação aguda, observou-se necrose hepática e degeneração vacuolar acentuada dos túbulos uriníferos; e na intoxicação subaguda observou-se esteatose difusa e moderada do fígado e necrose de coagulação tubular renal (Tokarnia e Döbereiner, 1983). Convém lembrar que as três plantas nefrotóxicas do Brasil *Amaranthus spinosus* (Peixoto et al., 2003 e Lemos et al., 1993), *Thiloa glaucocarpa* (Tokarnia et al., 1981) e *Dimorphandra mollis* (Tokarnia & Döbereiner, 1967), apresentam quadro evolutivo subagudo; e as lesões renais são de necrose de coagulação, mas há também lesões hepáticas de menor importância.

A necrose hepática centrolobular, característica de hepatopatias tóxicas, deve-se ao fato dos hepatócitos da região portal estarem mais distantes da origem do sangue oxigenado do espaço porta (MacLachlan; Cullen 1995) e da maior concentração, nessa região, de enzimas pertencentes ao sistema oxidase de função mista microsomal (MMFO), que têm capacidade de transformar certos componentes exógenos em metabólitos reativos, capazes de lesionar as células (Kelly 1993). Algumas plantas acentuam ou diminuem a ação do MMFO. Períodos prolongados de fome podem reduzir a atividade enzimática, pois catabolizam essas enzimas e, animais bem alimentados que passam por jejum podem ter aumento na atividade enzimática (Kelly 1993). Quando há estimulação da atividade enzimática há enzimas suficientes nos hepatócitos da região centrolobular e mediozonal para a metabolização, 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 a perda de apetite e parada na alimentação dos animais intoxicados por *T micrantha* tenha alterado a atividade enzimática dos animais, determinando necrose massiva do fígado.

A lesão histológica hepática característica da intoxicação por plantas hepatotóxicas agudas é a necrose de coagulação centrolobular, porém, esta necrose varia de intensidade e distribuição de lesão conforme as diferentes plantas hepatotóxicas e, conforme o quadro clínico em uma mesma planta. Geralmente a necrose está associada a graus variados de degeneração hepática periportal, congestão e hemorragia.

Nas intoxicações por *Sessea brasiliense* (Canella et al., 1968), *Cestrum laevigatum* (Döbereiner et al., 1969), e *Cestrum parqui*, (Riet-Correa, et al, 1986) *Cestrum intermedium* (Gava et al., 1996) observa-se necrose centrolobular acentuada, com núcleo dos hepatócitos em cariorrexia e cariólise, associada à congestão e hemorragia centrolobulares acentuadas (Canella et al., 1968, Döbereiner et al., 1969, Riet-Correa, et al., 1986, Gava et al., 1991 Gava, et al., 1996). Segue-se a esta área, em sentido perilobular, uma faixa com espessura de 3 a 4 hepatócitos, com citoplasma espumoso e com os núcleos em lise (Canella et al., 1968, Döbereiner et al., 1969). As células hepáticas perilobulares estão com os núcleos intactos, contêm em seus citoplasmas um único grande vacúolo ou numerosos e pequenos vacúolos (Döbereiner et al., 1969). Pela coloração de Sudam III as células periportais são positivas para gordura (Canella et al., 1968, Döbereiner et al., 1969), exceto na intoxicação por *Cestrum intermedium* (Gava et al., 1996). A zona de vacuolização mediozonal nem sempre é observada nas intoxicações por *Cestrum* spp. Na intoxicação por *Cestrum laevigatum* há infiltrado linfocitário moderado; nódulos de regeneração e proliferação de ducto biliar foram observados em alguns casos naturais de intoxicação aguda pela planta. (Döbereiner et al., 1969). Necrose centrolobular e vacuolização de citoplasma adjacentes também foi observado no fígado de um bovino que morreu após ter ingerido 40g/kg de *Myoporum laetum* (Bonel-Raposo et al., 2003).

Na intoxicação por *Xanthium* spp. em bovinos a lesão assemelha-se a anteriormente descrita, mas a necrose atinge dois terços do lóbulo hepático, a partir da veia centrolobular, sendo centrolobular e mediozonal. Observa-se necrose coagulativa associada à congestão e hemorragia, os hepatócitos estão necróticos, dissociados, diminuídos de tamanho, com citoplasma eosinofílico, condensado, homogêneo, refringente e com núcleo picnótico, cariorrético ou ausente. Em alguns casos, a zona intermediária, além da necrose, apresenta estreita faixa de hepatócitos tumefeitos, vesiculares ou espumosos, semelhante às intoxicações por *Cestrum* spp. Os núcleos, nesses casos, em muitas vezes estão picnóticos e com evolução para lise. A maior parte do hepatócitos periportais estão levemente tumefeitos com citoplasma granular e microvesicular (Driemeier et al., 1999).

Nas intoxicações por *Vernonia* spp. (Tokarnia et. Al., 2000) *Trema micrantha*, *Dodonea viscosa* (Colodel et al., 2003) e *Cestrum corymbosum* (Gava et al., 1991) em bovinos há, na grande maioria dos casos, necrose e lise de quase todo o parênquima, restando poucas células hepáticas na periferia dos lóbulos que apresentam o citoplasma acentuadamente vacuolizado e com integridade nuclear. Na área necrótica as células apresentam seus núcleos em picnose, cariorrexia ou com ausência nuclear e citoplasma intensamente eosinofílico. (Tokarnia et. al., 2000, Döbereiner et al., 1976, Colodel et al., 2003). Congestão e hemorragia podem ou não estar associadas; a distribuição da hemorragia é aleatória e varia de intensidade. Na intoxicação em bovinos por *Dodonea viscosa* e por *Vernonia* spp. observam-se, nos casos de intoxicação prolongada, os hepatócitos da região periportal tumefeitos e vacuolizados com preservação nuclear (Döbereiner et al 1976 e Colodel et al 2003). Na intoxicação por *Trema micrantha*, às vezes lobos inteiros são poupados da necrose, observando-se tumefação e vacuolização citoplasmática de todo o lóbulo, na grande maioria não associado à hemorragia. (Traverso et al., 2005)

As alterações hepáticas observadas nas intoxicações por plantas que causam necrose hepática aguda são semelhantes entre si e, muitas dessas lesões, são as mesmas para diferentes plantas. A melhor maneira para chegar a

conclusão de qual planta está envolvida no processo, é sempre a constatação da planta no local, embora algumas alterações histológicas possam sugerir qual planta pode estar envolvida na mortalidade. A necrose lobular massiva do fígado, por exemplo, é observada na intoxicação por *Dodonea viscosa*, *Trema micrantha* e *Vernonia* spp, embora necrose centrolobular com degeneração periportal também sejam achados histológicos dessas plantas. A necrose centrolobular associada à necrose e vacuolização mediozonal sugere intoxicação por *Cestrum* spp., *Sessea* spp. e *Xanthium* spp mas, também nesses casos, o padrão histológico da lesão pode variar. Além das alterações histológicas hepáticas, as alterações extras hepáticas podem auxiliar na etiologia da planta envolvida. Degeneração e ou necrose tubular renal podem ser observadas as intoxicações por *Trema micrantha* (Traverso et al., 2005), *Sessea brasiliensis* (Chaulet et al., 1990) e *Vernonia* spp (Stolf et al., 1987, Tokarnia; Döbereiner 1983). No caso específico de *Trema micrantha* a lesão histológica do cérebro é bastante sugestiva, quando associada à lesão hepática; nesses casos as alterações nervosas estão restritas a substância cinzenta do encéfalo, diferenciado-se das demais espécies de plantas hepatotóxicas, que não apresentam lesão, ou no caso de *Sessea brasiliensis* são caracterizadas por vacuolização da substância branca (Chaulet et al., 1990).

7. ANEXOS

7.1. Experimental *Trema micrantha* (Ulmaceae) Poisoning in Rabbits.

Traverso SD & Driemeier D.

Department of Veterinary Pathology, Federal University of Rio Grande do Sul,
Porto Alegre RS Brazil.

Nine rabbits presented signs of neurological disturbance and died after experimentally fed fresh leaves of *Trema micrantha*. At a rate of 35 g/kg bw, the plant proved toxic to rabbits. Clinical features and macroscopic lesions were similar to those described in *Trema tomentosa* poisoning. Main histological findings were degenerative and necrotic lesions affecting liver and the central nervous system.

Figuras adicionais referentes a intoxicação experimental por *Trema micrantha* em coelhos.

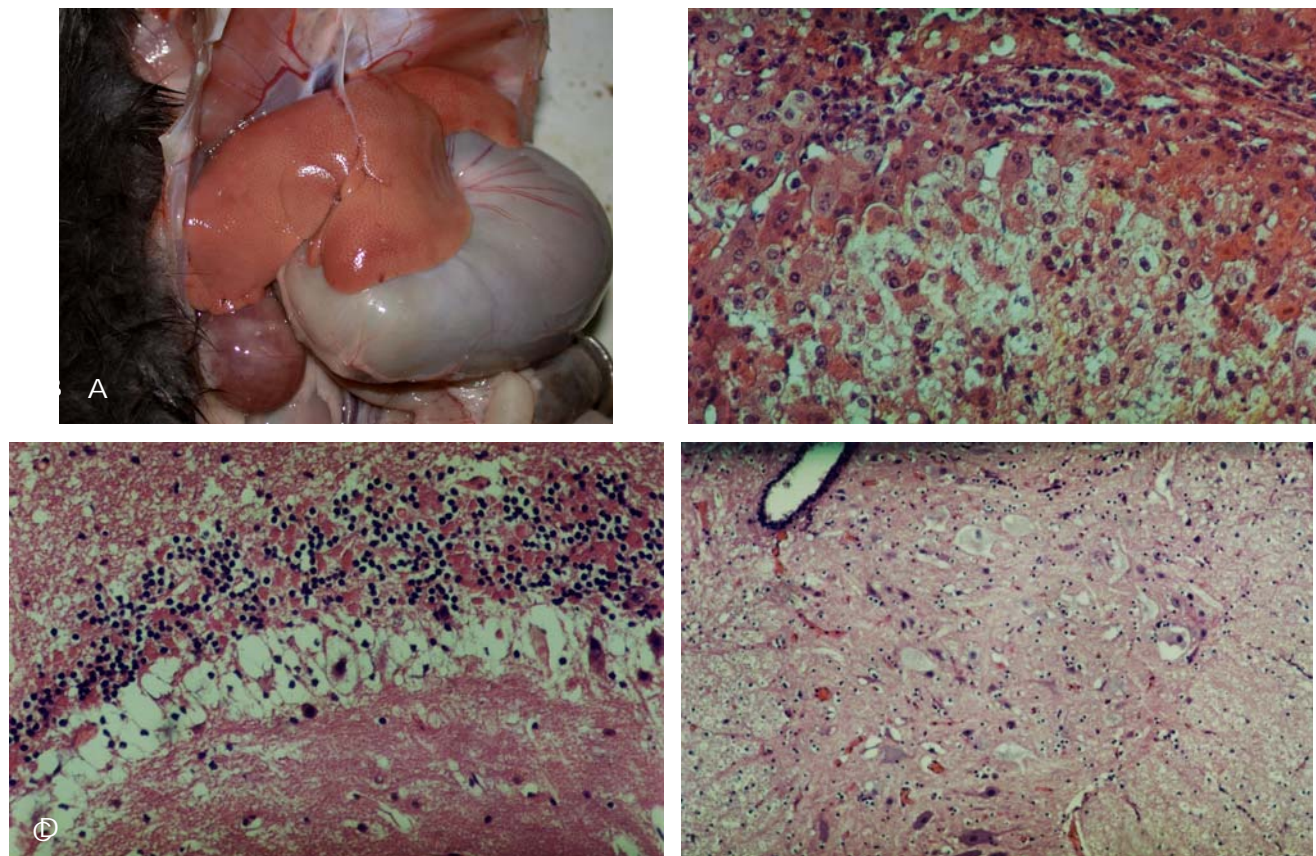


Figura 7. Intoxicação experimental por *Trema micrantha* em coelhos **A** – Fígado pálido superfície capsular. **B** – Fígado, necrose centrolobular e tumefação de hepatócitos portais (HE obj, 20). **C** – Cerebelo, tumefação e necrose de neurônios de Purkinje (HE obj. 40) **D** – Medula espinha, tumefação e vacuolização de neurônios (HE obj. 10)

7.2. Intoxicação experimental por *Trema micrantha* (Ulmaceae) em caprinos

Sandra Davi Traverso, André Mendes Ribeiro Corrêa, Caroline Argenta Pescador, Edson Moleta Colodel, Cláudio Estêvão Farias da Cruz e David Driemeier

RESUMÃO. Sete caprinos receberam, por sonda esofágica, uma suspensão aquosa de folhas verdes de *Trema micrantha* moídas e um outro recebeu folhas verdes da planta à vontade. Os sinais clínicos iniciaram-se 2 dias após a ingestão e ocorreram em seis caprinos, cinco dos quais morreram em até 4 dias. Os animais doentes permaneciam longos períodos em estação, com cabeça baixa, olhar fixo, apáticos e inapetentes. Tenesmo, incoordenação e movimentos rítmicos laterais da cabeça também foram observados. *T. micrantha* mostrou-se tóxica a partir de 30g/kg de peso corporal. A alteração macroscópica mais significativa foi observada no fígado, que se apresentou friável, amarelado e com acentuado padrão lobular. Ao corte, havia áreas vermelhas, deprimidas e entremeadas por áreas mais claras. Em um animal, a coloração do fígado era vermelha, homogênea, mais clara que o normal e sem evidência do padrão lobular. Petéquias foram constatadas entre a escápula e o esterno, no epicárdio, no mediastino e nas serosas dos órgãos da cavidade abdominal. A principal alteração histológica foi necrose coagulativa centro-lobular que, em alguns casos, atingia todo o lóbulo, associada à congestão, hemorragia e alterações degenerativas nos hepatócitos circunjacentes. No sistema nervoso, havia tumefação de neurônios, mais proeminente no córtex frontal, associado a edema perineuronal e perivascular.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Plantas tóxicas, intoxicação por plantas, *Trema micrantha*, Ulmaceae, caprinos.

Figuras adicionais referentes a intoxicação experimental por *Trema micrantha* em caprinos.

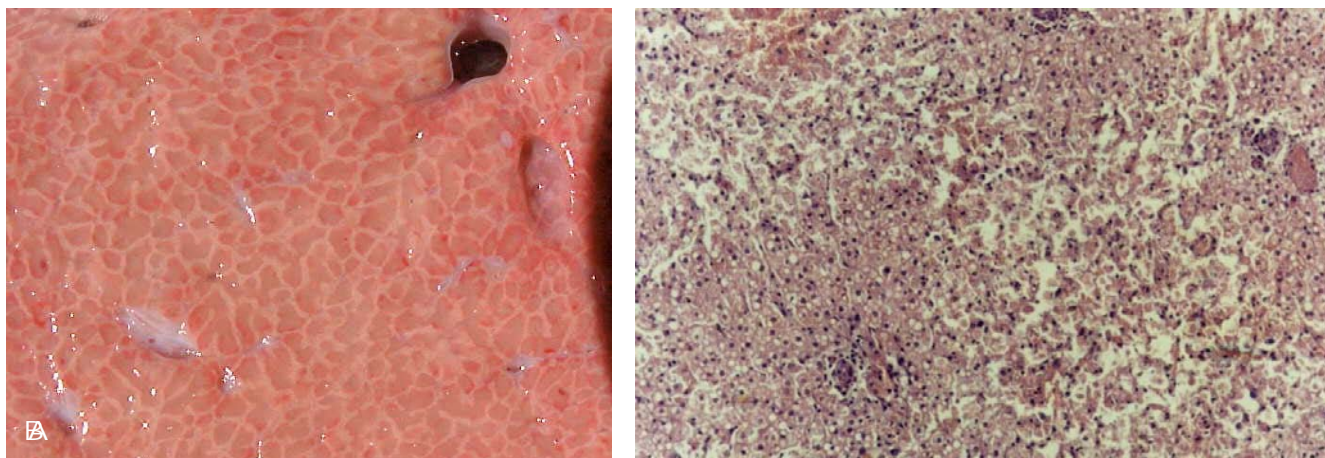


Figura 8. Intoxicação experimental por *Trema micrantha* em caprinos. **A** – Fígado, superfície de com lobulação evidente. **B** – Fígado, necrose massiva de hepatócitos.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARBERA, R., TROVATO, A., RAPISARDA, A. & RAGUA, S. Analgesic and antiinflammatory activity in acute and chronic conditions of *Trema guineense* (Schum. Et Thonn.) Ficalho and *Trema micrantha* Blume extracts in rodents. **Phytot. Res.** 6(3); 146-148. 1992.
- BONEL-RAPOSO, J.P, DRIEMEIER, D., BARROS, S.S. & FERNANDEZ, C.G. Evolução das lesões histológicas e ultra-estruturais no fígado de ovinos e bovinos experimentalmente intoxicados por *Myoporium laetum*. **Pesq. Vet. Bras.** 23(4):149-155 2003.
- BRUM, K.B., PURISCO, E., LEMOS, R.A.A. & RIET-CORREA, F. Intoxicação por *Vernonia rubricaulis* em bovinos no Mato Grosso do Sul. **Pesq. Vet. Bras.** 22(3):147-148 2002.
- CANELLA, C.F.C., TOKARNIA, C.H. & DÖBEREINER, J. Intoxicação por *Sessea brasiliensis* Toledo em bovinos. **Pesq. Agropec. Bras.** 3:333-340. 1968.
- CASTELLANI, E.D. & AGUIAR, I.B. Preliminary conditions for germination of *Trema micrantha* (L.) Blume seeds. **Rev. Bras. Eng. Agr. Amb.** 2(1):80-83. 1998.

- CATTANI, C.S., COLODEL, E.M., TRAVERSO, S.D., CORREA, A.M.R. & DRIEMEIER, D. Intoxicação experimental por *Dodonea viscosa* (Sapindaceae) em bovinos. **Pesq. Vet. Bras.** 24(1): 31-34. 2004.
- CHEVILLE, N.F. **Ultrastructural Pathology**. Ames: Iowa States University Press. 946 p. 1988.
- CHAULET, J.H.F., PEIXOTO, P.V. & TOKARNIA, C.H. Intoxicação experimental por *Sessea brasiliensis* (Solanaceae) em bovinos, ovinos e caprinos. **Pesq. Vet. Bras.** 10 (3/4): 71-84. 1990.
- COLODEL, E.M., DRIEMEIER, D. & PILATI, C. Intoxicação experimental pelos frutos de *Xanthium cavanillesii* (Asteraceae) em bovinos. **Pesq. Vet. Bras.** 20(1):31-38. 2000.
- COLODEL, E.M., TRAVERSO, S.D., SEITZ, A.L., CORREA, A.M.R., OLIVEIRA, F.N., DRIEMEIER, D. & GAVA, A. Spontaneous poisoning by *Dodonea viscosa* (Sapindaceae) in Cattle. **Vet. Hum. Toxicol.** 45(3):147-148. 2003.
- DÖBEREINER, J., TOKARNIA, C.H. & CANELLA, C.F.C. Intoxicação por *Cestrum laevigatum* Schlecht causa da mortandade em bovinos no Estado do Rio de Janeiro. **Pesq. Agropec. Bras.** 4:165-193. 1969.
- DÖBEREINER, J., TOKARNIA, C.H. & PURISCO, E. *Vernonia mollissima*, planta tóxica responsável por mortandades de bovinos no sul do Mato Grosso. **Pesq. Agropec. Bras.** 11:49-58. 1976.
- DRIEMEIER, D., IRIGOYEN, L.F., LORETTI, A.P., COLODEL, E.M. & BARROS, C.S.L. Intoxicação espontânea pelos frutos de *Xanthium cavanillesii* (Asteraceae) em bovinos no Rio Grande do Sul. **Pesq. Vet. Bras.** 19(1):1-13. 1999.
- DUTRA, F., RIET-CORREA, F., MÉNDEZ M.C. & PAIVA N. Sawfly (perreya flavips) larvae poisoning of cattle and sheep in Uruguai. **Vet. Hum. Toxicol.** 7(2):33-41.1997.

- GAVA, A., STOLF, L., VARASCHIN, M.S., NEVES, D.S., TIGRE, A.P. & LESSMANN, F.. Intoxicação por *Cestrum intermedium* (Solanaceae) em bovinos. **Pesq. Vet. Bras.** 16(4):117-120. 1986
- GAVA, A., PEIXOTO, P.V. & TOKARNIA, C.H. intoxicação experimental por *Vernonia mollissima* em ovinos e bovinos. **Pesq. Vet. Bras.** 7(2):33-41. 1987.
- GAVA, A., STOLF, L., PILATI, C., NEVES, D.S. & VIGANÓ, L. Intoxicação por *Cestrum corymbosum* var. *hirsutum* (Solanaceae) em bovinos no Estado de Santa Catarina. **Pesq. Vet. Bras.** 11(3/4):71-74. 1991.
- GAVA, A. 2000. Comunicação pessoal (Laboratório de Patologia Animal, UDESC, Lages, SC).
- HILL, B.D., WILLS, L.D. & DOWLING, R.M. Suspect poisoning of horse by *Trema aspera* (poison peach). **Austr. Vet. J.** 62:107-108. 1985.
- HOOPER, P.T. Spongy degeneration in the central nervous system of domestic animals. Part III. Occurrence and pathogenesis – hepatocerebral disease caused by hyperammonemia. *Act Neuropath. (Berl.)* 31:343-351
- HUMPHREYS D.J. 1998 **Veterinary toxicology** 3 ed. London: Baillière Tindall, Cap. 7 p.280-281.1975.
- JACKSON, A.R.B., MCINNES, A., FALCNER, I.R. & RUNNEGAR, M.T.C. Clinical and pathological changes in sheep experimentally poisoning by blue green alga *Microcystis aeruginosa*. **Vet. Pathol.**, 21: 102-113. 1984.
- JONES, T.C., HUNT, R.D. & KING, N.W. Molestias decorrentes de substâncias tóxicas e venenosas estranhas, p. 705-793 In: JONES, T.C., HUNT, R.D. & KING, N.W. **Patologia Veterinária** 6º ed. Manole São Paulo 1415p. 2000.
- JUBB, K.V.F. & HUXTABLE, C.R. The nervous system, p. 267- 440. In: JUBB, K.V.F., KENNEDY, P.C., PALMER, N. (ed.) **Pathology of Domestic Animals**. Vol. 1. 4th ed. Academic Inc., San Diego. 1993.

- KELLY, W.R. 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. 4th ed. Academic Inc., San Diego. 1993.
- LORENZI, H. **Plantas daninhas do Brasil: terrestres, aquáticas, parasitas e tóxicas**. 3 ed. Instituto Plantarum de Estudos da Flora Ltda, Nova Odessa, SP. P. 471, 608p. 2000.
- LEMOS, R.A.A., SALLES, M.S & BARROS, C.S.L. Intoxicação espontânea por *Amaranthus spinosus* (Amarantaceae) em bovinos. **Pesq. Vet. Bras.** 3:25-34, 1993
- MACLACHLAN, N.J. & CULLEN, J.M. Fígado, Sistema Biliar e Pâncreas exócrino, p. 92-125 In: CARTON, W. W & MACGAVIN, M.D. **Patologia veterinária especial de Thomson** 2 ed. Artes Médicas, São Paulo. 672 p. 1998
- MAXIE, M.G. 1993. The urinary system, p. 343-411. In: JUBB, K. V. F., KENNEDY, P. C. & PALMER, N. (ed.) **Pathology of Domestic Animals**. Vol. 2. 4th ed. Academic Inc., San Diego.
- MÉNDEZ, M.C., SANTOS, R.C. & RIET-CORREA, F. Intoxication by *Xanthium cavanillesii* in cattle and sheep in southern Brazil. **Vet. Hum. Toxicol.** 40(3):144-147. 1998.
- MULHEARN, C.R. Poison peach (*Trema aspera*): a plant poisonous to stock. **Aust. Vet. J.** 18: 146-148. 1942.
- NOWOTNY, K. & NOWOTNY, M.P. Agrossilvicultura baseada na dinâmica e na biodiversidade da Mata Atlântica, p.11-20. In: JESUS, E.L., VON DER WEID, J.M., GRZYBOWSKI, L.M.C. & ALMEIDA S.G. (ed.) Alternativas – **Cad. Agroecol.** AS-PTA, Rio de Janeiro. 68 p. 1993.

- OELRICHS, P.B. Isolation and purification of trematoxin from *Trema aspera*. **Phytochem.** 7:1691-1693. 1968.
- 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. **Pesq. Vet. Bras** 23(4):173-78. 2003.
- PEIXOTO, P.V., BRUST L A.C., DUARTE M.D., FRANÇA T.N., DUARTE V.C. & BARROS C.S. *Cestrum laevigatum* poisoning in goats in southeastern **Brazil**. **Vet. Hum. Toxicol.** 42(1):13-4. 2000.
- RADOSTITS, O.M., GAY, C.C., BLOOD, D.C. & HINCHCLIFF, K.W. **Veterinary Medicine.** 9th ed. Baillière Tindall, London. 1763 p. 2000.
- RIET-CORREA, F., SCHILD, A.L. & MÉNDEZ, M.C. Intoxicação por *Cestrum parqui* (Solanaceae) em bovinos no Rio Grande do Sul. **Pesq. Vet. Bras.** 6(4):111-115. 1986.
- STOLF, L., GAVA, A. & TOKARNIA, C.H.. Intoxicação experimental por *Vernonia mollissima* (Compositae) em caprinos. **Pesq. Vet. Bras.** 7(3):67-77. 1987
- SUMMERS, BA, CUMMINGS, JF. & DE LAHUNTA, A. **Veterinary Neuropathology.** Ed. Mosby St. Louis. P.527. 1995.
- TENNANT, B. C. Hepatic function. In: KANEKO, J.J., HARVEY J.W. & BRUSS M.L. (eds), **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**, 5th ed, pp. 327-352. Academic Press Inc., San Diego, CA. 1997
- TOKARNIA, C.H. & DÖBEREINER, Y. Intoxicação experimental pela fava da "faveira" (*Dimorphandra mollis* Benth.) em bovinos. **Pesq. Agropc. Bras.** 2:367-373. 1967.
- TOKARNIA, C.H, DÖBEREINER, J., CANELLA, C.F.C, COUCEIRO, J.E.M, SILVA, A.C.C. & ARAUJO, F.V. Intoxicação de bovinos por *Thiloa*

- glaucocarpa* (Combretaceae), no Nordeste do Brasil. **Pesq. Vet. Bras.** 1(4):111-132. 1981.
- TOKARNIA, C.H. & DÖBEREINER, J. Intoxicação de bovinos por *Vernonia rubricaulis* (Compositae) em Mato Grosso. **Pesq. Vet. Bras.** 2(4):143-147. 1982.
- TOKARNIA, C.H. & DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental por *Vernonia squarrosa* (compositae) em ovinos e bovinos **Pesq. Vet. Bras.** 7(3):67-77 1983.
- TOKARNIA, C.H., DÖBEREINER, J., AMORIM, P.R., GAVA, A. & CONSORTE, L.B. intoxicação experimental por *Vernonia mollissima* (Compositae) em coelhos. **Pesq. Vet. Bras.** 6(1): 5-10. 1986.
- TOKARNIA, C.H., DÖBEREINER, J. & PEIXOTO, P.V. Parte Geral p 3-16 **Plantas tóxicas do Brasil** ed. Helianthus Rio de Janeiro 2000.
- TRAVERSO, S. & DRIEMEIER, D. Experimental *Trema micrantha* (Ulmaceae) poisoning in rabbits. **Vet. Hum. Toxicol.** 42(5):301-302. 2000.
- TRAVERSO, S.D., CORREA, A.M., PESCADOR, C.A., COLODEL, E.D., CRUZ, C.E.F. & DRIEMEIER, D. Intoxicação experimental por *Trema micrantha* (Ulmaceae) em caprinos. **Pes. Vet, Bras.** 22(4):141-147. 2002.
- TRUEMAN, F.K & POWELL, M.W. Suspect poisoning of camels by *Trema tomentosa* (poison peach). **Aust. Vet. J.** 68:213-214 1991.
- VASQUEZ, Y.C. *Trema micrantha* (L.) Blume (Ulmaceae) a promising neotropical tree for site a melioration of deforested land. **Agroforest. Syst.** 40: 97-104. 1998.
- VALLI, V.E.O. The hematopoietic system, p. 101-265. In: JUBB, K. V. F., KENNEDY, P. C. & PALMER, N. (ed.) **Pathology of Domestic Animals**. Vol. 3. 4ed. Academic Inc., San Diego. 1993.