

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
BACHARELADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

ISADORA BORN

INTOXICAÇÃO POR *Trema micrantha* (Cannabaceae) EM EQUINOS NO RIO GRANDE DO SUL
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E RELATO DE CASO

PORTO ALEGRE

2023/2

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**INTOXICAÇÃO POR *Trema micrantha* (Cannabaceae) EM EQUINOS NO RIO GRANDE DO SUL
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E RELATO DE CASO**

Autor: Isadora Born

Trabalho apresentado à Faculdade de Veterinária como
requisito parcial para a obtenção da graduação em
Medicina Veterinária

Orientador: Prof. Dr. David Driemeier

Coorientadora: M.V. Ma. Fernanda Felicetti Perosa

PORTO ALEGRE

2023/2

CIP - Catalogação na Publicação

Born, Isadora
Intoxicação por *Trema micrantha* (Cannabaceae) em equinos no Rio Grande do Sul: Revisão Bibliográfica e Relato de Caso / Isadora Born. -- 2023.
27 f.
Orientador: David Driemeier.

Coorientadora: Fernanda Felicetti Perosa.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Curso de Medicina Veterinária, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. doenças em equinos. 2. intoxicação por plantas. 3. plantas tóxicas. 4. sinais neurológicos. 5. *Trema micrantha*. I. Driemeier, David, orient. II. Felicetti Perosa, Fernanda, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

ISADORA BORN

INTOXICAÇÃO POR *Trema micrantha* (Cannabaceae) EM EQUINOS NO RIO GRANDE DO SUL:

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E RELATO DE CASO

Aprovado em ___/___/___

APROVADO POR:

Prof. Dr. David Driemeier
Orientador e Presidente da Comissão

Prof. Dr. Welden Panziera
Membro da Comissão

M.V. Paola Sônego – PPGCV-UFRGS
Membro da Comissão

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas que estiveram comigo nessa etapa da minha vida, com certeza contribuíram para que eu chegasse até aqui, e para que eu me tornasse uma pessoa e profissional melhor.

À minha família, Elenir Teresinha Cherobini Born, minha mãe, Ivanir Urbano Born, meu pai e Bárbara Born, minha irmã, que nunca poupou esforços para me dar a melhor vida possível, com muito apoio, paciência e incentivo, me servindo de porto seguro e dando forças para não desistir. Devo tudo que sou a vocês, foram inúmeras as oportunidades que vocês me proporcionaram na vida. Gostaria também que meu cachorro, Toddy, também pudesse entender minha gratidão pela cía dele e o quanto sua fofura e amor me ajudou nessa jornada. Esse trabalho, assim como a faculdade toda, foi um trabalho em equipe, a conquista é nossa!

Agradeço também a minha melhor amiga, desde sempre, Ana Fischer, por todo apoio e paciência!

Agradeço imensamente a todas as minhas amigas da veterinária, que nunca largaram a minha mão. Desde o início da faculdade, a Anelise, Renata e Rúbia; as amigas que fiz após a pandemia, Gabriela, Tamires, Ester, Maxine, Mariana e Flávia. Assim como aos amigos que me aproximei com meu estágio no SGR, principalmente a Gabriele e a Bárbara.

Faço um agradecimento especial ao meu orientador, David Driemeier, pela oportunidade e aprendizado, foi uma honra trabalhar com um grande mestre da patologia veterinária. Estendo meu agradecimento para minha coorientadora, Fernanda Felicetti Perosa, que foi fundamental nesse trabalho, obrigada por todo suporte acadêmico e emocional.

Agradeço a todos professores que me instruíram nos estágios que realizei na faculdade, assim como pós graduandos pelos setores que passei nesses anos. Na patologia, agradeço aos professores Luciana Sonne, Saulo Pavarini, Welden Panziera e David; no CGA agradeço a professora Grasiela de Bastiani, e as residentes Tainã e Luana; no SGR, ao professor André Dalto e Monique Tomazele. Obrigada por todos ensinamentos, pela paciência, incentivo, sabedoria partilhada e pelas oportunidades!

“Se você acha que é possível ter uma vida perfeita, viverá em eterna frustração. Altos e baixos, alegria e tristeza, entusiasmo e decepção são partes integrantes da nossa existência. Lute sempre para melhorar e alegre-se com suas conquistas. Muitas pessoas devem a grandeza de suas vidas aos problemas que tiveram de vencer.”

Baden Powell

RESUMO

Trema micrantha (Cannabaceae) é uma árvore popularmente conhecida como grandiúva ou pau-pólvora, encontrada em todo Brasil. Apresenta folhas palatáveis para herbívoros, porém seu consumo está associado, principalmente, a sinais neurológicos em equinos. Portanto, o objetivo do trabalho é realizar uma revisão dos aspectos epidemiológicos, clínicos e patológicos dessa toxicose. Além disso, descrever dois casos de intoxicação por *T. micrantha* em equinos, caracterizando os aspectos epidemiológicos e patológicos da toxicose. Dois equinos da raça Crioula, de 9 e 12 anos, foram acometidos, sendo que o primeiro (Equino 1) foi encontrado morto e o outro (Equino 2) em estado comatoso, em um piquete localizado em uma propriedade na região metropolitana de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. Exemplares de *T. micrantha* haviam sido derrubados durante um temporal na semana anterior e suas folhas apresentavam sinais de consumo pelos animais. As lesões macroscópicas incluíram áreas de acentuada hemorragia, que eram circundadas por edema em toda extensão do tronco encefálico. No Equino 1, lesões similares às mencionadas também estavam presentes na medula espinhal cervical e intumescência lombar. As lesões microscópicas observadas nos equinos desse estudo foram caracterizadas por degeneração vascular e necrose neuronal, sugerindo-se que a ação do princípio tóxico de *Trema micrantha*, ainda não identificado, tenha seu mecanismo de ação envolvido nessas lesões. Há poucos relatos de intoxicação por essa planta em equinos, entretanto, representa um importante diagnóstico diferencial para doenças que cursam com morte aguda em equinos. Conclui-se que a investigação diagnóstica do presente caso foi baseada nos dados epidemiológicos e oriundos do exame de necropsia.

Palavras-chave: doenças em equinos; intoxicação por plantas; plantas tóxicas; sinais neurológicos.

ABSTRACT

Trema micrantha (Cannabaceae) is a tree popularly known as “grandiúva” or “pau-pólvora”, found throughout Brazil. Its leaves are palatable to herbivores, but their consumption is associated with neurological signs and sudden death in horses. The aim of this study is to review the epidemiological, clinical and pathological aspects of this toxicosis. Additionally, to describe two cases of *T. micrantha* intoxication in horses, characterizing the epidemiological and pathological aspects of this toxicosis. Two Criollo horses, aged 9 and 12 years old, were affected, the first (Equine 1) was found dead and the other (Equine 2) in a comatose state, in a paddock located on a property in the metropolitan region of Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. *T. micrantha* specimens had been felled during a storm the previous week and their leaves showed signs of being eaten by the animals. Macroscopic lesions included areas of marked hemorrhage surrounded by edema throughout the brainstem. In Equine 1, lesions similar to those mentioned were also present in the cervical spinal cord and lumbar intumescence. The microscopic lesions observed in the horses in this study were characteristic of vascular degeneration and neuronal necrosis, suggesting that the action of the toxic principle of *T. micrantha*, which has not yet been identified, may be involved in these lesions. There are few reports of intoxication by this plant in horses, but it represents an important differential diagnosis for diseases that lead to acute death in horses. In conclusion, the diagnostic investigation of this case was based on epidemiological data and the necropsy examination.

Keywords: diseases in horses; neurological signs; plants poisoning; toxic plants.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-------|---|
| CBD | Canabidiol |
| GGT | Gama Glutamil Transferase |
| HE | Hematoxilina e Eosina |
| SPV | Setor de Patologia Veterinária |
| THC | Delta-9-tetraidrocanabinol |
| UFRGS | Universidade Federal do Rio Grande do Sul |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|------------------------------------|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 10 |
| 2 | REVISÃO DE LITERATURA | 11 |
| 2.1 | EPIDEMIOLOGIA | 11 |
| 2.2 | PRINCÍPIO TÓXICO E PATOGENIA | 11 |
| 2.3 | SINAIS CLÍNICOS..... | 13 |
| 2.4 | PATOGENIA E DIAGNÓSTICO | 14 |
| 2.5 | CONTROLE E PROFILAXIA | 16 |
| 3 | MATERIAIS E MÉTODOS..... | 17 |
| 4 | RELATO DE CASO | 18 |
| 5 | DISCUSSÃO | 21 |
| 6 | CONCLUSÃO | 23 |

1 INTRODUÇÃO

Trema micrantha (Cannabaceae) é uma espécie de planta arbórea, conhecida popularmente por grandiúva, crindiúva, periquiteira ou pau-pólvora, sendo encontrada no continente americano e amplamente distribuída pelo Brasil. Possui desenvolvimento rápido no campo, podendo alcançar cerca de 12 metros de altura. Apresenta folhas simples e ásperas e sua madeira é pouco resistente. É utilizada para reflorestamento de áreas degradadas e para fabricação de carvão, sendo encontrada também em áreas abandonadas devido suas características de crescimento em diferentes ambientes e vasta distribuição de suas sementes pelas aves (Lorenzi, 2008).

O diagnóstico de intoxicações por plantas tóxicas deve ser concluído para desvendar a causa da morte a fim de evitar novos casos. A importância do diagnóstico se intensifica devido às perdas econômicas na pecuária, e também colabora em catalogar esses casos no Brasil, visto que os registros são poucos. Ainda, plantas que cursam com morte aguda, causam grande impacto (Spinosa; Górnjak; Palermo-Neto, 2020). A intoxicação por *T. micrantha* trata-se de um importante diagnóstico diferencial para enfermidades que levam à morte aguda em equinos e que causam sinais clínicos predominantemente neurológicos. Portanto, o objetivo do presente trabalho é realizar uma breve revisão bibliográfica sobre *Trema micrantha* e descrever um surto por intoxicação por essa planta em equinos, abordando aspectos epidemiológicos, clínicos e patológicos dessa toxicose.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA

A *T. micrantha* é uma planta palatável para herbívoros (Kissmann, 1999). Casos de intoxicação por *T. micrantha* são associados à ocorrência de queda de galhos da árvore após temporais, poda (Bandarra *et al.*, 2010) e consumo das partes baixas da planta, principalmente, quando ela é jovem (Leite *et al.*, 2022). Os casos naturais também podem estar associados com escassez de forragem e restrição alimentar (Pavarini *et al.*, 2013).

Casos de intoxicação natural por *T. micrantha* no Brasil foram descritos em equinos (Traverso *et al.*, 2002; Bandarra *et al.*, 2010; Lorenzetti *et al.*, 2017; Castro *et al.*, 2022; Leite *et al.*, 2022), ovinos (Wouters *et al.*, 2013; Quevedo *et al.*, 2022) e caprinos (Traverso *et al.*, 2002, 2003, 2005; Gava *et al.*, 2010). Experimentalmente, a intoxicação foi documentada em bovinos (Traverso *et al.*, 2004), coelhos (Traverso; Driemeier, 2000), caprinos (Traverso *et al.*, 2002) e equinos (Bandarra *et al.*, 2011a).

2.2 PRINCÍPIO TÓXICO E PATOGENIA

O mecanismo de ação do princípio ativo tóxico de *T. micrantha* no sistema nervoso central ainda não foi identificado (Lorenzetti *et al.*, 2017). Todavia, na Austrália, surtos por intoxicação após ingestão de *T. tomentosa* foram relatados, na qual foi identificada a presença de trematoxina, um glicosídeo tóxico de ação hepatotóxica. Nesse contexto, foram descritos casos em equinos (Hill, Wills, Dowling, 1985, p. 107-108, apud Bandarra, 2010, p.15) e camelos (Trueman; Powell, 1991), além de outras espécies de animais experimentalmente intoxicados (Mulhearn, 1942; Oelrichs, 1968, p.1691-1693, apud Bandarra, 2010, p. 15). Em equinos, os sinais clínicos foram citados como semelhantes a um quadro de cólica aguda, caracterizados por postura rígida, relutância ao movimento, dispneia, pulso rápido e micções frequentes (Hill, Wills, Dowling, 1985, p. 107-108, apud Bandarra, 2010, p.15).

Experimentalmente, foram determinadas doses tóxicas de folhas de *T. micrantha* em diferentes espécies. Na intoxicação experimental realizada com pôneis (Bandarra *et al.*, 2011a), a dose tóxica letal estabelecida foi de 20 g/kg, sendo que um equino que recebeu 15 g/kg de

folhas frescas e após 30 dias recebeu mais 25g/kg, não apresentou sinais clínicos ou alterações metabólicas. Acredita-se que esse último tenha desenvolvido tolerância após receber a dose subletal e isso pode ser explicado por um aumento da capacidade de detoxificação dos hepatócitos (Raymundo *et al.*, 2009).

Em experimentos com bovinos, estes apresentaram sinais clínicos a partir de 50 g/kg de folhas ingeridas e morte a partir de 54 g/kg. Nesse estudo, a ingestão de doses fracionadas ou dessecadas não levaram a sinais clínicos. Adicionalmente, não foi observada correlação entre a dose ingerida e a gravidade do quadro clínico (Traverso *et al.*, 2004). Em coelhos a dose mínima estabelecida foi de 35 g/kg de peso vivo (Traverso; Driemeier, 2000), enquanto em caprinos a dose letal foi a partir de 30 g/kg de peso corporal (Traverso *et al.*, 2002). Os estudos experimentais foram realizados a partir de folhas e caule da planta, não havendo investigação descrita sobre uma possível variação na toxicidade entre folhas, caule, raiz, frutos, flores e sementes.

O princípio tóxico de *T. micrantha* que ocasiona a intoxicação não foi estabelecido. Foram identificados compostos como vitexina, paprazina, terpenoides, canabinoides, alcaloides e compostos fenólicos, sendo vitexina descrita como um marcador químico do gênero *Trema* (Frimmel *et al.*, 2000; Teixeira *et al.*, 2023). Existem relatos de hepatotoxicidade causados por plantas que contenham determinados alcaloides e terpenoides (Santos *et al.*, 2008), todavia no gênero *Trema* esses tiveram efeitos analgésicos identificados (Hossain *et al.*, 2013; Aboaba; Choudhary, 2015).

Tricomas secretores de canabinoides são encontrados em todas as partes da planta (Teixeira *et al.*, 2023). Dois canabinoides possuem importância conhecida de seus efeitos em pessoas e animais, o canabidiol (CBD) e o delta-9-tetraidrocanabinol (THC). O THC é um componente que causa muita preocupação devido aos efeitos tóxicos e a frequência de casos em diferentes espécies, principalmente cães (Huestis *et al.*, 2019; Rios *et al.*, 2020). O CBD apresenta efeitos terapêuticos em seres humanos e animais, mesmo em doses elevadas (Vaughn; Kulpa; Paulionis, 2020). É importante salientar que em equinos o canabidiol pode atuar na terapia de doenças neurológicas e ter possíveis benefícios para doenças degenerativas e dores crônicas (Mcgrath *et al.*, 2019), além disso, sinais de neuroproteção foram descritos em leitões (Barata *et al.*, 2019). Todavia, estudos em ratos e macacos demonstraram efeitos adversos. Nos roedores, em um experimento *in vitro*, observou-se ação da toxina sobre os oligodendrócitos, células responsáveis pela mielinização na substância branca, e o que parece ser uma ativação da via de morte celular por alteração no potencial de membrana (Mato; Victoria Sánchez-Gómez; Matute, 2010). Enquanto nos macacos, um estudo realizado *in vivo* resultou em

alterações inibitórias do sistema nervoso central, como tremores, depressão, letargia e prostração (Rosenkratz; Freischman; Grant, 1981). Nesse contexto, embora haja indícios de que algum componente acima citado cause toxicidade, não há estudos que comprovem relação desses com as lesões encefálicas causadas por *T. micrantha*.

2.3 SINAIS CLÍNICOS

Os sinais clínicos da intoxicação por *T. micrantha* em animais podem variar entre as diferentes espécies. Tratando-se de intoxicação em equinos, os sinais clínicos já relatados na literatura incluem anorexia, sialorreia, taquipneia e respiração abdominal, decúbito, ptose palpebral e labial, edemas, hemorragias, hipotermia e sinais neurológicos. Dentre os sinais neurológicos destacam-se a ataxia, desequilíbrio, alteração comportamental, relutância em se movimentar, arrastamento das pinças dos membros torácicos, hipermetria, pressão da cabeça contra objetos, tremores de cabeça, contrações e tremores musculares, disfagia, trismo, movimentos de pedalagem, coma e morte (Traverso *et al.*, 2002; Bandara *et al.*, 2010; Pavarini *et al.*, 2013; Lorenzetti *et al.*, 2017; Leite *et al.*, 2022).

Alguns sinais em comum foram observados em bovinos, cabras e cavalos e consistiram de alteração na consistência fecal, perda de apetite, apatia, sialorreia e sinais neurológicos. Os sinais neurológicos incluíram mioclonias de membros anteriores, agressividade, fraqueza progressiva, hipermetria, disfagia, postura anormal, icterícia, decúbito esternal ou lateral, movimentos de pedalagem, coma e morte (Bandarra *et al.*, 2011b).

Em ovinos os sinais descritos são predominantemente respiratórios (Wouters *et al.*, 2013), enquanto em caprinos, são predominantes sinais neurológicos e sinais digestivos, como timpanismo e atonia ruminal (Traverso *et al.*, 2002). Em bovinos foram observados sinais clínicos de insuficiência hepática, incluindo sinais neurológicos característicos de encefalopatia hepática (Traverso *et al.*, 2004).

Em diferentes espécies, incluindo equinos, é possível fazer a coleta de sangue para análises bioquímicas. Casos de intoxicação por *T. micrantha* levaram ao aumento da atividade enzimática de GGT, hiperamonemia e hipoglicemia, consequências esperadas de um quadro de insuficiência hepática (Traverso *et al.*, 2002, 2004; Stalker; Hayes, 2007; Bandarra *et al.*, 2011a).

Em equinos, a morte ocorre num tempo médio de 24 horas a 4 dias após o início dos sinais clínicos. A letalidade é comumente de 100% em casos com sinais clínicos, enquanto a mortalidade, em relação a todos animais que consumiram a planta, o que incluiria doses menores do que a dose tóxica, não foi descrita (Bandarra *et al.*, 2010, 2011a; Pavarini *et al.*, 2013; Lorenzetti *et al.*, 2017).

2.4 PATOGENIA E DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de intoxicações por plantas tóxicas deve levar em consideração os dados epidemiológicos (histórico detalhado), determinação do quadro clínico-patológico, inspeção das pastagens e exames laboratoriais complementares, como, por exemplo, exame histopatológicos e exames de patologia clínica (Tokarnia; Dobereiner; Peixoto, 2000). Em relação aos dados epidemiológicos deve-se considerar a ocorrência do corte de galhos da árvore, queda após temporais e sinais de consumo da planta (Bandarra *et al.*, 2010).

A realização do exame de necropsia dos animais é de suma importância na determinação do diagnóstico de intoxicação (Spinosa; Górnaiak; Palermo-Neto, 2020). Sabe-se que equídeos desenvolvem predominantemente a doença neurológica, com lesões encefálicas primárias, enquanto que as lesões hepáticas, como as descritas em bovinos, são mínimas ou ausentes (Lorenzetti *et al.*, 2017; Riet- Correa *et al.*, 2023). Em equídeos, durante a necropsia, são observadas áreas hemorrágicas, principalmente em tronco encefálico e cerebelo, associadas a áreas de marcado edema. Na medula espinhal também podem ser observadas lesões similares em região de intumescência lombar e região sacral (Bandarra *et al.*, 2010; Pavarini *et al.*, 2013; Lorenzetti *et al.*, 2017; Leite *et al.*, 2022).

Em herbívoros, principalmente bovinos e caprinos, as lesões macroscópicas são observadas sobretudo no fígado, sendo características de intoxicação por plantas hepatotóxicas agudas. O fígado apresenta-se amarelado e friável, com padrão lobular evidenciado. Ao corte, são observadas áreas avermelhadas deprimidas e alternadas com áreas esbranquiçadas. Outros achados macroscópicos incluem hemorragias em membranas serosas de órgãos abdominais, tecido subcutâneo, epicárdio e mediastino, edema em região abdominal e pélvica e conteúdo da porção final do trato gastrointestinal ressecado com muco ou estrias de sangue (Traverso *et al.*, 2002, 2003, 2004; Bandarra *et al.*, 2011b). Contudo, em ovinos, as lesões e os sinais observados são predominantemente da doença pulmonar, o que difere das lesões hepáticas vistas em

bovinos e caprinos. Os pulmões são volumosos, com presença de conteúdo espumoso vermelho nos brônquios e traqueia e petéquias subpleurais (Wouters *et al.*, 2013; Quevedo *et al.*, 2022).

Microscopicamente, em cavalos e asininos, as lesões descritas foram caracterizadas por lesões vasculares em substância cinzenta, principalmente de tronco encefálico, caracterizada por degeneração fibrinóide da parede vascular, trombose e edema perivascular. Secundariamente à lesão vascular há evidentes áreas de malácia com hemorragia, tumefação e necrose neuronal, vacuolização mielínica (sugestiva de edema intramielínico), infiltrado de neutrófilos, linfócitos, células Gitter, além de ocasional presença de astrócitos de Alzheimer tipo II (Bandarra *et al.*, 2010, 2011a; Pavarini *et al.*, 2013; Lorenzetti *et al.*, 2017; Castro *et al.*, 2022; Leite *et al.*, 2022). Apesar de menos comum, em bovinos e caprinos, lesões neurológicas de tumefação neuronal, edema perineuronal e perivascular, assim como vacuolização da substância branca também foram descritas (Gava *et al.*, 2010).

Herbívoros domésticos, principalmente bovinos e caprinos, geralmente apresentam lesões hepática de necrose coagulativa centrolobular, associada a congestão, hemorragia e degeneração de hepatócitos, características da ação de plantas com hepatotoxicidade aguda (Traverso *et al.*, 2004; Gava *et al.*, 2010; Bandarra *et al.*, 2011b). No entanto, em um experimento realizado com pôneis, foram descritos edema perivascular com extravasamento de glóbulos proteicos e astrócitos de Alzheimer tipo II na substância cinzenta, sobretudo em região de córtex cerebral; lesões que foram associadas como decorrentes de possível encefalopatia hepática (Bandarra *et al.*, 2010; Häussinger, Schliess, Kircheis, 2002, p. 256-259, apud Bandarra *et al.*, 2010, p. 50). Em ovinos as lesões pulmonares incluem espessamento de septos alveolares por proliferação difusa de pneumócitos tipo II, aspecto edematoso, proliferação de epitélio bronquiolar, áreas de congestão e edema (Wouters *et al.*, 2013; Quevedo *et al.*, 2022).

Plantas que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial incluem aquelas que cursam com sinais de hepatotoxicidade e sinais neurológicos. Plantas que causam insuficiência hepática aguda associada a sinais neurológicos em equinos incluem *Cestrum parqui* e *Xanthium cavanillesii* (Riet-Correa *et al.*, 2023). Enquanto *Senecio brasiliensis* e *Echium plantagineum* são causadores de hepatotoxicidade crônica (Zanoli; Garcia; Mingatto, 2009; Panziera *et al.*, 2017). Dentre as plantas que causam lesões neurológicas primárias enquadra-se a *Sida carpinifolia*, que ocasiona doença do acúmulo lisossomal e *Pteridium arachnoideum*, que causa alteração na produção de tiaminase com conseqüente polioencefalomalácia, o que resulta em sinais neurológicos de manifestação clínica aguda (Riet-Correa *et al.*, 2023).

Levando em consideração a possibilidade de morte aguda e sinais de doenças neurológicas, é importante considerar algumas doenças como potenciais diagnósticos

diferenciais além das plantas tóxicas. Entre as doenças virais, destacam-se a raiva, uma zoonose importante que apresenta curso clínico de 7 a 10 dias, mais prolongado do que a intoxicação por *T. micrantha*. Também deve-se considerar a mieloencefalite causada pela família *Togaviridae*, que inclui a encefalomielite equina do leste, encefalomielite equina do oeste e encefalomielite equina venezuelana, com curso clínico agudo. Além disso, a mieloencefalite causada pelo herpesvírus tipo 1 ou 4 deve ser considerada, uma vez que esse vírus se propaga em células endoteliais, causando vasculite linfocitária, necrose e hemorragia (Santos; Alessi, 2020; Riet- Correa *et al.*, 2023).

Outros agentes, como bactérias ou toxinas, também podem causar complicações. Por exemplo, a toxina botulínica pode desencadear sinais neurológicos característicos de botulismo (Argenta *et al.*, 2017), e a fumonisina, oriunda de *Fusarium moniliforme*, pode levar ao desenvolvimento de leucoencefalomalácia. Além disso, o protozoário *Sarcocystis neurona* pode causar mieloencefalite com curso clínico crônico. Intoxicações por chumbo, ureia, organoclorados e organofosforados e carbamatos devem ser cogitados (Riet-Correa *et al.*, 2023).

2.5 CONTROLE E PROFILAXIA

A profilaxia é muito importante em doenças com elevadas taxas de mortalidade, sendo que esta consiste em evitar o acesso dos animais às áreas com a planta, evitar restrições alimentares e reavaliar o uso de *T. micrantha* em áreas de reflorestamento e integração lavoura-pecuária-floresta. No entanto, a medida mais eficaz é erradicar a planta da propriedade (Tokarnia; Dobereiner; Peixoto, 2000; Riet-Correa *et al.*, 2023).

A partir da suspeita de intoxicação por plantas, é recomendado retirar os animais do pasto e tomar as medidas necessárias para o tratamento de suporte (Tokarnia; Dobereiner; Peixoto, 2000). Em um estudo realizado por Pavarini *et al.* (2013), três equinos com sinais neurológicos secundários à intoxicação por *T. micrantha* receberam tratamento de suporte visando hidratação e anti-inflamatório esteroideal ou glicose parenteral, todavia nenhum animal apresentou melhora clínica e foram encaminhados para a eutanásia. Na maioria dos casos, os animais já são encontrados em estado muito avançado da doença, sendo realizada a eutanásia, ou encontrados mortos (Bandarra *et al.*, 2011; Pavarini *et al.*, 2013; Lorenzetti *et al.*, 2017).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Em agosto de 2022, a equipe do Setor de Patologia Veterinária (SPV) da UFRGS foi contatada devido a um equino (Equino 1) encontrado morto pela manhã e outro que estava em estado comatoso (Equino 2). O SPV-UFRGS realizou uma visita na propriedade onde foi realizada a coleta de dados epidemiológicos, avaliação de sinais clínicos e exame de necropsia nos dois animais. Durante a necropsia, fragmentos dos principais órgãos (encéfalo, medula espinhal, coração, pulmão, fígado, rins, vesícula urinária, baço, pâncreas, adrenais, linfonodos, estômago e intestinos) foram coletados, fixados em formol 10%, processados rotineiramente para histologia no SPV e corados com Hematoxilina e Eosina (HE) para avaliação microscópica.

4 RELATO DE CASO

O surto de intoxicação por *Trema micrantha* ocorreu em uma propriedade localizada no município de Triunfo, região metropolitana do estado do Rio Grande do Sul, Brasil (29° 56' 34" S 51° 43' 04" O). Durante a visita, o proprietário relatou que os animais geralmente eram revisados e alimentados com ração própria para a espécie a cada dois dias (três a quatro vezes por semana), na quantidade de 1 a 2 kg por animal. Os animais eram vacinados contra raiva e haviam sido vermifugados há dois meses. Ainda, de acordo com o proprietário, ambos eram sadios e nunca haviam adoecido. Também, durante a visita, foi constatado no piquete em que os dois animais permaneciam, grande quantidade de espécimes de *T. micrantha*, sendo que alguns exemplares foram derrubados durante o último temporal, na semana anterior (figura 1A; figura 1B). Em outras árvores, notou-se sinais de consumo nas partes mais baixas da planta. Os equinos eram machos, da raça Crioula, sendo que um equino (Equino 1), de 12 anos, foi encontrado morto, enquanto o outro animal (Equino 2), de 9 anos de idade, foi encontrado caído em estado comatoso. Devido ao prognóstico desfavorável do Equino 2, optou-se pela eutanásia.

No exame de necropsia, realizado no mesmo dia em que a morte dos animais foi constatada, ambos equinos apresentavam bom escore corporal e mucosa oral moderadamente congesta. No exame macroscópico interno, a análise do sistema nervoso central demonstrou áreas amareladas por toda extensão do tronco encefálico (figura 1C) e, ao corte, observou-se área focalmente extensa friável de avermelhamento do tronco encefálico (figura 1D). No Equino 1, ainda foi observada congestão sanguínea dos vasos das leptomeninges e das artérias basilares do encéfalo. Adicionalmente, na medula espinhal, na superfície de corte, observou-se áreas amareladas, com característica mais acentuada na medula espinhal cervical e intumescência lombar.

O fígado de ambos animais apresentava evidência do padrão lobular. Sendo que no Equino 2, o fígado estava aumentado de volume, com bordos abaulados e, ao corte, evidenciou-se regiões centrolobulares avermelhadas entremeadas por regiões vermelho-pálidas ou amareladas. Ainda, no Equino 1, foram observadas petéquias na mucosa da vesícula urinária e no entorno das coronárias, além de fragmentos parcialmente digeridos de folha de *T. micrantha* no lúmen do ceco.

Microscopicamente, em tronco encefálico, ambos equinos apresentaram áreas extensas de hemorragia (Figura 1E) associadas a áreas de malácia e vacuolização do neurópilo adjacente. Associado à malácia e próximo a essas áreas, havia acentuada quantidade de vasos sanguíneos

com degeneração fibrinoide, além de acentuado acúmulo de material amorfo fortemente eosinofílico em espaços de Virchow-Robbin (edema perivascular) e hemorragia perivascular (figura 1F). Nas áreas de malácia também se evidenciou acentuado infiltrado inflamatório de linfócitos, plasmócitos, neutrófilos e ocasionais células Gitter. Ocasionalmente esferoides axonais também foram observados. No Equino 2, lesões semelhantes às observadas em tronco encefálico foram também observadas de forma multifocal aleatória em telencéfalo e em substância cinzenta da medula espinhal.

Adicionalmente, no fígado de ambos animais, notou-se degeneração macrovacuolar difusa moderada de hepatócitos. Nos demais órgãos de ambos equinos não foram observadas lesões macroscópicas significativas.

O diagnóstico de intoxicação por *T. micrantha* nos dois equinos deste relato foi baseado nas lesões macroscópicas e microscópicas já descritas na literatura, associada à observação de galhos quebrados e com sinais de consumo da planta onde os animais eram mantidos.

Figura 1 – Achados epidemiológicos e patológicos da intoxicação por *Trema micrantha* em dois equinos.

Fonte: Setor de Patologia Veterinária – UFRGS (2022).

A. Piquete onde os equinos eram mantidos contendo múltiplos espécimes de *T. micrantha*, sendo que vários apresentam galhos quebrados e caídos. B. Imagem aproximada dos galhos, folhas e sementes de uma das árvores de *T. micrantha* da propriedade. C. Encéfalo do Equino 2 apresentando hiperemia difusa acentuada e, a nível de tronco encefálico, acúmulo de material gelatinoso, citrino e levemente amarelado (edema) (seta). D. Corte do encéfalo do equino 2 a nível de tronco exibindo uma área focalmente extensa acentuadamente avermelhada e friável, circundada por acentuado edema. E. No tronco encefálico, predominantemente em substância cinzenta, observa-se hemorragia multifocal a coalescente acentuada e vacuolização do neurópilo adjacente. HE, 100x. F. Vaso sanguíneo de substância cinzenta do tronco encefálico apresentando degeneração fibrinoide associada a acentuado acúmulo de material fortemente eosinofílico no espaço perivascular (edema perivascular) e moderada hemorragia. HE. 200x.

5 DISCUSSÃO

O diagnóstico de intoxicação por *T. micrantha* nos equinos do presente relato foi estabelecido com base nos dados epidemiológicos, clínicos e patológicos. A constatação de que árvores caíram no piquete alguns dias antes, associado a sinais de consumo das folhas, foi importante para a conclusão diagnóstica. Essa casuística já foi associada com casos de intoxicação por Bandarra *et al.* (2010). Além disso, sugere-se que o desconhecimento da toxicidade da planta pelo proprietário contribuiu para que ela ficasse disponível para consumo dos animais. Isso, associado ao fato de se tratar de uma planta palatável para os herbívoros, justificaria o consumo (Kissman, 1999). Não foi possível mensurar a dose ingerida pelos cavalos, mas pressupõe-se que foi de, no mínimo, 20 g/kg/peso vivo, a dose letal relatada para equinos (Bandarra *et al.*, 2011a).

Os dois equinos intoxicados por *T. micrantha* apresentaram curso agudo da doença, semelhante a outros relatos na espécie (Bandarra *et al.*, 2011a; Pavarini *et al.*, 2013; Lorenzett *et al.*, 2017). Contudo, no presente caso, devido ao fato dos animais serem vistos pelo proprietário a cada dois dias, não foi possível estimar a duração do curso clínico exato. O equino que estava vivo no momento da visita à propriedade foi encontrado em estado comatoso. Na literatura, essa manifestação foi relatada como um sinal clínico da intoxicação por *T. micrantha* em equinos por Bandarra *et al.* (2010). Outros sinais clínicos descritos em equinos por essa toxicose incluem apatia, desequilíbrio, ataxia, contrações tônicas e tremores musculares, sialorreia e movimentos de pedalagem (Bandarra *et al.*, 2010; Lorenzett *et al.*, 2017). No entanto, como os animais ficaram aproximadamente 48 horas sem serem observados, não foi possível relatar exatamente os sinais clínicos apresentados.

As lesões macroscópicas e microscópicas foram predominantes no sistema nervoso central. Os principais achados macroscópicos incluíram áreas amareladas e brilhantes, sugestivas de edema, no tronco encefálico e medula espinhal. Ao corte, essas áreas eram avermelhadas e friáveis, compatíveis com áreas de hemorragia e malácia, circundadas por acentuado edema. Lesões semelhantes às observadas no presente caso já foram descritas em casos de intoxicação por *T. micrantha* em equinos (Pavarini *et al.*, 2013; Lorenzett *et al.*, 2017). Ainda, foram encontradas partes das folhas de *T. micrantha* digeridas no intestino, o que corroborou no diagnóstico de ingestão dessa planta.

As principais lesões microscópicas observadas nos equinos desse estudo foram características de degeneração vascular com áreas de hemorragia e necrose neuronal

secundárias, como já relatado por Pavarini *et al.* (2013). Embora o princípio tóxico e o mecanismo de lesão da *T. micrantha* permanecem desconhecidos, sugere-se que esse princípio ocasione lesão vascular com conseqüente trombose, isquemia e hemorragia no encéfalo. Contudo, mais estudos são necessários para confirmação desta possível patogenia.

Outras lesões observadas incluíram hepatomegalia no Equino 1 e evidência do padrão lobular em ambos equinos. Em alguns casos na literatura, tal lesão hepática microscopicamente é caracterizada por necrose hepática centrolobular (Bandarra *et al.*, 2010; Lorenzetti *et al.*, 2017). Todavia, os equinos deste caso, microscopicamente, apresentaram fígado com degeneração macrovacuolar de hepatócitos apenas. Alguns relatos descrevem sinais clínicos neurológicos em animais secundários a um quadro de encefalopatia hepática pela necrose hepática (Bandarra *et al.*, 2010, 2011a). Contudo, nos presentes casos, os sinais neurológicos foram resultantes da lesão neurológica primária observada.

Os diagnósticos diferenciais incluem outras enfermidades que cursam com doença neurológica em equinos, por exemplo, doenças infecciosas como raiva, herpesvíroses e meningoencefalite protozoária equina. Plantas e outras toxicoses que causam lesões neurológicas, como *Sida carpinifolia*, *Pteridium arachnoideum*, leucoencefalomalácia por ingestão de fumonisina (produzida pelo fungo *Fusarium moniliforme*), intoxicação por chumbo, ureia e organofosforados, também devem ser levados em consideração. Contudo, esses diferenciais foram descartados por não haver evidências epidemiológicas e patológicas. Como não há tratamento efetivo para essa intoxicação, as medidas devem ser focadas no controle e profilaxia. Estas incluem, principalmente, evitar o acesso dos animais à *T. micrantha* (Riet-Correa *et al.*, 2023), conforme orientado ao proprietário.

6 CONCLUSÃO

A avaliação dos dados epidemiológicos e patológicos foram indispensáveis para realizar o diagnóstico de intoxicação por *T. micrantha* dos dois equinos desse relato. Embora a intoxicação por *T. micrantha* não seja muito frequente, e isso pode estar relacionado a ausência de diagnósticos, essa toxicose deve ser considerada como um diagnóstico diferencial para doenças que cursam com sinais neurológicos em animais a campo.

Esse trabalho reforça a importância do conhecimento do potencial tóxico da planta, e o risco que representa aos equinos. Apresenta aspectos importantes a serem considerados no diagnóstico de intoxicação por *T. micrantha*, por exemplo, como as lesões neurológicas diferem de lesões caracterizadas como decorrentes de encefalopatia hepática nas demais espécies. Estudos ainda precisam ser realizados a fim de determinar o princípio tóxico de *T. micrantha* e seu mecanismo de ação em equinos.

REFERÊNCIAS

- ABOABA, S.; CHOUDHARY, I.M. Chemical Composition and Biological Activities of the Volatile Oils of *Palisota hirsuta* (Thunb) K. Schum and *Trema orientalis* (L) Blume. **International Journal of Chemistry**, v. 7, n. 2, p. 21, 2015. Disponível em: <http://www.ccsenet.org/journal/index.php/ijc/article/view/50880>. Acesso em: 26 jan. 2024.
- ARGENTA F.F., *et al.* Surto de botulismo tipo C em equinos no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira** 37(12):1369-1372. 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pvb/a/fDnmmYq5wWhzpFCpNLTb9nL/?format=pdf>. Acesso em: 21 fev. 2024.
- BANDARRA P.M. *et al.* *Trema micrantha* toxicity in horses in Brazil. **Equine Vet Journal**;42(5):456-459, 2010. Disponível em: doi:10.1111/j.2042-3306.2010.00035.x. Acesso em: 21 fev. 2024.
- BANDARRA, P.M. *et al.* Intoxicação experimental por *Trema micrantha* (Cannabaceae) em equinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, [s. l.], v. 31, p. 991–996, 2011a. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pvb/a/WDsSSVN9SFd96B3BsrZXWtt/>. Acesso em: 25 jan. 2024.
- BANDARRA P.M. *et al.* *Trema micrantha* Poisoning in Domestic Herbivores. 2011b. Disponível em: <https://doi.org/10.1079/9781845938338.0231>. Acesso em: 21 fev. 2024.
- BARATA L. *et al.* Neuroproteção por canabidiol e hipotermia em um modelo de leitão com lesão cerebral hipóxico-isquêmica em recém-nascidos. *Neurofarmacologia*. V.146, p. 1-11, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390818308554?via%3Dihub>. Acesso em: 27 jan. 2024.
- CASTRO L.T. *et al.* Intoxicação por *Trema micrantha* em asininos no Rio Grande do Sul 18. **Pesquisa Veterinária Brasileira** 42 (Supl.):25. 2022. Disponível em: http://www.pvb.com.br/portal/download_artigo/MzQwOHwyMDIzMDMyNDE4NTQyMA. Acesso em: 25 dez. 2023.
- FRIMMEL A.E. *et al.* Vitexina, paprazina e terpenóides de *Trema micrantha*. **Biochem Syst Ecol.** 2000 Jun 1;28(5):495-496. Disponível em: doi: 10.1016/s0305-1978(99)00081-2. Acesso em: 21 fev. 2024.
- GAVA, A. *et al.* Intoxicação por *Trema micrantha* (Ulmaceae) em caprinos no Estado de Santa Catarina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, [s. l.], v. 30, n. 3, p. 191–194, 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-736X2010000300001&lng=pt&tlng=pt. Acesso em: 26 jan. 2024.
- HOSSAIN, H. *et al.* Phytochemical Screening and Anti-nociceptive Properties of the Ethanolic Leaf Extract of *Trema Cannabina* Lour. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 103–108, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3846036/>. Acesso em: 26 jan. 2024.

HUESTIS M.A. *et al.* Efeitos adversos e toxicidade do canabidiol. *Current Neuropharmacology: Bentham Science Publishres LTD*, [s. l.], v. 17 (10), n. 10, p. 974-989, out. 2019 Disponível em: DOI: [https://doi.org/10.2174 / 1570159X17666190603171901](https://doi.org/10.2174/1570159X17666190603171901). Acesso em: 15 jan. 2024.

KISSMANN, K.G. Plantas Infestantes e Nocivas, BASF, São Paulo. 1999 P. 643-644.

LEITE B.P. *et al.* Encefalomalacia hemorrágica em um equino associada à intoxicação por *Trema micrantha* no Rio de Janeiro 19. **Pesquisa Veterinária Brasileira** 42(Supl.):25-26. S2022. Disponível em: http://www.pvb.com.br/portal/download_artigo/MzQwOHwyMDIzMDMyNDE4NTQyMA. Acesso em: 25 dez. 2023.

LORENZETT M.P. *et al.* Neurotoxicosis in horses associated with consumption of *Trema micrantha*. **Equine Veterinary Journal**. 2017. Disponível em: DOI: 10.1111/evj.12741. Acesso em: 15 ja. 2024.

LORENZI H. **Plantas Daninhas do Brasil: terrestres, aquáticas, parasitas e tóxicas**. 4. ed. Nova Odessa, SP: Instituto Plantarum de Estudos da Flora Ltda, 2008, p.220

MATO, S.; VICTORIA SÁNCHEZ-GÓMEZ, M.; MATUTE, C. Cannabidiol induces intracellular calcium elevation and cytotoxicity in oligodendrocytes. **Glia**, [s. l.], v. 58, n. 14, p. 1739–1747, 2010. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/glia.21044>. Acesso em: 15 jan. 2024.

MCGRATH, S. *et al.* Ensaio clínico randomizado cego controlado para avaliar o efeito da administração oral de canabidiol, além do tratamento antiepiléptico convencional na frequência de convulsões em cães com epilepsia idiopática intratável. **Journal of the American Veterinary Medical Association** , v. 254, n. 11, pág. 1301-1308, 2019

MULHEARN, C.R. Poison peach (*Trema aspera*): a plant poisonous to stock. **Australian Veterinary Journal**, v.18, p.68-72. 1942. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1942.tb01464.x>. Acesso em: 15 jan. 2024.

PAVARINI, S.P. *et al.* Novos aspectos sobre a intoxicação por *Trema micrantha* (Cannabaceae) em equídeos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, [s. l.], v. 33, n. 11, p. 1339–1344, 2013. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-736X2013001100009&lng=pt&tlng=pt. Acesso em: 15 jan. 2024.

PANZIERA W. *et al.* Intoxicação natural por *Senecio brasiliensis* em equinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira** 37(4):313-318. 2017. Disponível em: DOI: 10.1590/S0100-736X2017000400003. Acesso em: 15 jan. 2024.

QUEVEDO, L.S. *et al.* Toxic pneumopathy by *Trema micrantha* in sheep in the State of Santa Catarina, Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, [s. l.], v. 42, p. e07128, 2022. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-736X2022000100234&tlng=en. Acesso em: 26 jan. 2024.

RAYMUNDO, D.L. *et al.* Intoxicação espontânea pelas larvas de *Perreyia flavipes* em bovinos no Estado de Santa Catarina, Brasil. **Ciência Rural**, [s. l.], v. 39, n. 1, p. 163–166, 2009.

Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782009000100025&lng=pt&tlng=pt. Acesso em: 26 jan. 2024.

RIOS, O.L.C. *et al.* Intoxicação por Cannabis sativa. [s. l.], 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.31533/pubvet.v14n9a651.1-97>. Acesso em: 15 jan. 2024.

ROSENKRANTZ, H.; FLEISCHMAN, R.W.; GRANT, R.J. Toxicity of shortterm administration of cannabinoids to rhesus monkeys. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, 1981, 58, 118-131. Disponível em: [[http://dx.doi.org/10.1016/0041-008X\(81\)90122-8](http://dx.doi.org/10.1016/0041-008X(81)90122-8)]. Acesso em: 23 dez. 2023.

SANTOS, R.L.; ALESSI, A.C. **Patologia Veterinária**. Grupo GEN, 2023. E-book. ISBN 9788527738989. Acesso em: 15 jan. 2024.

SANTOS, J.C.A. *et al.* Patogênese, sinais clínicos e patologia das doenças causadas por plantas hepatotóxicas em ruminantes e eqüinos no Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, [s. l.], v. 28, n. 1, p. 1-14, 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-736X2008000100001&lng=pt&tlng=pt. Acesso em: 26 jan. 2024.

SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; PALERMO-NETO, J. **Toxicologia aplicada à medicina veterinária** 2a ed. Editora Manole, 2020. E-book. Acesso em: 23 jan. 2024.

STALKER M.J.; HAYES M.A. Liver and biliary system, p.297-381. In: Maxie M.G. (Ed.), Jubb, Kennedy, and Palmer's **Pathology of Domestic Animals**, Vol.2. 5th ed. Elsevier, St Louis. 2007.

TEIXEIRA S.P. *et al.* The putative cannabinoid-secreting trichome of *Trema micrantha* (L.) Blume (Cannabaceae). **Protoplasma**. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00709-023-01907-w>. Acesso em: 26 jan. 2024.

TOKARNIA, C.H.; DOEBEREINER J.; PEIXOTO C.V. **Plantas Tóxicas do Brasil. Helianthus**, Rio de Janeiro, 2000. p. 3-17

RIET CORREA, F. *et al.* **Doenças de Ruminantes e Equídeos**. 4º ed., v. 2; São Paulo: MedVet, 2023.

TRAVERSO S.D.; DRIEMEIER D. Experimental *Trema micrantha* (Ulmaceae) Poisoning in Rabbits. **Vet. Human Toxicol.** 42:301-302. 2000. Disponível em: PMID: 11003125. Acesso em: 15 ja. 2014.

TRAVERSO, S.D. *et al.* Intoxicação experimental por *Trema micrantha* (Ulmaceae) em caprinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 141-147, 2002. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-736X2002000400003&lng=pt&tlng=pt. Acesso em: 26 jan. 2024

TRAVERSO, S.D. *et al.* Intoxicação natural por *Trema micrantha* em caprinos. **Ciência Rural**, [s. l.], v. 33, n. 1, p. 133-136, 2003. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782003000100021&lng=pt&tlng=pt. Acesso em: 26 jan. 2024.

TRAVERSO, S.D. *et al.* Intoxicação experimental por *Trema micrantha* (Ulmaceae) em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, [s. l.], v. 24, n. 4, p. 211–216, 2004. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-736X2004000400008&lng=pt&tlng=pt. Acesso em: 26 jan. 2024.

TRAVERSO, S.D. *et al.* Spontaneous poisoning by *Trema micrantha* (Ulmaceae) in goats. **Acta Scientiae Veterinariae**, [s. l.], v. 33, n. 2, p. 207–210, 2005. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/index.php/ActaScientiaeVeterinariae/article/view/14826>. Acesso em: 26 jan. 2024.

TRUEMAN, K.F.; POWELL, M.W. Suspected poisoning of camels by *Trema tomentosa* (poison peach). **Australian Veterinary Journal**, v.68, p.213-214. 1991. Disponível em: 10.1111/j.1751-0813.1991.tb03200.x. Acesso em: 15 jan. 2024.

VAUGHN, D.; KULPA, J.; PAULIONIS, L. Preliminary Investigation of the Safety of Escalating Cannabinoid Doses in Healthy Dogs. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 7, p. 1-13, 2020. Disponível em: [file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Downloads/fvets-07-00051%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Downloads/fvets-07-00051%20(1).pdf). Acesso em: 27 jan. 2024.

WOUTERS, F. *et al.* *Trema micrantha* como causa de pneumopatia tóxica em ovinos: reprodução experimental. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, [s. l.], v. 33, n. 10, p. 1227–1236, 2013. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-736X2013001000009&lng=pt&tlng=pt. Acesso em: 26 jan. 2024.

ZANOLI J.C.C.; GARCIA A.F.; MINGATTO F.E. Plantas Hepatotóxicas de Interesse na Pecuária Brasileira. **VI Encontro de Zootecnia V Simpósio de Ciências UNESP-Campus Dracena**. 2009. Disponível em: https://www.dracena.unesp.br/Home/Eventos/SICUD2009/047_2009.pdf. Acesso em: 27 jan. 2024.