

Intoxicação natural por *Xanthium cavanillesii* em bovinos na região sul do Estado do Rio Grande do Sul

Natural Poisoning by *Xanthium cavanillesii* in Cattle in the Southern Region of the State of Rio Grande do Sul

Antônio Amaral Barbosa¹, Ederson dos Santos¹, Rosana Klaus¹, Viviane Rohrig Rabassa¹,
Mauro Pereira Soares² & Marcio Nunes Correa¹

ABSTRACT

Background: Poisoning by *Xanthium* spp. plants are important causes of deaths of cattle in the state of Rio Grande do Sul. This plant has as toxic principle a triterpenoide glycoside that acts inhibiting the transport of adenosine diphosphate and adenosine triphosphate across the mitochondrial membrane, responsible for causing acute liver failure. Clinical signs occur within hours of ingesting the plant. However, the knowledge of the metabolic disorders that these animals suffer are poorly described, so the objective of the reports is to describe an outbreak of spontaneous intoxication by *Xanthium cavanillesii* and demonstrate the clinical, metabolic and anatomopathological changes of a poisoned bovine.

Case: An 8-month-old male bovine, Aberdeen Angus breed, was sent to the Veterinary Hospital of Clinics of Federal University of Pelotas (HCV-UFPEL). The animal came from a property located in the southern region of Rio Grande do Sul, belonged to a herd of 506 animals, of which 258 were nulliparous cows and 248 calves, in total 92 died, being 20 cows and 62 calves in a period of 3 days. The clinical course ranged from 3 to 72 h and was characterized by neurological signs (pedaling movements, opisthotonus and motor incoordination), sternal decubitus, muscle tremors, apathy, anorexia, hypersalivation, dehydration, tenesmus and death. In the field where the animals were, there was the present of *Xanthium cavanillesii* in the dicotyledonous sprouting phase, with signs of ingestion. During the clinical examination of the animal sent to the hospital, sternal decubitus, muscle tremor, motor incoordination, apathy, anorexia, hypersalivation and opisthotone were observed, heart rate of 60 beats per min, respiratory rate of 15 movements per min, 2 ruminal movements incomplete at every 2 min, moderate dehydration and temperature of 37.9°C. For laboratory exams, blood samples were collected in vacuum tubes with 10% EDTA, to perform blood count with hemoparasite research, and without anticoagulant, to perform serum biochemistry tests, liver and kidney function. Highlighting the increase in liver enzymes (aspartate aminotransferase, gamma glutamyltransferase and alkaline phosphatase), hypoglycemia, elevation of total bilirubin and direct bilirubin, hypoalbuminemia, increase in triglycerides with leukocytosis by neutrophilia with regenerative left shift. Due to advanced clinical condition of the animal, was realized euthanasia for *post-mortem* examination. At necropsy, the main diagnostic macroscopic lesions were an accentuation of the lobular pattern of the organ parenchyma with the appearance of "nutmeg" and centrilobular coagulative necrosis accompanied by congestion and hemorrhages, characterizing a picture of acute liver failure. In addition, *X. cavanillesii* fruits were detected in the rumen content.

Discussion: The diagnosis was based on epidemiological, clinical-anatomopathological, laboratory data and experimental reproduction of the disease in cattle and sheep. Regarding the epidemiological findings, the presence of the plant with signs of ingestion stands out in addition to the absence of other plants capable of producing similar cases on the farm. The metabolic changes described, if analyzed in isolation, do not confirm the diagnosis, but combined with other parameters, it contributes to the assessment and prognosis of the patient, becoming of great importance in elucidating and conducting the clinical condition.

Keywords: beef cattle, toxic plants, outbreak.

Descritores: bovinos de corte, plantas tóxicas, surto.

DOI: 10.22456/1679-9216.101382

Received: 27 April 2020

Accepted: 20 October 2020

Published: 25 November 2020

¹Departamento de Clínicas Veterinária, Faculdade de Veterinária (FV) & ²Laboratório Regional de Diagnóstico, Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), Campus Universitário, Pelotas, RS, Brazil. CORRESPONDENCE: A.M. Barbosa [antonioabarbosa.vet@hotmail.com]. Núcleo de Pesquisa, Ensino e Extensão em Pecuária (NUPEEC), FV - UFPEL. Av. Eliseu Maciel s/n. Campus Capão do Leão. CEP 96010-000 Pelotas, RS, Brazil.

INTRODUÇÃO

Intoxicações por plantas do gênero *Xanthium*, chamado popularmente de carrapicho, são importantes causas de morte de bovinos no estado do Rio Grande do Sul [22,24]. No Brasil a espécie *X. cavanillesii* é responsável pelo maior número de surtos. Os sinais clínicos neurológicos são característicos aliados a atonia ruminal e insuficiência hepática, este último ocorre pelo fato desta planta atuar impedindo o transporte de adenosina difosfato e adenosina trifosfato através da membrana mitocondrial [22].

Na maioria dos casos o diagnóstico é clínico ou através da necropsia. Colodel *et al.* [3] relataram associação da intoxicação com aumento de enzimas hepáticas. Na necropsia a alteração mais importante é caracterizada por acentuação do padrão lobular do parênquima com aspecto de “noz moscada” [22], porém até o momento não existem sinais patognomônicos desta intoxicação.

O relato de achados clínicos-histopatológicos é relativamente comum [3,22]. No entanto relatos descrevendo surtos de intoxicação espontânea na espécie bovina com achados laboratoriais aliados a exame clínico e patológico não são evidenciados na literatura tornando o conhecimento das alterações metabólicas existentes muito importantes no diagnóstico definitivo deste quadro [15]. Portanto, o presente relato tem como objetivo descrever as alterações clínicas, metabólicas e histopatológicas de um bovino com intoxicação espontânea por *Xanthium cavanillesii* pertencente a surto.

CASO

Os dados clínicos e epidemiológicos foram obtidos através de anamnese com responsável técnico da propriedade. Posteriormente, um bovino macho, da raça Aberdeen Angus de 8 meses de idade, foi encaminhado ao Hospital de Clínicas Veterinária da Universidade Federal de Pelotas (HCV-UFPEL). O animal, proveniente de uma propriedade localizada na região Sul do Rio Grande do Sul, pertencia a um lote de 258 vacas nulíparas e 248 bezerros. Deste lote morreram 20 vacas e 62 bezerros e, segundo o proprietário, todos animais apresentavam sinais neurológicos, como tremores musculares, movimentos de pedalagem, opistótono e incoordenação motora em um período de 3 dias (Figura 1).

No piquete em que os animais permaneciam havia a presença de *X. cavanillesii* (carrapicho) na fase de brotação dicotiledônea, com sinais de ingestão (Figura 2).

Durante a avaliação clínica do bovino [21], foi observado decúbito esternal, tremores musculares, incoordenação motora, apatia, anorexia, hipersalivação e opistótono, frequência cardíaca de 60 batimentos por min, frequência respiratória de 15 movimentos por min 2 movimentos ruminais incompletos a cada 2 min, desidratação moderada e temperatura de 37,9°C. Na avaliação do líquido ruminal foi constatado pH 6,9, com sedimentação em menos de 1 min e pouco conteúdo sólido. No teste de redução de azul de metileno o tempo foi maior que 6 min. Além disso conteúdo ruminal apresentava protozoários grandes e pequenos ativos.

Foram coletadas amostras sanguíneas, em tubos a vácuo com EDTA a 10%, para realização de hemograma com pesquisa de hemoparasitos, e sem anticoagulante, para realização das provas da bioquímica sérica, função hepática e renal.

A análise hematológica foi realizada através da técnica de impedância utilizando o contador de células semiautomático Celm CC-530¹, o diferencial de leucócitos foi realizado através de esfregaços sanguíneos corados com Panótipo² e a leitura feita no microscópio Nikon Eclipse E200³ com um aumento de 1000x.

Para realização do cálculo da mensuração de colesterol, bilirrubina e albumina foi considerada a metodologia de Bertoni & Trevisi [2]. Os ácidos graxos não esterificados, Beta-hidroxibutirato, glicose, cálcio, fósforo, colesterol, ureia, bilirrubina, albumina, gama glutamiltransferase, fosfatase alcalina e aspartato aminotransferase foram analisados através de Kits comerciais⁴ em analisador automático LabMax Pleno⁴. Esses parâmetros servirão como indicativo da integridade e funcionalidade hepática dos animais [8]. Também foram coletadas amostras de fezes para realização da contagem de ovos por grama de fezes. As amostras de fezes foram enviadas para o Laboratório de Doenças Parasitárias da Universidade Federal de Pelotas para realização da Técnica adaptada de Gordon & Whitlock [9]. Em decorrência da severidade do quadro o bovino foi eutanasiado segundo o protocolo adaptado de Amaral *et al.* [1], para realização de exame *post-mortem*. Fragmentos de órgãos (fígado, pré-estômagos, rins, baço, pâncreas, linfonodos, bexiga, coração, pulmão, intestinos delgado e grosso, e encéfalo) foram coletados durante a necropsia e fixados em formol a 10%. Amostras destes fragmentos foram processadas rotineiramente e corados pela técnica de hematoxilina e eosina (HE).

DISCUSSÃO

O diagnóstico de intoxicação por *Xanthium cavanillesii* foi baseado nos achados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e anatomopatológicos. Em relação aos achados epidemiológicos, destacam-se a presença da planta com sinais de ingestão no local onde os bovinos foram afetados, além da ausência na propriedade de outras plantas capazes de produzir quadros semelhantes como *Cestrum parqui* ou *Dodonaea viscosa*. Surto de intoxicação espontânea por *Xanthium cavanillesii* já foram descritos em bovinos [5], todavia na presente pesquisa chama a atenção o grande número de animais mortos em um curto período

de tempo, demonstrando a alta toxicidade da planta. Segundo trabalho executado por Colodel *et al.* [3], a dose letal encontrada experimentalmente é de aproximadamente 5 g/kg e os primeiros sinais clínicos são observados de 6 a 12 h após a administração dos frutos de *X. cavanillesii*.

Clinicamente foi possível observar sinais característicos de um quadro agudo da doença, similar ao descrito na literatura em bovinos [3,5]. Os principais sinais clínicos neste caso foram anorexia, hipomotilidade ruminal, hipersalivação, incoordenação motora, opistótono e tremores musculares, semelhantes às intoxicações espontâneas e experimentais por *X. cavanillesii* em bovinos e ovinos [3,5,15].

Tabela 1. Hemograma realizado em um bovino com suspeita de intoxicação por *Xanthium cavanillesii*.

Parâmetro	Eritrograma		Parâmetro	Leucograma	
	Resultado	Referência*		Resultado	Referência*
Hemácias	13,05x10 ⁶	5,0 - 10	Leucócitos	47.600	4.000 - 12.000
Hemoglobina	14,6g/dL	8,0 - 15	Segmentados	41.888 (80%)	600 - 4.000
Hematócrito	49,8%	24 - 46	Bastonetes	476 (1%)	0 - 120
VCM	38,2fl	40 - 60	Linfócitos	2.380 (5%)	2.500 - 7.500
CHCM	29,3	30 - 36	Monócitos	2.856 (6%)	25 - 840
Plaquetas	1.106	100 - 800	Eosinófilos	0 (0%)	0 - 2.400
			Basófilos	0 (0%)	0 - 200

*Adaptado de Jain [11] e Kaneko *et al.* [13].

Tabela 2. Perfil bioquímico de um bovino com suspeita de intoxicação por *Xanthium cavanillesii*.

Parâmetro	Resultado	Referência*
Cálcio	8,73 mg/dL	8,5 - 10 mg/dL
Beta-Hidroxibutirato	0,43 mg/dL	< 10 mg/dL
Albumina	2,33 g/dL	2,7 - 3,8g/dL
Colesterol	50 mg/dL	80 - 120 mg/dL
Proteínas totais	7,85 g/dL	6,6 - 7,5 g/dL
Triglicérides	g/dL	0 - 14 mg/dL
Fósforo	8,80 mg/dL	3,4 - 7,1 mg/dL
GGT	118 U/L	0 - 39 U/L
Fosfatase Alcalina	775 U/L	0 - 196 U/L
AST	5320 U/L	0 - 132 U/L
Uréia	31mg/dL	23 - 58 mg/dL
Glicose	33 mg/dL	45 - 75 mg/dL
Bilirubina total	2,14 mg/dL	0,01 - 0,5 mg/dL
Bilirubina direta	0,75 mg/dL	0,04 - 0,44 mg/dL
Bilirubina indireta	1,39 mg/dL	-

*Adaptado de Jain [11] e Kaneko *et al.* [13].

Existe uma escassez de informações na literatura em relação a avaliação dos parâmetros hematológicos em casos de intoxicação por *X. cavanillesii* em bovinos. Entretanto é importante conhecer tais alterações com o intuito de contribuir para uma adequada conduta clínica e determinação do prognóstico da enfermidade [13]. As alterações encontradas no eritrograma do presente relato (Tabela 1), indicam hemoconcentração, provavelmente em decorrência da moderada desidratação apresentada pelo bovino [13]. No leucograma foi observada leucocitose por neutrofilia com desvio à esquerda regenerativo. Já foi demonstrado que não é frequente observar leucocitose em casos de intoxicações por plantas [4]. Porém, no leucograma foi observada leucocitose por neutrofilia com desvio à esquerda regenerativo, acompanhado de linfopenia, monocitose e eosinopenia, sendo assim a leucocitose presente pode estar relacionada a uma contaminação bacteriana secundária em decorrência do dano hepatocelular massivo e consequentemente distúrbios da imunidade [12] ou um quadro de septicemia por bactérias Gram negativas desencadeando o quadro de leucocitose com neutrofilia [20], todavia este quadro de aumento de leucócitos acompanhado de linfopenia, monocitose e eosinopenia parece ser mais sugestivo de um quadro desencadeado por estresse severo assim como detectado por outros autores [19,25].

Dentre as alterações bioquímicas encontradas (Tabela 2), destaca-se o aumento das enzimas hepáticas (aspartato aminotransferase, gama glutamiltransferase e fosfatase alcalina), hipoglicemia, elevação da bilirrubina total e da bilirrubina direta, hipoalbuminemia e aumento dos triglicerídeos. Todas estas alterações

parecem ser em decorrência de insuficiência hepática aguda [22], comprovada pela acentuada atividade sérica da enzima aspartato aminotransferase, que pode ser atribuída a extensa necrose de hepatócitos [3].

Em relação aos parâmetros bioquímicos, destaca-se o aumento da fosfatase alcalina, o que diverge do já descrito na literatura para este tipo de intoxicação [3]. Esta enzima está presente nas células do epitélio biliar e nas membranas caniculares dos hepatócitos, sendo responsável por promover a catalisação da hidrólise de ésteres do ácido fosfórico em condições alcalinas [7]. Semelhante aos achados de outros autores [3,5,22] observou-se aumento da enzima gama glutamil transferase, o que é condizente com a lesão hepática aguda provocada pelo princípio ativo tóxico. Ambas enzimas, quando em níveis séricos aumentados, indicam dano celular e podem estar relacionadas com o rompimento de células caniculares culminando com comprometimento do fluxo biliar [7].

Neste caso foi observada hipoglicemia, o que também se assemelha a outros estudos [3,5]. Esta alteração é um dos efeitos primários da insuficiência hepática aguda, visto que o órgão perde a capacidade de realizar a gliconeogênese, associado ainda à anorexia levando ao balanço energético negativo [7]. Os baixos níveis de glicose podem ser responsáveis pelos sinais neurológicos, visto que já foram descritos casos de hipoglicemia em quadros de necrose hepatocelular associadas ao consumo de *Xanthium cavanillesii* [3]. Além disso, os sinais neurológicos também podem estar associados ao acúmulo de amônia na circulação,

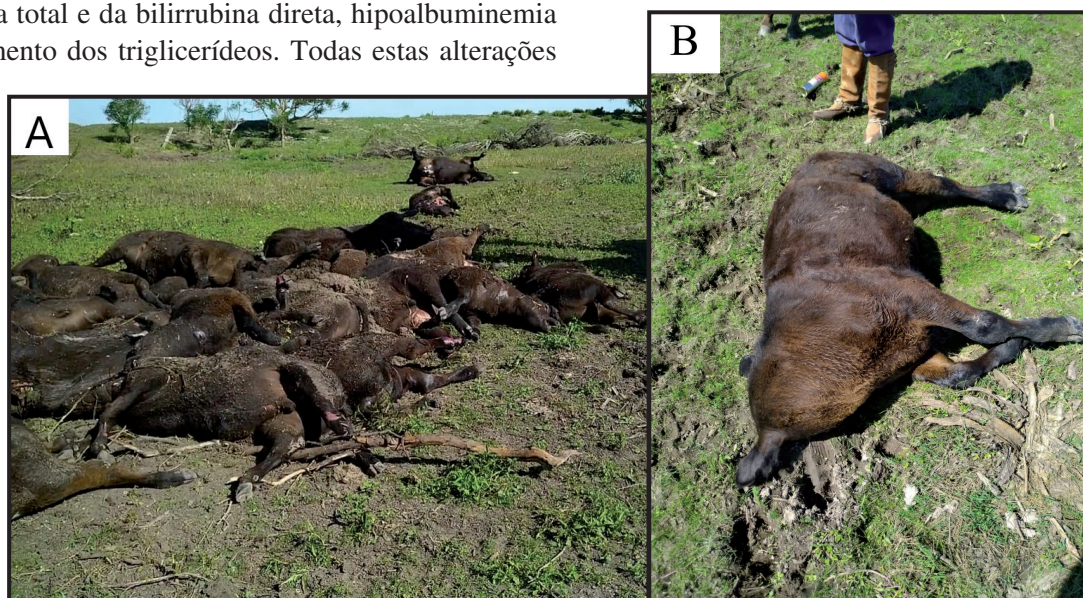


Figura 1. A- Grande número de bovinos mortos encontrados no piquete onde ocorreu o surto. B- Bovino em decúbito lateral apresentando lateralização da cabeça.

devido ao quadro de falha na metabolização hepática, provocando lesões degenerativas nos axônios [27].

Outra alteração encontrada neste caso, porém não reportada na literatura foi a hiperfosfatemia, possivelmente em decorrência da diminuição da excreção por via renal, visto que o animal apresentava moderada desidratação e consequentemente diminuição da taxa de filtração glomerular [10]

Os valores de bilirrubina estavam aumentados e que, segundo French *et al.* [6], esta elevação é devida à colestase ou lesão hepática intensa. O mesmo acontece em relação ao colesterol, a síntese de colesterol pode estar prejudicada devido a lesão hepática, ocasionando menores níveis plasmáticos (hipocolesterolemia) [25]. Já o aumento do nível de triglicerídios são resultantes da incapacidade do fígado de sintetizar lipoproteínas e de captar gordura da circulação [8,25].

Na necropsia, macroscopicamente o fígado apresentava-se aumentado de tamanho, com os bordos levemente arredondados e com acentuação do padrão lobular de intensidade moderada tanto na superfície capsular como ao corte (Figura 3). Ao ser fatiado, em algumas regiões haviam áreas vermelhas deprimidas alternadas com áreas levemente amareladas dando a estas regiões aspecto de noz-moscada. Apresentava hemorragias puntiformes de 2 a 3 mm distribuídas aleatoriamente tanto na superfície subcapsular como ao corte (Figura 3). Havia edema gelatinoso moderado na parede da vesícula biliar e região adjacente a esta, ou seja, colédoco, mesentério e superfície serosa do duodeno e pâncreas. No reto havia fezes recobertas por muco e sangue coagulado.

Na histologia, o fígado apresentou necrose coagulativa dos hepatócitos da região centrolobular

que estavam diminuídos de tamanho, dissociados com citoplasma eosinofílico e núcleos picnóticos ou cariorréticos. A distribuição desta lesão era difusa e acompanhada de congestão e hemorragia podendo ainda ser encontrado discreto infiltrado inflamatório de neutrófilos. Os hepatócitos adjacentes às áreas de necrose encontravam-se com o citoplasma vacuolizado em processo degenerativo.

As lesões encontradas no exame *post-mortem* (macro e microscópicas) são características de quadros de intoxicação por *Xanthium* spp. e de hepatotoxicoses aguda descritas na literatura, com destaque para lesão hepática (necrose coagulativa hemorrágica centrolobular) em região específica de hepatócitos e para o aumento do fígado com os bordos levemente arredondados e com acentuação do padrão lobular, aspecto de noz-moscada e hemorragias puntiformes tanto na superfície capsular como ao corte [5,15,17,18,26], essas alterações corroboram com as alterações encontradas nos exame complementares, principalmente as decorrentes das lesões hepáticas. As lesões centrolobulares causadas pelo quadro de intoxicação podem ser decorrente das enzimas do sistema de oxidase de função mista microsossomal, que são responsáveis pela

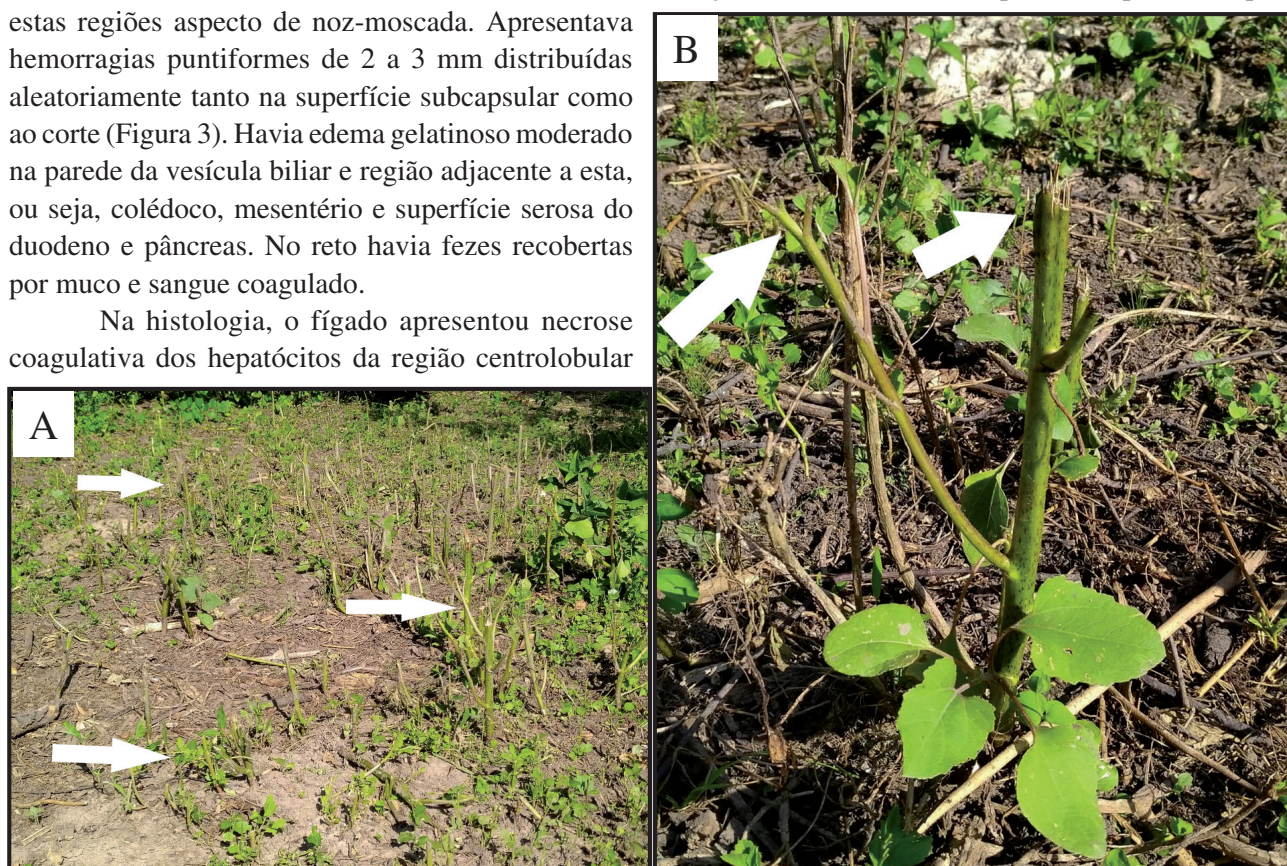


Figura 2. A- Presença de *Xanthium cavanillesii* no piquete em que ocorreram as mortes dos bovinos, com sinais de ingestão de plantas em brotação dicotiledônea, setas brancas. B- *Xanthium cavanillesii* com marcas de ingestão da planta dicotiledonárea, setas brancas.

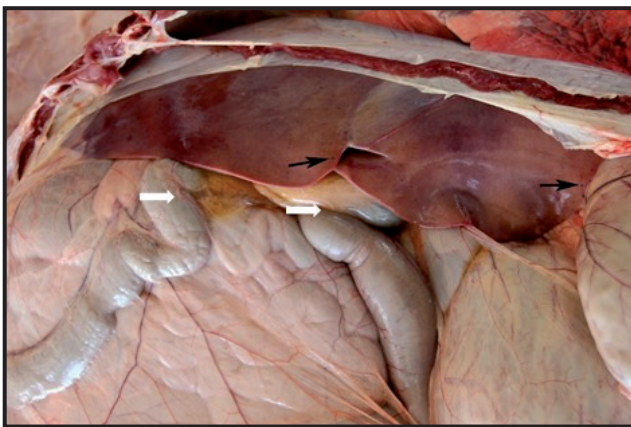


Figura 3. Fígado levemente aumentado de tamanho, apresentando áreas claras intercaladas com áreas escuras onde há acentuação do padrão lobular acompanhadas de hemorragias puntiformes de 2 a 3 mm (setas pretas). Vesícula biliar com edema gelatinoso que se estende pela serosa do duodeno (setas brancas).

bioativação dos agentes exógenos em metabólitos relativos tóxicos [5,16], levando a necrose dessas áreas específicas por sua maior distribuição a nível de lóbulo central [14,16]. O edema gelatinoso encontrado na superfície de alguns órgãos neste e em outros casos de intoxicação por *Xanthium* spp. [17,23,26], provavelmente é causado pela ação vasoativa do princípio ativo tóxico da planta na microcirculação, um glicosídeo triterpenoide que leva ao aumento da permeabilidade capilar e extravasamento de líquido [5]. Assim como relatado em outros quadros de intoxicação [5,18,22], neste caso foram observados fezes recobertas por muco e sangue coagulado, possivelmente causadas pelo adiantado quadro clínico do animal, gerada pela insuficiência hepática aguda acompanhada de desidratação, maior retenção de água através da diminuição na eliminação de fezes e maior absorção de líquidos na luz intestinal, deixando as fezes ressecadas, acompanhadas da diminuição do peristaltismo [5].

É importante ressaltar o diagnóstico precoce e oportuno é fundamental para a retirada imediata dos

animais quando frente à este tipo de enfermidade, visto que no presente estudo mesmo com apenas três dias de evolução e a suspeita clínica por parte do responsável técnico, não foi possível conter o avanço rápido dos sinais clínicos e consequente morte de um número significativo de animais do rebanho. Além disso, é de suma importância o conhecimento por parte de médicos veterinários e produtores rurais das diferentes plantas tóxicas que ocorrem na região. Deve-se fazer o diagnóstico diferencial com doenças que provoquem sinais neurológicos como raiva, muito frequente na região, aflatoxicoses e intoxicação por larvas de *Per-reya faviceps* [22].

Há escassez de informações na literatura com relação a avaliação dos parâmetros hematológicos e bioquímicos em casos caracterizados por intoxicação *Xanthium* spp. em bovinos, sendo estas informações importantes para determinação da gravidade e severidade do quadro clínico apresentado pelo animal [13]. As alterações encontradas no hemograma e nas análises de bioquímica sérica, provocadas decorrentes do quadro clínico, se analisadas isoladamente não podem confirmar o gênero da planta responsável pelos sinais clínicos, mas aliado aos dados epidemiológicos contribui na avaliação e prognóstico do paciente, se tornando imprescindível na elucidação e conduta do quadro clínico.

MANUFACTURERS

¹CELM - Companhia Equipadora de Laboratórios Modernos. Barueri, SP, Brazil.

²Laborclin - produtos para laboratórios Ltda. Pinhais, PR, Brazil.

³Nikon Corporation. Tokyo, Japan.

⁴Labtest Diagnóstica S.A. Belo Horizonte, MG, Brazil.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 Amaral L., Rabassa V., Marchiori M., Meirelles M., Amado M. & Nogueira C. 2011. Utilização de lidocaína 2% por via intratecal associado à anestesia prévia com tiopental sódico como método de eutanásia em equinos. *ARS Veterinaria*. 7: 11-16.
- 2 Bertoni G. & Trevisi E. 2013. Use of the liver activity index and other metabolic variables in the assessment of metabolic health in dairy herds. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*. 29(2): 413-431.
- 3 Colodel E.M., Driemeier D. & Pilati C. 2000. Intoxicação experimental pelos frutos de *Xanthium cavanillesii* (Asteraceae) em bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 20(1): 31-38.
- 4 Costa T.N. 2011. Alterações hematológicas e bioquímicas séricas nas intoxicações de cães, gatos e ruminantes por plantas. 30f. Goiânia, GO. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Universidade Federal de Goiás.

- 5 **Driemeier D., Irigoyen L.F., Loretto A.P., Colodel E.M. & Barros C.S. 1999.** Intoxicação espontânea pelos frutos de *Xanthium cavanillesii* (Asteraceae) em bovinos no Rio Grande do Sul. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 19(1): 12-18.
- 6 **French T.W., Blue J.T. & Stokol T. 1999.** Clinical Pathology Modules. Cornell University. Available in: <<http://ahdc.vet.cornell.edu/clinpath/modules/index.htm>>. [Accessed online in February 2020].
- 7 **González F.H.D. & Silva S.C. 2006.** Perfil bioquímico sanguíneo. In: *Introdução à Bioquímica Clínica Veterinária*. 2.ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS, pp.313-358.
- 8 **González F.H.D., Valle S.F. & Silva S.C. 2014.** *Patologia Clínica Veterinária: uma abordagem sobre casos clínicos*. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 77p.
- 9 **Gordon H.M. & Whitlock H.V. 1939.** A new technique for counting nematode eggs in sheep faeces. *Journal of the Council for Scientific and Industrial Research*. 12(1): 50-52.
- 10 **Grünberg W. 2014.** Treatment of phosphorus balance disorders. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*. 30(2): 383-408.
- 11 **Jain N.C. 1993.** *Essentials of Veterinary Hematology*. Philadelphia: Lea & Febiger, 417p.
- 12 **Jones M.L. & Allison R.W. 2007.** Evaluation of the ruminant complete blood cell count. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. 23(3): 377-402.
- 13 **Kaneko J.J., Harvey J.H. & Bruss M.L. 2008.** *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 6th edn. San Diego: Academic Press, 928p.
- 14 **Kelly W.R. 1993.** The liver and biliary system. In: Jubb K.V.F., Kennedy P.C. & Palmer N. (Eds). *Pathology of Domestic Animals*. v.2. 4th edn. San Diego: Academic Press Ltd., pp.319-406.
- 15 **Loretto A.P., Bezerra P.S., Ilha M.R.S., Barros S.S. & Barros C.S. 1999.** Intoxicação experimental pelos frutos de *Xanthium cavanillesii* (Asteraceae) em ovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 19(2): 71-78.
- 16 **MacLachlan N.J. & Cullen J.M. 1995.** Liver, biliary system and exocrine pancreas. In: *Thomson's Special Veterinary Pathology*. St. Louis: Mosby Elsevier, pp.81-115.
- 17 **Martin T., Johnson B.J., Sangiah S. & Burrows G.E. 1992.** Experimental cocklebur (*Xanthium strumarium*) intoxication in calves. In: *Poisonous plants. Proceedings of the Third International Symposium* (Ames, U.S.A.). pp.489-494.
- 18 **Martin T., Stair E.L. & Dawson L. 1986.** Cocklebur poisoning in cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 189(5): 562-563.
- 19 **Meyer D.J., Coles E.H. & Rich L.J. 1995.** *Medicina de Laboratório Veterinária. Interpretação e Diagnóstico*. São Paulo: Editora Roca, 308p.
- 20 **Nelson R.W. & Couto C.G. 2001.** *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1084p.
- 21 **Radostits O.M., Gay C.C., Blood D.C. & Hinchcliff K.W. 2007.** *Clínica veterinária: um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e equinos*. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1737p.
- 22 **Riet-Correa F. & Méndez M.C. 2007.** Intoxicações por plantas e micotoxinas. In: Riet-Correa F., Schild A.L., Lemos R.A.A. & Borges J.R. (Eds). *Doenças de Ruminantes e Equídeos*. v.2. 3.ed. Santa Maria: Pallotti, pp.99-221.
- 23 **Santos R.C. 1997.** Intoxicação experimental por *Xanthium strumarium* em bovinos e ovinos. 32f. Pelotas, RS. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Universidade Federal de Pelotas.
- 24 **Tokarnia C.H. 2012.** *Plantas Tóxicas do Brasil para Animais de Produção*. 2.ed. Rio de Janeiro: Helianthus, 566p.
- 25 **Thrall M.A., Hrall M.J., Baker H.C., Campbell M.W., Denicola D., Fettman M.J. & Baker D. 2007.** *Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária*. 2.ed. São Paulo: Editora Roca, pp.335-354.
- 26 **Witte S.T., Osweiler G.D., Stahr H.M. & Mobley G. 1990.** Cocklebur toxicosis in cattle associated with the consumption of mature *Xanthium strumarium*. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 2(4): 263-267.
- 27 **Wouters A.T., Wouters F., Boabaid F.M., Watanabe T.T., Fredo G., Varaschin M. S. & Driemeier D. 2017.** Brain lesions associated with acute toxic hepatopathy in cattle. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 29(3): 287-292.