

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**EPIDEMIOLOGIA, SINAIS CLÍNICOS E
DISTRIBUIÇÃO DAS LESÕES ENCEFÁLICAS EM
BOVINOS AFETADOS POR MENINGOENCEFALITE
POR HERPESVÍRUS BOVINO-5 (BoHV-5)**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Daniel Ricardo Rissi

**Santa Maria, RS, Brasil
2006**

**EPIDEMIOLOGIA, SINAIS CLÍNICOS E
DISTRIBUIÇÃO DAS LESÕES ENCEFÁLICAS EM
BOVINOS AFETADOS POR MENINGOENCEFALITE
POR HERPESVÍRUS BOVINO-5 (BoHV-5)**

por

Daniel Ricardo Rissi

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Área de concentração em Patologia Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Medicina Veterinária**

Orientador: Claudio Severo Lombardo de Barros

**Santa Maria, RS, Brasil
2006**

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Rurais
Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

**EPIDEMIOLOGIA, SINAIS CLÍNICOS E DISTRIBUIÇÃO DAS
LESÕES ENCEFÁLICAS EM BOVINOS AFETADOS POR
MENINGOENCEFALITE POR HERPESVÍRUS BOVINO-5 (BoHV-5)**

elaborada por
Daniel Ricardo Rissi

como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Medicina Veterinária

COMISSÃO EXAMINADORA:

Claudio Severo Lombardo de Barros, PhD
(Presidente/Orientador)

Ana Lucia Schild, Dra. (UFPEL)

David Driemeier, Dr. (UFRGS)

Santa Maria, 10 de fevereiro de 2006.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, que sempre me apoiaram e me deram toda a educação que precisei para chegar até aqui.

Ao Mestre Claudio Barros, pela disponibilidade, amizade e exemplo de profissional e ser humano.

Aos demais professores do Laboratório, Dominguita, Glaucia e Luiz Francisco, pelos ensinamentos e amizade.

Aos colegas de pós-graduação do Laboratório: Fabiano, Raquel, Marcia, Fighera, Tati, Ricardo, Aline R., Adriano, Eduardo e Maria Andréia; aos bolsistas, Didier e Felipe; e aos laboratoristas, Serginho e Sérgio.

Aos meus amigos Daniela e Pozzobon.

À Mari, que além de amiga se tornou minha permanente companheira.

Obrigado a todos.

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária
Universidade Federal de Santa Maria

EPIDEMIOLOGIA, SINAIS CLÍNICOS E DISTRIBUIÇÃO DAS LESÕES ENCEFÁLICAS EM BOVINOS AFETADOS POR MENINGOENCEFALITE POR HERPESVÍRUS BOVINO-5 (BoHV-5)

AUTOR: Daniel Ricardo Rissi
ORIENTADOR: Claudio Severo Lombardo de Barros
Local e Data da Defesa: Santa Maria, 10 de fevereiro de 2006.

São descritos sete surtos e um caso isolado de meningoencefalite por herpesvírus bovino-5 (BoHV-5) em bovinos no Rio Grande do Sul entre 2002-2004. Foram afetados bovinos de 1-18 meses, de diversas raças e ambos os sexos. A maior frequência foi observada em bovinos recém-desmamados e submetidos a outros fatores de estresse. Nesses surtos, de uma população total sob risco de 1.359 bovinos, 54 foram afetados, quatro se recuperaram e 50 morreram espontaneamente ou foram submetidos à eutanásia quando moribundos. Os índices gerais de morbidade, mortalidade e letalidade foram, respectivamente, de 3,97%, 3,67% e 92,59%. A evolução clínica variou de 3-10 dias e os sinais eram caracterizados por depressão, corrimento nasal ou ocular, ranger de dentes, andar em círculos, cegueira, febre, nistagmo, tremores, anorexia, disfagia, sialorréia, incoordenação, pressão da cabeça contra objetos, pêlos arrepiados, taquicardia, taquipnéia, dor abdominal, melena, quedas, decúbito, opistótono, convulsões e movimentos de pedalagem. Dezenove bezerros foram necropsiados. Achados de necropsia foram caracterizados por hiperemia das leptomeninges, tumefação das porções rostrais do telencéfalo, com achatamento das circunvoluções dos lobos frontais; nessas áreas havia focos marrom-amarelados e amolecidos (malacia). Nos casos de evolução clínica mais longa era observada acentuada tumefação, amolecimento e extensas áreas de hemorragia nos lobos frontais telencefálicos. Microscopicamente, todos os bovinos afetados apresentaram meningoencefalite não-supurativa e necrosante, que variou quanto à localização e intensidade nos 19 casos examinados e nas seções de encéfalo de um mesmo caso. A intensidade dessas lesões foi mais acentuada, em ordem decrescente, no córtex telencefálico frontal, nos núcleos da base, tálamo, tronco encefálico, córtex parietal, córtex occipital e cerebelo. O infiltrado inflamatório perivascular era constituído predominantemente por linfócitos e plasmócitos e, menos freqüentemente, neutrófilos. Outros achados incluíam variados graus de gliose, edema, necrose neuronal no córtex telencefálico, caracterizada por encarquilhamento e eosinofilia do citoplasma e picnose nuclear (neurônio vermelho), corpúsculos de inclusão basofílicos intranucleares em astrócitos e neurônios (21,05% dos casos), satelitose e neuronofagia. As áreas de amolecimento do parênquima eram caracterizadas por necrose do componente neuroectodérmico e manutenção das estruturas mesenquimais (vasos e micróglia), com infiltrado de células *gitter* e, em casos mais graves, áreas de hemorragia. Nos casos crônicos apenas estruturas vasculares e poucas células *gitter* permaneciam, formando uma cavidade entre a substância branca e as leptomeninges (lesão residual). O diagnóstico foi realizado com base nos achados epidemiológicos, clínicos, de necropsia e histopatológicos. Adicionalmente, foi realizado isolamento viral, imunofluorescência e reação em cadeia da polimerase em três surtos.

Palavras-chave: herpesvírus bovino-5, BHV-5, BoHV-5, meningoencefalite, doenças virais, doenças de bovinos, neuropatologia.

ABSTRACT

MS Dissertation
Graduate Program in Veterinary Medicine
Universidade Federal de Santa Maria

EPIDEMIOLOGY, CLINICAL SIGNS AND DISTRIBUTION OF ENCEPHALIC LESIONS IN CATTLE AFFECTED BY MENINGOENCEPHALITIS CAUSED BY BOVINE HERPESVIRUS-5 (BoHV-5)

AUTHOR: Daniel Ricardo Rissi
ADVISER: Claudio Severo Lombardo de Barros
Santa Maria, February 10, 2006.

Seven outbreaks and an isolated case of meningoencephalitis caused by bovine herpesvirus-5 (BoHV-5) in cattle from Rio Grande do Sul, Brazil, occurring in 2002-2004 are described. From a total population at risk of 1,359 cattle, 54 1-18-month-old calves from both sexes and several breeds were affected and 50 died spontaneously or were euthanized while moribund. The highest frequency of cases were in recently weaned calves or calves submitted to other stressing factors. General rates of morbidity, mortality and lethality were respectively 3.97%, 3.67% e 92.59%. Clinical courses varied from 3-10 days and included depression, nasal and ocular discharge, grinding of teeth, circling, blindness, fever, nistagmus, trembling, anorexia, dysphagia, drooling, incoordination, head pressing, rough hair coat, tachycardia, tachypnea, abdominal pain, melena, falls, recumbency, opisthotonus, convulsions and paddling. Nineteen calves were necropsied. Necropsy findings were characterized by hyperemia of leptomeninges, swollen of rostral portions of the telencephalon, and flattening of frontal lobes gyri; frequently in these frontal areas there were segmental brown-yellow discoloration and softening (malacia) of the cortex. In cases with more protracted clinical courses there were extensive swelling, softening and hemorrhaging of the telencephalic frontal lobes. Microscopically, all affected cattle had a necrotizing non-suppurative meningoencephalitis with variable distribution among the 19 cases and among the various telencephalic regions of the same case. The severity of these changes were more marked, in decreasing order of intensity, in the telencephalic frontal cortex, basal ganglia (nuclei), thalamus, brain stem, parietal telencephalic cortex, occipital telencephalic cortex and cerebellum. Perivascular inflammatory infiltrate consisted predominantly of lymphocytes, plasm cells, and, less frequently, neutrophils. Additional microscopic findings included variable degrees of gliosis, edema, neuronal necrosis in the telencephalic cortex characterized by shrinking and eosinophilia of perikaria and nuclear picnosis (red neuron); basophilic intranuclear inclusion bodies in astrocytes and neurons (21.05% of the cases); satellitosis; and neuronophagia. The areas of softening in the cortical substance consisted of necrosis of the neuroectodermal elements with maintenance of mesenchymal structures (vessels and microglia), infiltrate of gitter cells, and, in more severe cases, extensive hemorrhages. In chronic cases, only vascular structures and a few gitter cells remained in the cortical area leaving a cavity between white matter and leptomeninges (residual lesion). The diagnosis was based on the epidemiological, clinical, necropsy and histopathological findings. Viral isolation, immunofluorescent antibody technique and polymerase chain reaction were performed in three outbreaks.

Key-words: bovine herpesvirus-5, BHV-5, BoHV-5, meningoencephalitis, viral diseases, diseases of cattle, neuropathology.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Vista medial do encéfalo. As linhas numeradas indicam os locais onde foram efetuados cortes coronais para estudo da distribuição das lesões histológicas no encéfalo. 1, bulbo na altura do óbex; 2, cerebelo; 3, ponte na altura dos pedúnculos cerebelares; 4, mesencéfalo na altura dos colículos rostrais; 5, córtex occipital; 6, seção através do diencéfalo na altura da massa intermédia; e 7, seção através do joelho do corpo caloso e dos núcleos basais.....62

FIGURA 2 – A figura mostra as seções obtidas dos sete locais mostrados na Figura 1, de onde foram realizados os cortes histológicos para estudo da distribuição das lesões. BO, bulbo; CE, cerebelo; PO, ponte; ME, mesencéfalo; CO, córtex occipital; CP, córtex parietal; HC, hipocampo; TA, tálamo; CF, córtex frontal; e NB, núcleos basais.....62

FIGURA 3 – O bloco de tecido mostra o gânglio de Gasser (*G*), a *rete mirabile* carotídea (*R*) e a hipófise (*H*).....63

FIGURA 4 – Mapa do Rio Grande do Sul mostrando a localização das oito propriedades onde ocorreram os casos de meningoencefalite por herpesvírus bovino-5 descritos neste estudo. 1, São Luiz Gonzaga; 2, Júlio de Castilhos; 3, Cacequi, 4; Manoel Viana; 5, Nova Palma; 6, Tupanciretã; 7, São Vicente do Sul; e 8, Formigueiro. O ponto vermelho corresponde ao município de Santa Maria.....72

FIGURA 5 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Sinais clínicos apresentados pelos 19 bovinos afetados.....72

FIGURA 6 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Sinais clínicos. Corrimento nasal.....	73
FIGURA 7 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Sinais clínicos. Emagrecimento e pêlos arrepiados.....	73
FIGURA 8 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Sinais clínicos. Depressão. Esse é um sinal clínico característico dessa doença.....	74
FIGURA 9 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Sinais clínicos. Dificuldade de locomoção. Alguns bovinos caíam e permaneciam em decúbito.....	74
FIGURA 10 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Sinais clínicos. Opistótono.....	75
FIGURA 11 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Sinais clínicos. Cegueira.....	75
FIGURA 12 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Achados de necropsia. Hiperemia das leptomeninges.....	76
FIGURA 13 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Achados de necropsia. A malacia inicia como áreas tumefeitas e marrom-amareladas.....	76
FIGURA 14 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Achados de necropsia. Malacia do córtex dos lobos frontais do telencéfalo. As áreas de malacia se tornam gelatinosas e acinzentadas com a progressão da doença.....	77
FIGURA 15 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Achados de necropsia. Áreas de malacia hemorrágica no córtex telencefálico frontal e parietal.....	77
FIGURA 16 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Achados de necropsia. Em casos mais avançados, uma lesão residual é indicada pelo desaparecimento do córtex telencefálico, observado aqui pela depressão acentuada nos lobos frontais.....	78

FIGURA 17 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Achados de necropsia. Surto 2. Cortes seriados do encéfalo evidenciando áreas de desaparecimento do córtex telencefálico e áreas gelatinosas na substância cinzenta dos núcleos basais e tálamo.....	78
FIGURA 18 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Achados de necropsia. A superfície de corte evidencia áreas de desaparecimento do córtex telencefálico.....	79
FIGURA 19 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Achados de necropsia. Áreas de aspecto gelatinoso (malacia mais recente) nos núcleos basais.....	79
FIGURA 20 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Achados de necropsia. Áreas de aspecto gelatinoso (malacia mais recente) no tálamo.....	88
FIGURA 21 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Histopatologia. Células inflamatórias preenchem os espaços perivasculares (espaços de Virchow-Robin) na neurópila.....	80
FIGURA 22 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Histopatologia. Células inflamatórias preenchem os espaços perivasculares (espaços de Virchow-Robin) das meninges.....	81
FIGURA 23 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Histopatologia. Infiltrado inflamatório perivascular constituído por linfócitos, plasmócitos e alguns macrófagos.....	81
FIGURA 24 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Histopatologia. Tumefação das células endoteliais de vaso do encéfalo.....	82
FIGURA 25 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Histopatologia. São observados neutrófilos disseminados pela neurópila.....	82
FIGURA 26 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Histopatologia. Neurônios vermelhos, com citoplasma encarquilhado e eosinofílico e núcleo picnótico.....	83

FIGURA 27 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Histopatologia. Corpúsculos de inclusão basofílicos intranucleares em astrócitos.....	83
FIGURA 28 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Histopatologia. Córtex telencefálico apresentando aumento difuso na densidade de células gliais (gliose difusa) na neurópila.....	84
FIGURA 29 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Histopatologia. São observados três focos de proliferação de células gliais (gliose focal) na neurópila.....	84
FIGURA 30 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Histopatologia. Proliferação de células da micróglia ao redor de um neurônio com citoplasma eosinofílico e núcleo picnótico (neuronofagia).....	85
FIGURA 31 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Histopatologia. Malacia, caracterizada por necrose do componente neuroectodérmico com manutenção do componente vascular e acentuada infiltração por macrófagos volumosos, com citoplasma espumoso (células <i>gitter</i>).....	85
FIGURA 32 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Histopatologia. Lesão residual, caracterizada pelo desaparecimento do tecido cortical normal e permanência somente de poucas células <i>gitter</i> e vasos.....	86
FIGURA 33 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Histopatologia. Edema no encéfalo, caracterizado pela formação de vacúolos na neurópila.....	86
FIGURA 34 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Distribuição das lesões histológicas no sistema nervoso central de 19 bovinos afetados por meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Os pontos escuros correspondem às áreas de inflamação e degeneração. A, bulbo; B, ponte; C, cerebelo; D, mesencéfalo; E, córtex occipital; F, córtex parietal, hipocampo e tálamo; e G, córtex occipital e núcleos basais.....	87
FIGURA 35 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Localização e intensidade das lesões histológicas (inflamação, colunas pretas; neurônio vermelho, colunas vermelhas; e	

malacia, colunas azuis) no encéfalo de 19 bovinos afetados. BO, bulbo; PO, ponte; ME, mesencéfalo; TA, tálamo; CE, cerebelo; HC, hipocampo; CO, córtex occipital; CP, córtex parietal; CP, córtex frontal; e NB, núcleos basais.....88

FIGURA 36 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Localização e intensidade das lesões histológicas (inflamação, gliose, tumefação de núcleos das células endoteliais, meningite, neurônio vermelho, neuronofagia, malacia, hemorragia e lesão residual) no encéfalo de 19 bovinos afetados. BO, bulbo; PO, ponte; ME, mesencéfalo; TA, tálamo; CE, cerebelo; HC, hipocampo; CO, córtex occipital; CP, córtex parietal; CP, córtex frontal; NB, núcleos basais.....88

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Características histológicas de casos espontâneos de meningoencefalite por herpesvírus bovino-5.....	38
TABELA 2 – Causas de polioencefalomalacia (necrose cerebrocortical) em bovinos.....	55
TABELA 3 – Epidemiologia dos surtos de meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Mb, morbidade; Mt, mortalidade; Lt, letalidade; ICC, inoculação em cultivo celular; IFA, imunofluorescência; PCR, reação em cadeia da polimerase.....	70
TABELA 4 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Lesões macroscópicas observadas no encéfalo de 19 bovinos afetados pela doença.....	71

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1 – Epidemiologia dos surtos de meningoencefalite por herpesvírus bovino-5.....	113
ANEXO 2 - Epidemiologia dos surtos de meningoencefalite por herpesvírus bovino-5.....	114
ANEXO 3 – Localização e intensidade das lesões histológicas no encéfalo de bovino (Bovino 1) afetado por meningoencefalite por herpesvírus bovino-5.....	115
ANEXO 4 – Localização e intensidade das lesões histológicas no encéfalo de bovino (Bovino 2) afetado por meningoencefalite por herpesvírus bovino-5.....	116
ANEXO 5 – Localização e intensidade das lesões histológicas no encéfalo de bovino (Bovino 3) afetado por meningoencefalite por herpesvírus bovino-5.....	117
ANEXO 6 – Localização e intensidade das lesões histológicas no encéfalo de bovino (Bovino 4) afetado por meningoencefalite por herpesvírus bovino-5.....	118
ANEXO 7 – Localização e intensidade das lesões histológicas no encéfalo de bovino (Bovino 5) afetado por meningoencefalite por herpesvírus bovino-5.....	119
ANEXO 8 – Localização e intensidade das lesões histológicas no encéfalo de bovino (Bovino 6) afetado por meningoencefalite por herpesvírus bovino-5.....	120
ANEXO 9 – Localização e intensidade das lesões histológicas no encéfalo de bovino (Bovino 7) afetado por meningoencefalite por herpesvírus bovino-5.....	121

ANEXO 10 – Localização e intensidade das lesões histológicas no encéfalo de bovino (Bovino 8) afetado por meningoencefalite por herpesvírus bovino-5.....	122
ANEXO 11 – Localização e intensidade das lesões histológicas no encéfalo de bovino (Bovino 9) afetado por meningoencefalite por herpesvírus bovino-5.....	123
ANEXO 12 – Localização e intensidade das lesões histológicas no encéfalo de bovino (Bovino 10) afetado por meningoencefalite por herpesvírus bovino-5.....	124
ANEXO 13 – Localização e intensidade das lesões histológicas no encéfalo de bovino (Bovino 11) afetado por meningoencefalite por herpesvírus bovino-5.....	125
ANEXO 14 – Localização e intensidade das lesões histológicas no encéfalo de bovino (Bovino 12) afetado por meningoencefalite por herpesvírus bovino-5.....	126
ANEXO 15 – Localização e intensidade das lesões histológicas no encéfalo de bovino (Bovino 13) afetado por meningoencefalite por herpesvírus bovino-5.....	127
ANEXO 16 – Localização e intensidade das lesões histológicas no encéfalo de bovino (Bovino 14) afetado por meningoencefalite por herpesvírus bovino-5.....	128
ANEXO 17 – Localização e intensidade das lesões histológicas no encéfalo de bovino (Bovino 15) afetado por meningoencefalite por herpesvírus bovino-5.....	129
ANEXO 18 – Localização e intensidade das lesões histológicas no encéfalo de bovino (Bovino 16) afetado por meningoencefalite por herpesvírus bovino-5.....	130
ANEXO 19 – Localização e intensidade das lesões histológicas no encéfalo de bovino (Bovino 17) afetado por meningoencefalite por herpesvírus bovino-5.....	131
ANEXO 20 – Localização e intensidade das lesões histológicas no encéfalo de bovino (Bovino 18) afetado por meningoencefalite por herpesvírus bovino-5.....	132

ANEXO 21 – Localização e intensidade das lesões histológicas no encéfalo de bovino (Bovino 19) afetado por meningoencefalite por herpesvírus bovino-5.....	133
---	-----

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	4
RESUMO.....	5
ABSTRACT.....	6
LISTA DE FIGURAS.....	7
LISTA DE TABELAS.....	12
LISTA DE ANEXOS.....	13
SUMÁRIO.....	16
1 INTRODUÇÃO.....	17
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	19
2.1 Inflamação, degeneração e necrose do sistema nervoso central.....	19
2.2 Doenças do sistema nervoso central de bovinos no Brasil.....	23
2.2.1 Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5.....	23
2.2.2 Raiva	38
2.2.3 Febre catarral maligna.....	43
2.2.4 Doença de Aujeszky.....	46
2.2.5 Babesiose cerebral.....	47
2.2.6 Doenças bacterianas.....	50
2.2.7 Doenças sistêmicas com envolvimento do sistema nervoso central.....	52
2.3 Doenças que causam necrose cerebrocortical.....	54
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	60
4 RESULTADOS.....	64
4.1 Epidemiologia.....	64
4.2 Sinais clínicos.....	66
4.3 Achados de necropsia.....	67
4.4 Achados histopatológicos.....	67
5 DISCUSSÃO.....	89
6 CONCLUSÕES	99
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	101
8 ANEXOS	112

1 INTRODUÇÃO

A meningoencefalite por herpesvírus bovino-5 (BoHV-5) é uma doença infecciosa, aguda ou subaguda, e altamente fatal, que afeta principalmente bovinos jovens e ocasionalmente bovinos adultos. É causada por um membro da família *Herpesviridae*, subfamília *alphaherpesvirinae* e gênero *Varicellovirus*, e foi descrita pela primeira vez na Austrália, em 1962. Atualmente a doença é relatada em vários países, principalmente na América do Sul. Bovinos são considerados hospedeiros naturais de BoHV-5 e casos espontâneos da enfermidade têm sido descritos apenas nessa espécie animal. Experimentalmente, a doença foi reproduzida em bovinos, ovinos e coelhos. Alguns fatores epidemiológicos parecem estar envolvidos na disseminação do vírus em uma população de bovinos, como alta concentração de bovinos, introdução repetida de bovinos de outros rebanhos e diminuição da imunidade passiva na época do desmame. A doença pode ocorrer na forma de surtos ou em casos isolados e apresenta índices de morbidade de 0,05%-5%; a letalidade quase sempre chega a 100%. Os bovinos afetados desenvolvem depressão, descarga nasal e ocular, andar em círculo, quedas, salivação excessiva, bruxismo, paralisia da língua, movimentos da cabeça, nistagmo, alterações proprioceptivas, pressão da cabeça contra objetos, cegueira, convulsões, coma e morte. A evolução do quadro clínico varia de um a 15 dias (média de 2-3 dias). Achados de necropsia incluem áreas multifocais e irregulares de malacia no córtex telencefálico, caracterizadas por coloração amarelada ou acinzentada e superfície deprimida. A hemorragia submeníngea pode ser a principal alteração macroscópica em alguns casos. Histologicamente, há o envolvimento das substâncias branca e cinzenta, com necrose neuronal e malacia, principalmente na substância cinzenta do córtex cerebral. Na substância branca podem ser observados meningite linfocitária, manguitos perivasculars e gliose focal ou difusa. Corpúsculos de inclusão intranucleares basofílicos ou eosinofílicos em astrócitos e neurônios são descritos.

O diagnóstico é realizado pelo isolamento do vírus do encéfalo e da secreção nasal de bovinos afetados. Outros métodos utilizados são testes de soroneutralização, imunofluorescência e imunoperoxidase. A técnica de imunoistoquímica é adequada para a identificação do antígeno viral em amostras fixadas em formol. Embora as alterações histopatológicas sejam consistentemente descritas pela maioria dos autores, o

diagnóstico histopatológico é considerado conclusivo apenas na presença de corpúsculos de inclusão intranucleares em astrócitos e neurônios. A extensão e intensidade das lesões variam conforme o período de evolução em que o encéfalo é examinado e acredita-se que o mapeamento da distribuição das alterações histológicas poderá dar maior segurança no estabelecimento do diagnóstico da encefalite por BoHV-5 pela técnica de histopatologia de rotina. Além disso, a distribuição das lesões pode ser um indicativo importante para o entendimento da patogênese da enfermidade.

Doenças que causam distúrbios nervosos em bovinos se tornaram foco de importância em todo o mundo após o aparecimento da encefalopatia espongiforme bovina (BSE), em 1985-1986, e de sua relação com o aparecimento de uma nova variante da doença humana Creutzfeldt-Jakob. Sob esse aspecto, os laboratórios devem estar capacitados a identificar e diagnosticar as doenças do sistema nervoso central dessa espécie. O objetivo desse trabalho é relatar a epidemiologia, os sinais clínicos e a localização das lesões macro e microscópicas, a fim de orientar profissionais de diversas áreas no reconhecimento da meningoencefalite por BoHV-5.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Inflamação, degeneração e necrose do sistema nervoso central

Agentes infecciosos podem ter acesso ao sistema nervoso central (SNC) por 1) via hematogena, 2) por extensão de lesões em estruturas adjacentes, 3) por implantação direta por lesões penetrantes ou cirúrgicas e 4) por migração retrógrada em nervos periféricos (Koestner & Jones, 1997; Radostits et al., 2002). A inflamação do encéfalo é denominada encefalite e freqüentemente está associada à infecção das meninges (meningite), processo denominado meningoencefalite. Nos casos em que a medula espinhal for afetada, a condição é denominada mielite; caso as três estruturas estejam afetadas, o processo é denominado meningoencefalomielite. Outros termos usados são coroidite e ependimite, para designar, respectivamente, inflamação do plexo coróide e do epêndima (Jubb & Huxtable, 1993; Koestner & Jones, 1997). Encefalite pode ser um processo primário ou manifestação secundária de uma doença sistêmica (Koestner & Jones, 1997). A inflamação do SNC freqüentemente está relacionada à invasão por vírus, bactérias, fungos, protozoários e metazoários.

Algumas alterações histopatológicas são características da inflamação do SNC e são essenciais para caracterizar o processo inflamatório: 1) acúmulo de células inflamatórias (mononucleares ou polimorfonucleares) no espaço perivascular de Virchow-Robin (manguitos perivascularres) ou na parede dos vasos (vasculite); 2) reação das células da glia (gliose), com hipertrofia de astrócitos e proliferação de oligodendrócitos e micróglia; e 3) satelitose neuronal e neuronofagia. Menos comumente, certas doenças inflamatórias podem causar desmielinização (Summers et al., 1995). As células inflamatórias perivascularres são provenientes da circulação e chegam ao SNC atraídas por fatores quimiotáticos. Como o SNC é desprovido de sistema linfático, o espaço perivascular serve de canal para posterior drenagem de células e antígenos até os linfonodos cervicais. Astrócitos respondem à inflamação com tumefação (astrocitose) e aumento dos processos celulares (astrogliose) e por eosinofilia citoplasmática e encurtamento do citoplasma (gemistócitos). Os oligodendrócitos podem sofrer degeneração (com resultante desmielinização) e diferenciação de seus precursores, produzindo satelitose. A micróglia prolifera focalmente ou difusamente, dependendo do processo inflamatório. Quando há necrose, essas células fagocitam o

tecido morto, juntamente com monócitos provenientes da circulação; em virtude da fagocitose (macrófagos ativados), essas duas populações celulares passam a apresentar o citoplasma tumefeito e espumoso, carregado de lipídios, e recebem a denominação de células *gitter* (Innes & Saunders, 1962).

Todas essas alterações são inespecíficas, porém algumas conclusões podem ser feitas com base nesses achados. Manguitos perivasculares compostos de linfócitos, plasmócitos e, em menor número, monócitos, são consistentes com infecções virais. Dependendo do vírus (por ex., herpesvírus bovino-5, raiva) podem ser observados corpúsculos de inclusão (intracitoplasmáticos, intranucleares ou ambos) no interior de neurônios ou de células da glia. Infiltrado celular perivascular composto predominantemente de polimorfonucleares é observado em infecções bacterianas. Muitas bactérias produzem inflamação supurativa inespecífica, porém algumas apresentam padrão de lesão e localização característicos (*Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium* spp.). Em infecções micóticas, freqüentemente se observa infiltrado granulomatoso e, na maioria das vezes, o agente é detectado no interior da lesão. Protozoários geralmente produzem alterações degenerativas e infiltrado inflamatório misto. Parasitas esporadicamente podem migrar ou se estabelecer no SNC e produzir malacia, hemorragia, efeitos secundários à ocupação de espaço (formação de cistos) ou calcificação. Microscopicamente pode haver infiltração de eosinófilos, inflamação granulomatosa ou alterações degenerativas do SNC (Innes & Saunders, 1962; Summers et al., 1995).

A patogenicidade dos diversos agentes no SNC é caracterizada pela combinação de neuroinvasividade, que é a capacidade de invasão do tecido, e de neurovirulência, que é a capacidade de produzir efeitos nocivos nesse local (Summers et al., 1995). Essas são características bastante estudadas em várias famílias de vírus e são produtos da manifestação de diferentes segmentos do seu genoma. Infecções virais neurotrópicas em animais são geralmente fatais e a grande maioria dos vírus chega ao SNC por via hematogênica, seja na forma de partículas livres ou por meio de células infectadas. Outros vírus manifestam seu neurotropismo pela migração via nervos motores ou sensoriais, como nos casos de infecções por alguns herpesvírus e pelo vírus da raiva (Innes & Saunders, 1962).

Devido à grande quantidade de lipídios e enzimas e à ausência de um arcabouço de tecido conjuntivo, áreas de necrose no sistema nervoso diferem macroscopicamente em relação à mesma alteração em outros tecidos (Storts, 1998). Áreas necróticas

tornam-se amolecidas e bem demarcadas do parênquima não-afetado circunjacente. Essa alteração é designada como malacia, termo que, literalmente, significa amolecimento (Innes & Saunders, 1962). Encefalomalacia e mielomalacia correspondem à necrose localizada no encéfalo e na medula espinhal, respectivamente, e, independentemente do agente causal, as alterações morfológicas resultantes da remoção do tecido morto e da cicatrização serão essencialmente as mesmas (Jubb & Huxtable, 1993). Com freqüência essas alterações são restritas à substância cinzenta (poliomalacia) ou à substância branca (leucomalacia). Quando no encéfalo, essas alterações morfológicas são designadas, respectivamente, como polioencefalomalacia e leucoencefalomalacia e quando na medula espinhal, como poliomiomalacia e leucomielomalacia.

Degeneração neuronal e malacia podem ser resultado de qualquer distúrbio no qual haja uma interrupção no suprimento da energia necessária para o funcionamento celular (Innes & Saunders, 1962; Jubb & Huxtable, 1993; Storts, 1998). Esses distúrbios incluem obstrução do fluxo sangüíneo por trombos, parada cardíaca, hipotensão, redução ou ausência de oxigênio inspirado, intoxicação por monóxido de carbono, inibição da respiração celular, espessamento da íntima dos vasos secundário à inflamação e compressão de vasos cerebrais por aumento da pressão intracraniana ou edema cerebral. São descritas várias condições em seres humanos e animais que cursam com o desenvolvimento de degeneração neuronal e malacia (Summers et al., 1995). Serão discutidas posteriormente nessa revisão as causas de polioencefalomalacia (necrose da substância cinzenta do encéfalo) nos ruminantes domésticos.

Polioencefalomalacia freqüentemente está associada a hemorragias, devido à intensa malha cortical de capilares, mais densa que na substância branca, onde geralmente não há hemorragia associada às lesões (Storts, 1998). Morfológicamente, a malacia é caracterizada por morte das células neuroectodérmicas do tecido nervoso com manutenção das células do componente mesenquimal, a micróglia e as células endoteliais de vasos (Innes & Saunders, 1962). Essas alterações seguem uma seqüência cronológica, que termina com a fagocitose e drenagem do tecido necrótico e formação de uma estrutura cística residual (Innes & Saunders, 1962; Jubb & Huxtable, 1993; Storts, 1998). A agressão celular inicia alguns minutos após a interrupção do fluxo sangüíneo e pode ser observada pela microscopia ótica em aproximadamente duas horas. É observada uma demarcação da área necrótica, além de tumefação endotelial e aumento de volume do núcleo de astrócitos. Após uma a duas horas ocorre alteração

celular isquêmica visível em neurônios (encarquilhamento e eosinofilia citoplasmática com picnose nuclear) e tumefação de células da glia. A partir de 8-24 horas do evento isquêmico inicial pode ser observada infiltração discreta de neutrófilos, diminuição do número de oligodendrócitos, reação de astrócitos (o citoplasma se torna visível), degeneração vascular e deposição de fibrina, com trombose e início da proliferação endotelial nas margens da área afetada. Macroscopicamente, a região afetada é dificilmente identificada nas primeiras 12-24 horas, principalmente em casos onde não há hemorragia. A partir desse período, a área torna-se tumefeita e mole, bem demarcada do restante do tecido normal. Novamente, na histologia, em aproximadamente dois dias após o início do processo, há intenso infiltrado neutrofílico, além de tumefação de axônios e das bainhas de mielina. Nesse período há perda acentuada das células neuroectodérmicas, proliferação de células endoteliais, e inicia a redução do número de neutrófilos e aumento de células mononucleares. Após cinco dias há acentuada deposição de células mononucleares com citoplasma grande e espumoso (células *gitter*) e proliferação de astrócitos na margem da lesão. Macroscopicamente, a área atinge tumefação máxima em 5-7 dias; a partir daí ocorre diminuição macroscópica no volume da lesão e a histologia evidencia acentuado infiltrado de células *gitter*, proliferação de células endoteliais e início da atividade fibroblástica, mais acentuada junto às meninges. De três semanas até quatro ou seis meses ocorre a resolução do processo degenerativo, com diminuição do número de células mononucleares, aumento da densidade das fibras de astrócitos, que retornam ao aspecto original, e formação de um espaço (cisto), que pode ser preenchido por uma trama vascular. A gravidade da lesão irá depender do tempo de interrupção do suprimento sangüíneo para o tecido nervoso. O período de privação de energia é essencial para determinar a extensão da necrose neuronal (Storts, 1998). As células do sistema nervoso apresentam variados graus de suscetibilidade aos distúrbios que causam degeneração e morte celular, o denominado conceito de dano seletivo (Innes & Saunders, 1962; Jubb & Huxtable, 1993). Em ordem decrescente de suscetibilidade são descritos os neurônios, oligodendrócitos, astrócitos, micróglia e endotélio. Células de Purkinje e neurônios do córtex cerebral são mais sensíveis em relação a outras populações neuronais. Mesmo entre os neurônios do córtex cerebral existem diferenças; as células da lâmina externa são mais resistentes quando comparadas às das lâminas internas. Existe ainda uma variação de vulnerabilidade entre os diversos núcleos distribuídos pelo SNC (Jubb & Huxtable, 1993). Essas diferenças na suscetibilidade neuronal aos mais diversos insultos é evidenciada em várias doenças

nervosas descritas em seres humanos e animais, nas quais determinados grupos de neurônios específicos são afetados enquanto outros grupos permanecem aparentemente normais (Innes & Saunders, 1962).

2.2 Doenças do sistema nervoso central de bovinos no Brasil

Doenças que causam distúrbios nervosos assumiram maior importância após o relato da encefalopatia espongiforme dos bovinos (BSE), na Inglaterra (Wells et al., 1987) e de sua relação com o aparecimento de uma nova variante da doença humana Creutzfeldt-Jakob (Will et al., 1996; Almond & Pattison, 1997). Em razão disso, os laboratórios devem estar capacitados a identificar e diagnosticar as outras doenças do SNC de bovinos (Sanches et al., 2000). Em um estudo retrospectivo realizado no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria (1964-1999), 9,16% dos bovinos necropsiados tinham história de sinais clínicos de distúrbios nervosos (Sanches et al., 2000). Em outro estudo, realizado nas regiões Sudeste e Centro-Oeste, esse percentual foi de aproximadamente 45% (Lemos, 2005). As doenças que afetam o SNC de bovinos no Brasil são essencialmente as mesmas (Barros et al., 2005), embora ocorra alguma variabilidade na proporção dos casos em cada região do país. No grupo das doenças causadas por vírus são descritas quatro enfermidades: raiva, meningoencefalite por herpesvírus bovino-5 (BoHV-5), febre catarral maligna e doença de Aujeszky. Essas quatro enfermidades correspondem às encefalites virais de bovinos no Brasil e que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de casos de bovinos que apresentem história de distúrbios nervosos (Sanches et al., 2000; Lemos, 1998; Riet-Correa et al., 1998; Barros et al., 2006; Lemos, 2005).

Serão abordadas nesta revisão as encefalites virais de bovinos no Brasil e algumas das doenças bacterianas e por protozoário de maior prevalência e importância no diagnóstico diferencial da meningoencefalite por BoHV-5. Encefalopatia hepática secundária à intoxicação por alcalóides pirrolizidínicos, apesar de não ser uma doença infecciosa, será brevemente mencionada por se tratar de uma condição bastante comum e frequentemente confundida clinicamente com doenças infecto-contagiosas, principalmente raiva (Sanches et al., 2000).

2.2.1 Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5

A meningoencefalite por BoHV-5 foi descrita pela primeira vez na Austrália, por Johnston et al. (1962), que reproduziu a doença clínica e as alterações no SNC em um bezerro por inoculação intracerebral e intravenosa de material infectado proveniente de casos espontâneos. Nesse estudo os autores concluíram que a doença, caracterizada por altos índices de morbidade e mortalidade, havia sido causada por um agente viral e que se comportava de maneira diferente de outras encefalites de bovinos descritas na época. Raiva, doença de Aujeszky e febre catarral maligna não ocorriam na Austrália; além disso, não foram observados corpúsculos de Negri ou outras alterações descritas nessas doenças nos casos examinados. Investigações posteriores em culturas de tecido e isolamento viral caracterizaram as propriedades desse isolado australiano, que foi denominado N569 (French, 1962a). Novamente, a doença foi reproduzida em bezerros e o agente foi diferenciado de outros vírus causadores de encefalite: ausência de corpúsculos de Negri nas células infectadas e inocuidade da inoculação por via intracerebral em camundongos com material de casos espontâneos forneceram evidências que permitiram excluir definitivamente o vírus da raiva como agente etiológico; da mesma forma, a ausência de resposta em coelhos inoculados excluiu o agente causador da doença de Aujeszky; além disso, bezerros inoculados não apresentaram nenhuma característica clínico-patológica de febre catarral maligna. Outros achados, relacionados com a incapacidade de infectar embriões de galinha ou de camundongo e a suscetibilidade ao éter e ao calor permitiram a diferenciação de N569 de alguns arbovírus e enterovírus, respectivamente. A primeira associação de N569 com o vírus da rinotraqueíte infecciosa bovina (IBRV) foi feita em 1962. Reações sorológicas entre os dois vírus foram observadas em cobaias, e, além disso, corpúsculos de inclusão intranucleares morfológicamente idênticos aos do IBRV foram observados em culturas de tecido (French, 1962b). Após essas observações, vários surtos de meningoencefalite em bovinos foram descritos na Austrália (Gardiner et al., 1964), Hungria (Bartha et al., 1969), Estados Unidos (Barenfus et al., 1963; Reed et al., 1973), Canadá (Gough & James, 1975), Argentina (Carrillo et al., 1983a) e Brasil (Riet-Correa et al., 1983; Méndez et al., 1987; Riet-Correa et al., 1989; Weiblen et al., 1989) e todos foram associados ao IBRV. Entretanto, experimentos realizados por Hall et al. (1966) e McKercher et al. (1970) resultaram nas primeiras teorias sobre a patogenia da infecção e reforçaram a idéia da existência de uma cepa viral neurotrópica do IBRV, cuja replicação era rápida e causava doença nervosa, diferente das cepas que causavam IBR ou doença genital (vulvovaginite pustular infecciosa ou balanopostite infecciosa). Essas

suposições foram reforçadas por trabalhos que determinaram diferenças sorológicas entre N569 e isolados de casos de IBR e a partir da inoculação intranasal e intravaginal com quatro diferentes isolados de surtos de vulvovaginite, rinite e meningoencefalite (N569), em que somente o último foi capaz de produzir doença nervosa (Bagust, 1972). Até o início da década de 1990, a meningoencefalite por BoHV-5 foi considerada uma forma clínico-patológica da IBR (George, 1991) e o vírus era referido como um subtipo de BoHV-1, classificado como BoHV-1.3 (Belknap et al., 1994). Em 1992, o *The Herpesvirus Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses* formulou a reclassificação da cepa neurotrópica como BoHV-5 (Roizmann et al., 1992). Diversos trabalhos utilizando técnicas com anticorpos monoclonais (Roehle et al., 1997; Almeida et al., 1998; Kunrath et al., 2004; Oldoni et al., 2004), imunoistoquímica (d'Offay et al., 1995; Hübner et al., 2005) e moleculares (Alegre et al., 2001; D'Arce et al., 2002; Gomes et al., 2002; Claus et al., 2005) foram realizados com objetivo de diferenciar os subtipos de herpesvírus causadores de doença respiratória, genital e nervosa.

BoHV-5, da família *Herpesviridae*, subfamília *alphaherpesvirinae* e gênero *Varicellovirus* (Roizman et al., 1992; Murphy et al., 2004) é um vírus DNA de dupla fita, circundada por um capsídeo icosaédrico de aproximadamente 100-110 nm de diâmetro. O DNA e o capsídeo são envoltos por um material amorfo denominado tegumento; possui 12 capsômeros pentaméricos e 150 hexaméricos e um envelope, no qual a glicoproteína viral é projetada para a superfície (Roizman et al., 1992). Em colorações negativas, as dimensões do vírus aparentam ser maiores (120-300 nm), devido à variabilidade na espessura do tegumento e à integridade do envelope. Viriões com envelope intacto são impermeáveis a esse tipo de coloração e retêm a forma esférica; viriões com envelopes comprometidos são permeáveis à coloração negativa e assumem maior diâmetro (Roizman et al., 1992). Os *Alphaherpesvirus* são caracterizados por rápida replicação, que resulta em lise da célula infectada, e afetam várias espécies de hospedeiros, estabelecendo latência principalmente em neurônios de gânglios sensoriais (Engels & Ackermann, 1996). Além de BoHV-5, fazem parte dessa subfamília alguns herpesvírus humanos (herpesvírus simplex-1 e 2 e vírus varicela-zoster), alguns herpesvírus de primatas não-humanos, herpesvírus caprino-1, BoHV-1 e BoHV-2 (IBRV e vírus da vulvovaginite/balanopostite, respectivamente), herpesvírus canino-1 (doença hemorrágica), alguns herpesvírus de eqüinos, herpesvírus felino-1

(rinotraqueíte infecciosa felina), herpesvírus suíno-1 (doença de Aujeszky ou pseudorraiva) e vários herpesvírus de aves (Roizman et al., 1992).

BoHV-1 e BoHV-5 são muito semelhantes em relação às suas propriedades estruturais, biológicas, antigênicas e moleculares (Beltrão et al., 2000), porém apresentam diferenças genéticas e imunogênicas que podem explicar as particularidades de cada um em relação à sua patogenicidade e epidemiologia (Alegre et al., 2001). Doença respiratória, genital, conjuntivite e abortos são enfermidades causadas por BoHV-1. Esporadicamente esse vírus causa doença clínica caracterizada por morbidade variável e mortalidade baixa ou nula, apesar de raramente estar envolvido em casos de meningoencefalite (Roels et al., 2000; Penny et al., 2002). BoHV-5 é causa de meningoencefalite necrosante, principalmente em bovinos jovens e a infecção apresenta baixos índices de morbidade e alta mortalidade (Roehe et al., 1997).

Evidências de que IBRV cause meningoencefalite em bovinos foram relatadas por French (1962b). Posteriormente vários autores reproduziram a doença nervosa em bezerros inoculados com isolados do surto natural (French, 1962a; Johnson et al., 1962; Hall et al., 1966). As primeiras observações em relação às diferenças entre os dois vírus foram feitas por McKercher et al. (1970). Bezerros nascidos de vacas inoculadas experimentalmente não foram infectados nem tiveram titulação viral. Esses achados sugerem que a transmissão ocorra de forma horizontal. Sabia-se que IBRV tinha ampla distribuição ambiental, resultando em alta exposição de bovinos ao agente. Apesar disso, a incidência de meningoencefalite por IBRV era baixa e foi proposto que esse fato poderia estar associado ao não reconhecimento, pelos veterinários, da doença nos rebanhos. Entretanto, essa hipótese é pouco provável, pois bovinos afetados desenvolviam grave doença clínica, tornando improvável que um surto passasse despercebido. Outra hipótese desenvolvida na época era de que IBRV apresentasse baixa neuroinvasividade ou que existisse alguma cepa neurotrópica de BoHV-1 que, por disseminação hematogênica ou pelos nervos cranianos, invadia o encéfalo e produzia doença nervosa. Como o vírus necessitaria atravessar duas barreiras até o SNC (mucosa-circulação/circulação-SNC) e como não havia sido observada replicação do agente no sangue, seria natural que raramente fosse observada doença nervosa. Esses eventos foram demonstrados em estudos posteriores, onde bovinos foram inoculados por diferentes vias com quatro cepas de herpesvírus. Somente desenvolveram doença nervosa os bovinos inoculados por via intranasal com a amostra N569, isolada dos surtos naturais de meningoencefalite (Bagust, 1972). As diferenças entre as duas cepas

do vírus foram consideradas durante vários anos até sua reclassificação na década de 1990 (Roizman et al., 1992).

Sinais clínicos e alterações microscópicas de meningoencefalite foram descritas após inoculação intranasal (esses bovinos também desenvolveram rinite) e intracerebral de amostras N569 em bezerros (Hall et al., 1966). Nesse experimento não foi possível reproduzir doença nervosa através de inoculação oral ou subcutânea. Um dos bovinos que receberam inoculação intravaginal apresentou quadro nervoso resultante do contato focinho-vagina com outro animal inoculado pela mesma via; ambos desenvolveram vulvovaginite. Esses achados demonstraram a capacidade da amostra N569 em produzir inflamação quando inoculada em superfícies mucosas, como vagina e fossas nasais. Em outro experimento, quatro amostras virais australianas de IBRV, isoladas de surtos de doença respiratória, vulvovaginite e meningoencefalite (N569), foram inoculadas em bezerros. As quatro amostras reproduziram alterações inflamatórias nas superfícies mucosas inoculadas (nasal, vaginal e conjuntival); a inoculação intranasal do isolado N569 reproduziu grave doença nervosa. Nenhuma das outras amostras causou distúrbios neurológicos (Bagust, 1972). Resultados semelhantes foram obtidos por Bagust & Clark (1972). Bezerros inoculados por via intranasal desenvolveram rinite e meningoencefalite. Em um experimento conduzido por Belknap et al. (1994), bezerros inoculados com BoHV-1 desenvolveram grave doença respiratória caracterizada por rinite, faringite e pneumonia. Histologicamente foi observado discreto foco de encefalite nesses bovinos, porém esse achado pode ser interpretado como incidental (Gavier-Widen et al., 2001). No mesmo experimento, bezerros inoculados com amostras de BoHV-1.3 (BoHV-5) apresentaram descarga nasal serosa, seguida de secreção mucopurulenta, anorexia e grave quadro neurológico, com convulsões, decúbito, movimentos de pedalagem e opistótono.

Esses experimentos demonstraram as propriedades particulares de algumas amostras de herpesvírus, isoladas de surtos de meningoencefalite, com capacidade de causar doença neurológica em bovinos jovens. A partir do início da década de 1990 essas cepas neurovirulentas de IBRV foram reclassificadas sob a denominação de BoHV-5 (Roizman et al., 1992), apesar de continuarem a ser referidas por alguns autores pela sigla BoHV-1.3 até alguns anos depois da reclassificação (Belknap et al., 1994).

Diversas técnicas foram desenvolvidas com o objetivo de evidenciar as diferenças entre as cepas respiratórias e genitais e entre o vírus causador de doença

nervosa (Belknap et al., 1994; d'Offay et al., 1995; Roehe et al., 1997; Alegre et al., 2001). O emprego de técnicas de isolamento viral e imunistoquímica revelou distribuição viral de BoHV-5 em determinadas áreas do encéfalo e a existência de neuroinvasividade por BoHV-1, porém com incapacidade de produzir doença clínica (Belknap et al., 1994). Experimentos com anticorpos monoclonais demonstraram reação cruzada entre os dois vírus, onde um dos anticorpos reconheceu todas as amostras (BoHV-1 e BoHV-5) e quatro resultaram positivos somente com BoHV-1. Esses achados demonstraram que existem epítomos comuns e epítomos específicos em cada amostra viral examinada (Roehe et al., 1997). O uso de testes moleculares evidenciou semelhanças entre isolados de surtos de meningoencefalite e amostras de BoHV-5 já conhecidas e diferenças destas com amostras de BoHV-1 e BoHV-1.2, esse último envolvido com doença genital (d'Offay et al., 1995).

Os herpesvírus de ruminantes são frequentemente transmitidos por aerossóis ou contato direto entre animais. Entretanto, a infecção pode ocorrer por ingestão de água contaminada, inseminação artificial, máquinas de ordenhar e, possivelmente, insetos (Engels & Ackermann, 1996). Potenciais portas de entrada para o vírus são a cavidade oral, nasal, orofaringe, mucosa ocular e genital ou ferimentos cutâneos (BoHV-2). Nesses locais há uma fase de replicação primária em células epiteliais, onde o vírus 1) pode ficar restrito, 2) fazer viremia e causar doença sistêmica ou 3) fazer migração neurogênica. No primeiro caso, os sinais clínicos estão relacionados à destruição celular pelo vírus, com intensa liberação de partículas virais. Exemplos desse tipo de mecanismo ocorrem nas infecções respiratórias (IBR) ou genitais (vulvovaginite/balanopostite), causadas por BoHV-1, e na mamilite herpética, causada por BoHV-2. Essas infecções são autolimitantes, mas podem ser complicadas por contaminação bacteriana secundária. Em casos de doença sistêmica, provavelmente células mononucleares sirvam como veículo de disseminação do vírus, após invasão de linfonodos e conseqüente viremia. Novamente, a destruição das células infectadas é responsável pelos sinais clínicos da doença (Engels & Ackermann, 1996). Após replicação primária, o herpesvírus pode penetrar em terminações nervosas locais e ser transportado centripetamente via retrógrada pelos axônios e chegar a neurônios de gânglios regionais, onde poderá estabelecer latência. Esse mecanismo pode ocorrer sem a necessidade de replicação epitelial (Rock, 1994). No caso de BoHV-5, há invasão do SNC e produção de meningoencefalite (Engels & Ackermann, 1996), mas o vírus pode

estabelecer latência sem produzir sinais clínicos de meningoencefalite no animal infectado (Meyer et al., 2001).

Todos os herpesvírus são capazes de estabelecer latência (Engels & Ackermann, 1996). Essa condição permite que o vírus mantenha-se por longo período nos indivíduos infectados sem manifestação clínica (Stevens, 1994) e é, provavelmente, a propriedade mais significativa do agente em relação ao controle das enfermidades causadas pelos herpesvírus (Rock, 1994). Durante a latência nenhuma partícula viral infecciosa pode ser isolada e nenhum antígeno viral pode ser demonstrado nas células. Entretanto, o DNA viral pode ser localizado por hibridização *in situ* no núcleo dos neurônios de gânglios sensoriais infectados (Engels & Ackermann, 1996). A reativação e eliminação do vírus podem ocorrer sob certas condições naturais ou induzidas e propiciam condições para transmissão e disseminação do agente para outros indivíduos suscetíveis (Caron et al., 2002). A migração do vírus para o sítio primário ocorre por transporte centrífugo via axônios (Rock, 1994). Fatores como administração de dexametasona, irradiação ultravioleta, trauma no local de infecção e hipertermia podem reativar o vírus (Rock, 1994). A reativação viral pode causar doença nervosa clinicamente semelhante à observada durante a infecção primária ou ocorrer sem manifestações clínicas (Stevens, 1994). Essas situações estão associadas ao fato de que BoHV-5 pode ser neuroinvasivo, mas nem sempre é neurovirulento (Caron et al., 2002). Reativação viral com sinais nervosos foi demonstrada em experimentos com bezerros, que desenvolveram sinais clínicos semelhantes aos descritos na infecção aguda por BoHV-5 (Perez et al. 2002; Vogel et al., 2004), e em coelhos, que desenvolveram doença nervosa, aparentemente menos fatal, após reativação de vírus latente (Caron et al., 2002). Em outros casos, ovinos e bovinos inoculados experimentalmente e que desenvolveram infecção latente não apresentaram quadro nervoso após reativação com administração de corticóides (Silva et al., 1999; Meyer et al., 2001; Caron et al., 2002). Tal fato presumivelmente está associado ao número reduzido de neurônios envolvidos na liberação de vírus em cada episódio de reativação e à produção limitada de vírus durante esse processo (Caron et al., 2002). Experimentos com BoHV-1 demonstraram que menos de 5% dos neurônios do gânglio do nervo trigêmeo tiveram marcação positiva para o ácido nucléico viral durante reativação da infecção (Winkler et al., 2002). Existem evidências que apóiam a teoria de que o vírus pode produzir latência com ou sem replicação primária, a exemplo do que ocorre com herpes simplex, para qual os neurônios se tornam carreadores imediatamente após serem infectados ou expressam genes

associados à infecção e replicam o vírus (Stevens, 1994). Na fase aguda de infecção por BoHV-1 podem ser observadas evidências de infecção viral em neurônios e outras células de gânglios nervosos infectados. Nesse período, vírus infectivo pode ser recuperado de amostras de gânglios e tanto ácidos nucléicos virais quanto proteínas associadas à sua replicação podem ser detectadas em amostras teciduais. Além disso, partículas virais podem ser visualizadas por microscopia eletrônica em neurônios de gânglios infectados (Rock, 1994). Sítios de latência para o herpes simplex incluem neurônios sensoriais de gânglios, medula adrenal, retina e SNC (Stevens, 1994). Em bovinos, locais de latência de BoHV-5 no SNC incluem o gânglio do nervo trigêmeo, córtex telencefálico, mesencéfalo, ponte, cerebelo, medula e, menos frequentemente, bulbo olfatório (Vogel et al., 2002).

Existem duas possibilidades de invasão do SNC por BoHV-5. A recuperação do IBRV de leucócitos de bovinos infectados experimentalmente por via intranasal (McKercher et al., 1970) ou intracerebral (Hall et al., 1966) e de rins de bezerros inoculados via intranasal (Meyer et al., 2001) demonstrou que alguns bovinos apresentam uma fase de viremia e que, desse modo, o vírus poderia ter acesso ao SNC por via hematogênica. Partículas virais carregadas à circulação, após adsorção em leucócitos na mucosa respiratória, chegariam ao SNC e poderiam iniciar a replicação (McKercher et al., 1970). Outra possibilidade é que o vírus chegue ao SNC através da extensão pelas fibras nervosas da mucosa nasal (McKercher et al., 1970). A disseminação neuronal de BoHV-5 ocorre por transporte intra-axonal retrógrado em células nervosas locais (Rock, 1994; Engels & Ackermann, 1996), principalmente do bulbo olfatório e nervo trigêmeo (Beltrão et al., 2000; Meyer et al., 2001; Caron et al., 2002). A inoculação intranasal em terneiros demonstrou que presumivelmente o nervo trigêmeo seria a rota de chegada do vírus ao SNC (Bagust & Clark, 1972). Entretanto, inoculação do vírus por via intranasal em coelhos demonstrou que a via olfatória também propicia a entrada do agente no SNC (Beltrão et al., 2000). No período de 24 h pós-inoculação (pi) foi observada replicação viral somente na mucosa respiratória, seguida por replicação no bulbo olfatório (48 h pi) e córtex olfatório (48/72 h pi). Em 72 h o vírus foi detectado no gânglio de Gasser, na ponte e no córtex telencefálico. A partir daí o vírus estava distribuído em vários locais do SNC; coelhos inoculados por via conjuntival e coelhos submetidos à retirada cirúrgica do bulbo olfatório também desenvolveram doença nervosa, porém a enfermidade afetou menor número de animais e o curso clínico foi mais tardio. Esses resultados indicam que o bulbo olfatório pode

não ser a única forma de acesso do vírus ao SNC, mas é a mais eficiente (Beltrão et al., 2000). Análises de isolamento viral e imunistoquímica revelaram que ambas as vias de acesso são possíveis (Meyer et al., 2001), pois em bezerros inoculados por via intranasal foi possível reisolar o vírus e realizar a marcação viral no bulbo olfatório e córtex frontal, no gânglio do nervo trigêmeo, na ponte e no cerebelo. Nesse trabalho, pôde ser observado que as reações por imunistoquímica no bulbo olfatório e córtex frontal foram mais consistentes, o que corrobora a afirmação sobre a eficiência da via olfatória (Beltrão et al., 2000). Apesar disso ainda existem dúvidas quanto ao papel da viremia na invasão do SNC por BoHV-5 (Belknap et al., 1994; Engels & Ackermann, 1996).

A meningoencefalite por BoHV-5 foi descrita pela primeira vez na Austrália (Johnston et al., 1962) e, por vários anos, surtos dessa enfermidade foram atribuídos à infecção por BoHV-1 (Gardiner et al., 1964; Bartha et al., 1969; Carrillo et al., 1983^a; Riet-Correa et al., 1989; Weiblen et al. 1989). A doença já foi relatada em várias regiões do mundo como Estados Unidos (Barenfus et al., 1963), Austrália (Gardiner et al., 1964), Europa (Bartha et al., 1969), Canadá (Gough & James, 1975) e Argentina (Carrillo et al., 1983a; Pérez et al., 2003). No Brasil há descrições da doença no Rio Grande do Sul (Riet-Correa et al., 1983; Méndez et al., 1986; Riet-Correa et al., 1989; Weiblen et al., 1989; Schild et al., 1994; Elias et al., 2004; Schild et al., 2005), Mato Grosso (Colodel et al., 2002), Mato Grosso do Sul (Salvador et al., 1998), Minas Gerais e São Paulo (Gomes et al., 2002). Em um estudo retrospectivo realizado no Rio Grande do Sul, meningoencefalite por BoHV-5 foi a segunda doença viral mais prevalente entre todas as enfermidades do SNC de bovinos (Sanches et al., 2000).

A enfermidade afeta principalmente bovinos jovens, de uma semana a um ano de idade (Johnston et al., 1962; Gardiner et al., 1964; Reed et al., 1973; Gough & James, 1975; Carrillo et al., 1983a), embora, menos freqüentemente, possa afetar animais adultos (Beck, 1975). Raramente casos de meningoencefalite idênticos aos observados na infecção por BoHV-5 podem ser causados por BoHV-1 (Roels et al., 2000; Penny et al., 2002). A infecção natural é descrita somente em bovinos, mas a doença já foi reproduzida experimentalmente em ovinos (Silva et al., 1998) e coelhos (Beltrão et al., 2000; Caron et al., 2002; Spilki et al., 2002). Bovinos são considerados hospedeiros naturais de BoHV-5, porém outras espécies de ruminantes domésticos e selvagens podem ser afetadas e desenvolver sinais clínicos ou sorologia positiva e atuar ativamente na transmissão da enfermidade para bovinos (Silva et al., 1998). Nesse experimento com ovinos, dois grupos de animais foram inoculados com duas amostras

de BoHV-5 e eliminaram vírus pela secreção nasal desde o primeiro dia pós-inoculação (pi) até aproximadamente 16 dias pi. Ovinos em contato com um dos grupos e não inoculados foram contaminados e eliminaram vírus a partir do terceiro dia de contato e desenvolveram sinais clínicos caracterizados por febre, rinite e secreção nasal. Um dos animais apresentou depressão, tremores, incoordenação e andar em círculos. O vírus foi isolado das tonsilas, do sistema respiratório e do SNC. Em um trabalho realizado com bovinos (Perez et al., 2002), dois grupos de bezerros de 12 meses (12 testados para infecção primária e 11 para reativação viral com administração de dexametasona) foram inoculados via intranasal com uma amostra de BoHV-5. Em ambos os grupos os bezerros apresentaram descarga nasal e ocular entre os dias 1-11 pi. Sinais neurológicos foram observados em dois bezerros, nos dias 16 e 17 pi, e eram caracterizados por apatia, salivação, ranger de dentes, andar em círculos e protrusão da língua. No grupo inoculado com dexametasona, quatro bovinos desenvolveram sinais neurológicos entre os dias 3-12 pós-reativação. Esses sinais eram semelhantes aos desenvolvidos durante a infecção primária. Como alguns bovinos foram submetidos à eutanásia precocemente, nem todos tiveram tempo de desenvolver sinais clínicos nervosos. Durante a infecção primária os bovinos eliminaram vírus nas secreções nasal e ocular entre os dias 4-7 pi e apresentaram soroconversão entre os dias 12-33 pi. BoHV-5 foi isolado da secreção nasal até o dia 17 pi e da secreção ocular até o dia 9 pi. Após a reativação os animais eliminaram vírus após 4 dias do tratamento com dexametasona. Eliminação viral espontânea foi observada em um bezerro anteriormente à administração com dexametasona (dia 91 após a infecção primária). Em outro experimento (Vogel et al., 2004), seis bezerros foram inoculados por via intranasal com uma amostra de BoHV-5. Os animais eliminaram vírus na secreção nasal no primeiro até o 18º dia pi, com pico entre os dias 3-5 pi. Os bovinos desenvolveram corrimento nasal mucoso e mucopurulento. Após administração de dexametasona, os bezerros eliminaram vírus entre os dias 1-8 e não apresentaram sinais clínicos.

Meningoencefalite por BoHV-5 é uma doença geralmente esporádica e fatal, ao contrário da enfermidade causada por BoHV-1, que é endêmica e apresenta baixo coeficiente de mortalidade (Silva et al., 1998). Alguns autores explicam esse fato por uma provável adaptação de BoHV-5 a raças zebuínas (*Bos indicus*) e porque sua transmissão ocasional a raças européias é o fator responsável por doença fatal em uma espécie não adaptada (Studdert, 1989). Entretanto, são descritos surtos de meningoencefalite por BoHV-5 em rebanhos de raças zebuínas com índices de

mortalidade e letalidade tão altos quanto os descritos em rebanhos de raças européias (Salvador et al., 1998; Colodel et al., 2002). Evidências sorológicas indicam que o vírus está amplamente distribuído no país. Apesar do reconhecimento da presença do BoHV-1 no rebanho bovino brasileiro, a prevalência de infecções por BoHV-5 não é bem documentada. Isso é devido à dificuldade da diferenciação virológica e sorológica nas amostras remetidas aos laboratórios de diagnóstico e à variedade individual das diversas cepas estudadas em várias regiões do país (Roehe et al., 1998). Atualmente diversas pesquisas têm sido desenvolvidas com o objetivo de diferenciar precisamente as diversas amostras de vírus isoladas de casos naturais da doença (Souza et al., 2002; Kunrath et al., 2004; Oldoni et al., 2004; Hübner et al., 2005).

Em um estudo realizado em 15 surtos de meningoencefalite por BoHV-5 no Mato Grosso do Sul e São Paulo (Salvador et al., 1998) foi observado que a doença ocorreu em várias épocas do ano e afetou bovinos de 6-60 meses de idade, atingindo coeficientes de morbidade e mortalidade de 0,05% e 5%, respectivamente; a letalidade foi de virtualmente 100%. Os bovinos afetados desenvolveram sinais clínicos nervosos por um período de 1-15 dias. Em outro trabalho, realizado no Mato Grosso, foram acompanhados 13 casos de meningoencefalite por BoHV-5. Foram afetados bovinos com idades entre 2-72 meses, principalmente em sistema de criação extensiva. A doença apresentou evolução clínica de 3-7 dias e ocorreu de março a novembro (Colodel et al., 2002). Em outro estudo recente foram descritos 12 casos provenientes de 10 surtos de meningoencefalite por BoHV-5 no Rio Grande do Sul (Elias et al., 2004). Os bovinos afetados tinham entre 2-24 meses de idade e apresentavam evolução clínica de 2-15 dias. Os coeficientes de morbidade e letalidade foram de 0,76% e 22,2%-100%, respectivamente.

Fatores epidemiológicos que favorecem a disseminação viral em um rebanho incluem altas taxas de lotação, introdução de bovinos de outros locais em uma população e desmame de lotes de bezerros antes da aquisição da imunidade passiva (George, 1991). Certas condições naturais ou induzidas (inoculação de dexametasona) podem reativar o vírus do estado latente e propiciar condições para sua transmissão e disseminação a outros indivíduos suscetíveis (Belknap et al., 1994). Outros fatores como irradiação ultravioleta, traumas no local de infecção e hipertermia podem reativar o vírus (Rock, 1994). Essa recrudescência pode causar doença nervosa clinicamente semelhante à infecção primária ou ser inaparente (Stevens, 1994).

No surto de meningoencefalite por BoHV-5 descrito na Austrália (Johnston et al., 1962) foram afetados aproximadamente 50 bezerros de um lote de 100, com idades que variavam de duas semanas a seis meses. O lote afetado havia sido transportado de outra propriedade e introduzido no local, após um período de seca. Um novo surto foi relatado na Austrália, em 1963, em um grupo de 50 bezerros de 4-8 semanas de idade, recém-desmamados. Desse grupo, foram afetados 15 bezerros e dois ou três se recuperaram (Gardiner et al., 1964). Nesse caso, a alta quantidade de bezerros suscetíveis e o contato direto entre os indivíduos foram fundamentais para o desenvolvimento da enfermidade. Nos surtos brasileiros também foram observados fatores semelhantes envolvidos no desenvolvimento da enfermidade, como vacinação, desmame, troca de alimentação, assinalação, castração, troca de potreiro (Elias et al., 2004) e introdução de bovinos no rebanho (Colodel et al., 2002). Estudos experimentais (Belknap et al., 1994) comprovaram a ação da imunidade passiva ao demonstrarem que grupos de bezerros impedidos de ingerir colostro desenvolveram encefalite e doença respiratória após inoculação de BoHV-5 e BoHV-1, respectivamente. O grupo de bezerros alimentados com colostro e inoculados com BoHV-5 não apresentou qualquer sinal nervoso ou respiratório de infecção primária. Entretanto, quando realizada administração de dexametasona no 60º dia pós-inoculação, esses bovinos apresentaram discretos sinais respiratórios, letargia, aumento da temperatura retal e liberaram partículas virais na secreção nasal, demonstrando reativação viral do estado de latência, semelhantemente ao que pode ocorrer em situações naturais de estresse como as descritas anteriormente.

A evolução do quadro clínico nos bovinos afetados pela meningoencefalite por BoHV-5 é de aproximadamente 2-7 dias (Johnston et al., 1962; Gardiner et al., 1964; Beck, 1975; Carrillo et al., 1983a; Jubb & Huxtable, 1993) e na maioria dos casos a doença é altamente fatal (Jubb & Huxtable, 1993; Colodel et al., 2002), embora existam relatos de surtos em que houve recuperação de bovinos após quadro nervoso (Johnston et al., 1962; Gardiner et al., 1964; Riet-Correa et al., 1989). Os sinais iniciam após período de incubação de aproximadamente 7-10 dias (Gardiner & Nairn, 1964; Reed et al., 1973; Belknap et al., 1994) e nos primeiros 2-3 dias podem ser evidenciados somente por um quadro de depressão profunda (Halfen & Vidor, 2001). Após algum tempo os animais apresentam anorexia, afastamento do rebanho, hiperestesia ao toque e ao som, andar em círculos, trismo mandibular, dificuldade de apreensão de alimentos (Colodel et al., 2002), incoordenação, febre, dispnéia, tremores musculares e corrimento

nasal e ocular (Jubb & Huxtable, 1993), seroso no início do quadro e mucoso ou mucopurulento conforme a doença avança (Belknap et al., 1994). Outros sinais incluem dor abdominal, pressão da cabeça contra objetos (Summers et al., 1995), cegueira, evidenciada pelo freqüente choque em obstáculos (Colodel et al., 2002), ataxia, opacidade de córnea, sialorréia, decúbito (Reed et al., 1973; Karhs, 1977), movimentos de pedalagem, opistótono e morte (Colodel et al., 2002). Alguns animais podem desenvolver broncopneumonia (Belknap et al., 1994) e, menos freqüentemente, são relatados casos em que os bovinos apresentam agressividade (Gough & James, 1975) e manias (Beck, 1975). No primeiro surto de meningoencefalite por BoHV-5 em bezerros, descrito na Austrália, os animais morreram após quadro clínico de 1-5 dias, com sinais de febre, dor abdominal, emagrecimento, tensão mandibular, ranger de dentes, andar em círculos e pressão da cabeça contra objetos. Alguns bovinos apresentaram tremores musculares, quedas, opistótono e crises convulsivas. Essas crises iniciavam com o animal direcionando violentamente a cabeça contra o flanco seguido de queda e extensão dos membros, opistótono e tensão mandibular; esse quadro durava de 3-4 minutos. Durante esse surto houve recuperação de um animal afetado (Johnston et al., 1962).

Bovinos afetados por meningoencefalite por BoHV-5 podem não apresentar alterações de necropsia no sistema nervoso (Johnston et al., 1962; Jubb & Huxtable, 1993; Colodel et al., 2002). Entretanto, podem ser observados vários graus de lesões degenerativas e inflamatórias no encéfalo desses bovinos (Johnston et al. et al., 1962; Gardiner et al., 1964; Salvador et al., 1998; Colodel et al., 2002; Elias et al., 2004). As lesões não são simétricas, podem ter ampla variação entre os bovinos (Belknap et al., 1994) e podem ter distribuição difusa no sistema nervoso (Elias et al., 2004), no entanto são mais consistentes e freqüentes no córtex frontal, tálamo e núcleos basais, ou seja, nas porções rostrais do encéfalo (Johnston et al., 1962; Gardiner et al., 1964). Casos com lesões discretas ou moderadas são caracterizados por hiperemia difusa dos vasos das leptomeninges (Gardiner et al., 1964; Carrillo et al., 1983a); em outros casos são descritos, além da hiperemia, edema (Dias et al., 1982) e focos de hemorragia na substância branca ou cinzenta (Elias et al., 2004) ou sob as leptomeninges (Colodel et al., 2002); em casos mais graves, o encéfalo apresenta áreas multifocais hemorrágicas e deprimidas, de consistência mole e aspecto granular ao corte (Colodel et al., 2002), principalmente nas regiões rostrais do córtex telencefálico (Johnston et al., 1962; Dias et al., 1982; Carrillo et al., 1983b). Essas áreas têm coloração marrom-amarelada (Elias et

al., 2004) e frequentemente apresentam hemorragia (Colodel et al., 2002) e edema (Dias et al., 1982), com achatamento das circunvoluções.

Outros achados incluem alterações relacionadas ao sistema respiratório e incluem acúmulo de muco nas fossas nasais, hiperemia da mucosa nasal (rinite), aumento de volume de linfonodos retrofaríngeos e mediastínicos (Dias et al., 1982; Carrillo et al., 1983a), focos hemorrágicos na mucosa da laringe e faringe (Carrillo et al., 1983a) e congestão pulmonar (Gardiner et al., 1964).

As alterações histopatológicas são similares em todos os casos (Johnston et al., 1962; Carrillo et al., 1983b; Colodel et al., 2002) e são caracterizadas por meningoencefalite não-supurativa discreta ou acentuada, com degeneração e necrose neuronal e áreas de malacia (Carrillo et al., 1983b; Riet-Correa et al., 1989; Weiblen et al., 1989; Salvador et al., 1998; Colodel et al., 2002; Elias et al., 2004). As lesões variam qualitativamente e quantitativamente, conforme o caso observado ou de acordo com as seções examinadas do mesmo caso e podem ser limitadas à substância cinzenta (Colodel et al., 2002) ou ocorrer também na substância branca (Elias et al., 2004). Estudos imunoistoquímicos demonstraram concentração de antígeno viral no córtex telencefálico (d'Offay et al., 1995), corroborando descrições histopatológicas de vários autores (Johnston et al., 1962; Gardiner e Nairn, 1964), nas quais as lesões eram descritas principalmente nesse local ou próximas a ele. Os achados histopatológicos incluem manguitos perivasculares, leptomeningite, gliose (focal ou difusa), necrose neuronal e malacia. Em alguns casos são observados corpúsculos de inclusão intranucleares em neurônios e astrócitos (Carrillo et al., 1983a,b; Riet-Correa et al., 1989; Jubb & Huxtable, 1993; Salvador et al., 1998; Elias et al., 2004). O infiltrado inflamatório perivascular nos espaços de Virchow-Robin e nas leptomeninges é constituído de várias camadas de células, principalmente linfócitos, plasmócitos e macrófagos (Gardiner et al., 1964; Colodel et al., 2002), entretanto alguns autores descrevem casos onde há predominância de macrófagos (Elias et al., 2004). Ocasionalmente os infiltrados apresentam alguns neutrófilos (Gardiner & Nairn, 1964; Colodel et al., 2002) e, raramente eosinófilos (Elias et al., 2004), porém esses tipos de células nunca predominam. Gliose focal ou difusa é observada em todos os casos (Colodel et al., 2002; Elias et al., 2004) e é um achado inespecífico, presente em qualquer reação do SNC a algum tipo de agressão (Summers et al., 1995). Alterações neuronais são freqüentes nos casos descritos (Johnston et al., 1962; Carrillo et al., 1983b; Colodel et al., 2002; Elias et al., 2004). São observados vários graus de

degeneração, com dilatação dos espaços perineuronais, principalmente de neurônios corticais, que apresentam citoplasma encolhido e eosinofílico e núcleo picnótico. Subseqüentemente pode haver satellitose, neuronofagia, e desaparecimento de neurônios (Carrillo et al., 1983b). São observadas diferenças em relação à característica das alterações histopatológicas nos surtos naturais de meningoencefalite descritos em diversas regiões do mundo (Tabela 1), que evidenciam casos somente com componente inflamatório ou casos com inflamação e necrose no SNC dos bovinos afetados.

O diagnóstico de meningoencefalite por BoHV-5 pode ser feito pela associação entre os achados epidemiológicos, clínicos e patológicos (Salvador et al., 1998; Colodel et al., 2002; Elias et al., 2004). Embora as alterações histopatológicas sejam consistentemente descritas pela maioria dos autores, o diagnóstico histopatológico é considerado conclusivo apenas na presença de corpúsculos de inclusão intranucleares em astrócitos e neurônios (Elias et al., 2004), embora estudos demonstrem que as inclusões sejam de ocorrência irregular (Carrillo et al., 1983b; George, 1991; Sanches et al., 2000). Corpúsculos de inclusão foram observados em 18 de 21 casos da enfermidade provenientes de surtos do Sudeste e Centro-Oeste (Salvador et al., 1998) e em todos os casos no Sul do Rio Grande do Sul (Elias et al., 2004). Outros autores relatam ocasionalmente a presença de tal achado (Sanches et al., 2000). Alguns autores relatam a ausência desse achado (Gardiner et al., 1964; Reed et al., 1973; Dias et al., 1982).

Técnicas comprobatórias podem ser realizadas, como isolamento viral do encéfalo e da secreção nasal de bovinos afetados (d'Offay et al., 1995) e caracterização do agente por anticorpos monoclonais (Roehe et al., 1997; Almeida et al., 1998; Souza et al., 2002; Kunrath et al., 2004; Oldoni et al., 2004). A caracterização de BoHV-5 pode ser realizada pela ausência de reação da amostra frente a anticorpos monoclonais anti-BoHV-1 (Roehe et al., 1997) ou por reação específica de anticorpos monoclonais anti-BoHV-5 com epítomos específicos do agente (Almeida et al., 1998; Kunrath et al., 2004; Oldoni et al., 2004). Para que o isolamento viral seja bem sucedido é importante que o material seja remetido prontamente ao laboratório após a colheita (Colodel et al., 2002). A imunistoquímica é uma boa técnica para a identificação do agente em amostras fixadas em formol (Hübner et al., 2005).

Tabela 1 – Características histopatológicas de casos espontâneos de meningoencefalite por herpesvírus bovino-5.

Característica da infecção	País	Referência
Inflamatória	Austrália	Johnston et al., 1962
Inflamatória	Austrália	Gardiner et al., 1964
Inflamatória	Estados Unidos	Barenfus et al., 1963
Inflamatória	Hungria	Bartha et al., 1969
Inflamatória	Estados Unidos	Reed et al., 1973
Inflamatória com malacia	Canadá	Gough & James, 1975
Inflamatória com malacia	Canadá	Beck, 1975
Inflamatória	Escócia	Watts et al., 1981
Inflamatória com malacia	Argentina	Dias et al., 1982
Inflamatória com malacia	Argentina	Carrillo et al., 1983a
Inflamatória com malacia	Argentina	Carrillo et al., 1983b
Inflamatória com malacia	Brasil	Riet-Correa et al., 1983
Inflamatória com malacia	Brasil	Méndez et al., 1987
Inflamatória com malacia	Brasil	Riet-Correa et al., 1989
Inflamatória com malacia	Brasil	Weiblen et al., 1989
Inflamatória com malacia	Brasil	Schild et al., 1994
Inflamatória com malacia	Brasil	Salvador et al., 1998
Inflamatória com malacia	Brasil	Colodel et al., 2002
Inflamatória com malacia	Argentina	Pérez et al., 2003
Inflamatória com malacia	Brasil	Elias et al., 2004

Marcação por imunoperoxidase com anticorpo primário anti-BoHV-5 foi demonstrada em neurônios, células gliais e macrófagos em tecidos provenientes de casos naturais de meningoencefalite por BoHV-5 e o antígeno viral era mais concentrado no córtex telencefálico (d'Offay et al., 1995). Recentemente pesquisadores brasileiros realizaram a otimização da técnica de imunoistoquímica para detecção de BoHV-5 em tecidos fixados em formol (Hübner et al., 2005). Nesse estudo o antígeno viral foi marcado em neurônios, células gliais e células mononucleares do infiltrado perivascular. O uso de provas moleculares (PCR) também pode ser utilizado para detecção e diferenciação entre BoHV-1 e BoHV-5 de amostras isoladas em laboratório ou provenientes de casos clínicos (Alegre et al., 2001; Gomes et al., 2002; Claus et al., 2005). Também foram desenvolvidos testes de restrição da endonuclease para diferenciação entre cepas de BoHV-1 e BoHV-5 (D'Arce et al., 2002).

2.2.2 Raiva

A raiva é uma doença invariavelmente fatal e que afeta seres humanos e diversas espécies de mamíferos domésticos e selvagens. É causada por um vírus RNA, envelopado, família *Rhabdoviridae*, gênero *Lyssavirus* (Swanepoel, 1994; Summers et al., 1995), e transmitida através da mordedura de morcegos hematófagos (Baer, 1991). É uma enfermidade de distribuição mundial e endêmica na maioria dos continentes (Summers et al., 1995). No Brasil, tem sido descrita em várias regiões (Sanches et al., 2000; Lemos, 2005), com maior incidência no final do outono e início do inverno (Langohr et al., 2003) e é a doença infecciosa viral mais prevalente no SNC de bovinos no Rio Grande do Sul (Sanches et al., 2000) e nas regiões Sudeste e Centro-oeste (Lemos, 2005). Sob esse aspecto é importante sempre considerar essa enfermidade no diagnóstico diferencial de doenças nervosas de bovinos.

A transmissão ocorre através da mordedura de um animal infectado, que elimina o vírus pela saliva (Summers et al., 1995). Fatores que determinam o potencial de transmissão da raiva incluem a quantidade de vírus, a via de inoculação, o biótipo da amostra e a suscetibilidade do hospedeiro (Swanepoel, 1994). Diversas espécies de animais domésticos e selvagens atuam como potenciais vetores da raiva (Blancou et al., 1991; Baer & Smith, 1991). Morcegos representam importante papel epidemiológico na transmissão da enfermidade (Jubb & Huxtable, 1993). Além de morcegos hematófagos e não-hematófagos outros transmissores da doença incluem a raposa vermelha (América do Norte e Europa), raposa do ártico (América do Norte), gambás e *racoons* (Estados Unidos). Além dessas espécies, cerca de 90% dos casos mundiais de raiva humana são atribuídos à transmissão por cães (Fekadu, 1991), diferentemente do que ocorre em países onde foram realizadas medidas de controle da doença, nos quais somente 5% dos casos de raiva são registrados em caninos domésticos. Em bovinos da América do Sul, a raiva é transmitida pela mordedura de morcegos hematófagos (Baer, 1991), principalmente *Desmodus rotundus*. A doença é endêmica desde o México até o norte da Argentina (Baer, 1991) e a existência de abrigos naturais ou artificiais e condições climáticas favoráveis para o morcego são fatores importantes para a estabilidade da doença em uma região (Silva et al., 2001). A construção de barragens, com conseqüente destruição de abrigos e escassez de alimentos, causou a migração de morcegos para regiões onde não havia registros de raiva bovina (Mori & Lemos, 1998). As áreas anatômicas de maior incidência de ataque de morcegos em bovinos são o pescoço, as orelhas, a região escapular, a vulva, a cabeça (entre os olhos), o dorso e o flanco. Morcegos costumam atacar os bovinos à noite (Lemos, 2005), quando estão

descansando ou dormindo, o que dificulta a percepção das marcas da espoliação pelos produtores. Bovinos parecem ser a espécie preferida pelos morcegos, seguida pelos eqüinos (Baer, 1991). A mortalidade de bovinos em cada surto varia de uma área para outra (Baer, 1991) e não há predisposição por sexo, raça ou idade (Langohr et al., 2003; Lemos, 2005). Casos de raiva bovina apresentam índices de morbidade que variam de 0,03%-10% e a letalidade é de 100% (Langohr et al., 2003). Em outro estudo, realizado no Centro-oeste e Sudeste, a morbidade variou de 0,01%-12,50% e a letalidade também foi de praticamente 100% (Lemos, 2005). O período de incubação da doença é de aproximadamente 1-2 meses (Baer, 1991), mas raramente pode exceder um ano (Swanepoel, 1994). A idade dos animais afetados varia de dois meses a cinco anos (Langohr et al., 2003; Lemos, 2005), porém podem ser afetados bovinos de qualquer idade (Langohr et al., 2003). Casos de raiva bovina são registrados mais comumente no final do outono e início do inverno (Langohr et al., 2003), mas podem ser observados durante todo o ano (Lemos, 2005). Além dessa sazonalidade, a raiva é uma doença que apresenta um comportamento cíclico de aproximadamente sete anos. Isso ocorre porque quando são observados surtos em bovinos ou outros herbívoros há um maior número de morcegos afetados, que também irão morrer em consequência da enfermidade. O período de declínio dos casos corresponde ao tempo necessário para ao repovoamento e reinfecção da colônia de morcegos (Mori & Lemos, 1998).

A principal porta de entrada do vírus da raiva até o SNC são os nervos sensitivos terminais localizados na pele e nas mucosas. Essa rota de infecção ocorre através de mordedura ou de feridas. Em algumas espécies de roedores pode ocorrer contaminação pela boca, através de ferimentos na mucosa oral. Outras vias incluem a mucosa nasal e o olho (Swanepoel, 1994). Após sua introdução no tecido subcutâneo, o vírus passa por uma fase de replicação em miócitos e, posteriormente, há invasão dos axônios terminais de neurônios motores e sensitivos, de onde inicia a movimentação centrípeta, por fluxo axoplasmático retrógrado, até o corno ventral medular ou núcleos do tronco encefálico e gânglios cranioespinhais, respectivamente. Após a invasão do SNC, ocorre disseminação centrífuga pelos nervos periféricos para vários órgãos, principalmente vísceras, olho e pele. Há replicação e excreção viral no lúmen das glândulas salivares (Summers et al., 1995). Em bovinos, a disseminação viral pela saliva é muito baixa. Essa característica, associada ao fato de bovinos não agredirem outros animais, faz com que essa espécie seja considerada hospedeira terminal da raiva (Delpietro et al., 2001).

No Brasil, a forma clínica predominante da raiva bovina transmitida por *D. rotundus* é a parálitica (Langohr et al., 2003; Lemos, 2005). Bovinos afetados apresentam isolamento do lote, incoordenação dos membros pélvicos, seguida de paresia e paralisia flácida, anorexia, paralisia da cauda e do esfíncter anal, dificuldade de deglutição, sialorréia, cegueira, depressão, tremores musculares, atonia ruminal, incoordenação, ranger de dentes, andar em círculos, ataxia, movimentos de pedalagem, decúbito e morte (Baer, 1991; Langohr et al., 2003; Lemos, 2005). Raramente podem ser observados sinais de agressividade e mugidos freqüentes (Langohr et al., 2003), que podem ser violentos o suficiente para produzir enfisema subcutâneo (Lemos, 2005). Os sinais duram de 2-5 dias, mas podem durar até dez dias.

Apesar de alguns autores relatarem a ausência de alterações de necropsia consistentes em casos de raiva bovina (Swanepoel, 1994; Summers et al., 1995), pode haver emaciação da carcaça e lesões traumáticas causadas em decorrência dos sinais clínicos. Alguns bovinos apresentam repleção da bexiga e pneumonia aspirativa conseqüentes de comprometimento da medula espinhal e dos movimentos de deglutição, respectivamente (Lemos, 2005). Frequentemente há hiperemia dos vasos leptomeníngeos (Barros, 2005¹). As alterações histopatológicas são consistentes com meningoencefalite não-supurativa e variam em relação à intensidade e localização (Jubb & Huxtable, 1993; Summers et al., 1995; Langohr et al., 2003; Lemos, 2005). São observados manguitos perivasculares compostos de linfócitos, plasmócitos e macrófagos, (localizados no encéfalo e/ou na medula), hemorragias perivasculares, satelitose, gliose, degeneração neuronal (principalmente de células de Purkinje, neurônios piramidais do hipocampo e de núcleos do tronco encefálico e da medula cervical) e neuronofagia (Swanepoel, 1994; Langohr et al., 2003). Em um estudo realizado no Rio Grande do Sul, corpúsculos de inclusão eosinofílicos intracitoplasmáticos (corpúsculos de Negri) foram observados em 68% dos casos, principalmente em neurônios de Purkinje e de núcleos do tronco encefálico e da medula espinhal. Esses corpúsculos eram únicos ou múltiplos e foram mais freqüentes em bovinos que apresentaram evolução clínica de quatro dias ou mais (Langohr et al., 2003). Também é observada ganglioneurite do gânglio do nervo trigêmeo (gânglio de Gasser), e esse é um importante local para observação de corpúsculos de Negri (Swanepoel, 1994). Anteriormente à descrição do corpúsculo de Negri, a inflamação do

¹Barros, C.S.L. Comunicação pessoal. Departamento de Patologia, UFSM, Santa Maria, 97105-900. Fone 55-3220-8168. E-mail: claudioslbarros@uol.com.br

gânglio de Gasser (lesão de Van Gehuchten & Nelis) era considerada um importante achado para o diagnóstico da raiva em bovinos (Perl & Good, 1991). As alterações inflamatórias são menos frequentes e intensas em áreas como o córtex telencefálico (Summers et al., 1995) e mais consistentes no tronco encefálico, cerebelo e medula cervical, seguidas pelo tálamo e hipocampo (Langohr et al., 2003). Essa distribuição pode implicar na realização de diagnósticos falso-negativos em casos onde são examinados somente os hemisférios cerebrais de bovinos afetados pela raiva.

O diagnóstico de raiva é realizado através dos achados histopatológicos, imunofluorescência e inoculação intracerebral em camundongos (Jubb & Huxtable, 1993; Swanepoel, 1994; Bingham & Van Der Merwe, 2002; Lemos, 2005). A prova diagnóstica padrão é a imunofluorescência direta acompanhada da prova biológica (inoculação em camundongos). Esses dois testes apresentam taxa de concordância de 95%-99% (Swanepoel, 1994), entretanto alguns fatores podem provocar a ocorrência de falsos resultados, como a falta de experiência ou capacidade técnica do pessoal de laboratório, o estado de conservação do material, os métodos de fixação e a baixa concentração de antígeno (Swanepoel, 1994; Langohr et al., 2003). Estudos de distribuição do antígeno viral em tecido nervoso indicaram que o tronco encefálico, principalmente o tálamo, são as regiões mais reativas na imunofluorescência (Bingham & Van Der Merwe, 2002), demonstrando que o cerebelo e o hipocampo não são importantes para o diagnóstico da raiva bovina por essa técnica. O antígeno viral pode ser demonstrado ainda pela técnica de imunistoquímica (Palmer et al., 1985) ou pela reação em cadeia da polimerase (PCR) em tecidos emblocados em parafina (McColl et al., 1993). Resultados negativos na imunofluorescência e na inoculação em camundongos têm sido relatados em casos de amostras coletadas de bovinos com sinais clínicos e alterações histopatológicas de raiva no Rio Grande do Sul (Barros, 2006). Se forem considerados somente os achados histopatológicos, a observação dos corpúsculos de Negri é característica de raiva (Swanepoel, 1994). Entretanto, como isso não é possível em todos os casos (Langohr et al., 2003; Lemos, 2005), os testes anteriormente citados devem ser realizados para complementar o diagnóstico.

Não existe tratamento para os bovinos afetados pela enfermidade (Swanepoel, 1994). A raiva bovina deve ser controlada através de programas de vacinação e erradicação de morcegos (Baer, 1991). A vacinação deve preceder a época de ocorrência dos surtos e, em alguns estados, seguir o calendário oficial de vacinação pré-estabelecido. Em áreas de risco os bovinos devem ser vacinados anualmente, com

reforço 30 dias após a imunização. Bezerros devem receber a vacina aos dois meses de idade e é indispensável que seja feito o reforço após 30-45 dias. No Brasil são permitidas somente vacinas inativadas. O controle da população de morcegos é realizado através do uso de redes e pasta anticoagulante. O trabalho é feito por veterinários do serviço oficial durante a primavera, época de acasalamento do morcego (Lemos, 2005). A importação de animais de áreas livres de raiva também é importante no controle da introdução da enfermidade em uma região (Swanepoel, 1994).

2.2.3 Febre catarral maligna

Febre catarral maligna (FCM) é uma enfermidade pansistêmica, viral e infecciosa, causada por um membro da família *Herpesviridae*, gênero *Rhadinovirus* e subfamília *gammaherpesvirinae* (Garmatz et al., 2004). A doença apresenta distribuição mundial e afeta várias espécies de ruminantes domésticos e selvagens e, ocasionalmente, suínos (Plowright, 1990; Garmatz et al., 2004). A forma africana ou FCM associada ao gnu (*Connochaetes taurinus* e *C. gnu*) é causada por alcelaphine herpesvírus-1 (AHV-1); em locais onde não existe gnus, a enfermidade ocorre associada a ovinos, e é causada por herpesvírus ovino-2 (OvHV-2) (Smith et al., 2002; Garmatz et al., 2004). Outras duas formas são descritas, uma que afeta o veado-de-cauda-branca (*Odocoileus virginianus*) e outra que produz alopecia, dermatite, perda de peso e diarreia em veados sika (*Cervus nippon*) e veados-de-cauda-branca. Esse vírus (herpesvírus caprino-2 ou CapHV-2) é endêmico em cabras domésticas (Garmatz et al., 2004). Exceto por AHV-1, os outros vírus não foram ainda isolados em cultura e são detectados apenas através de testes moleculares, como a PCR (Barnard et al., 1994; Garmatz et al., 2004).

A maioria dos gnus africanos é infectada com o AHV-1 sem demonstrar qualquer sinal de doença e é essencial para a manutenção e disseminação do vírus no continente. É provável que o agente seja excretado sob determinadas condições de estresse, como captura ou altas temperaturas. Viremia tem sido descrita em fêmeas próximas ao parto e os filhotes podem ser infectados via transplacentária ou por contato com outros animais da mesma idade. Filhotes de até quatro meses de idade são importantes na transmissão da FCM e atingem o pico de excreção viral ao redor de 6-8 semanas de idade (Barnard et al., 1994). Surtos de FCM em bovinos africanos normalmente ocorrem após a época de parição dos gnus e a fonte de infecção parece ser

a nova população de bezerros, durante o período de primeira viremia (Plowright, 1990; Barnard et al., 1994). Esses bezerros são fontes potenciais de infecção para bovinos suscetíveis, pois excretam partículas virais livres na secreção nasal e ocular. Esse aspecto difere do que ocorre em gnus adultos sob situações de estresse, quando excretam o agente associado a células infectadas e, portanto, menos infectivo (Plowright, 1990). A via de infecção não foi comprovada, porém é provável que seja pelo contato direto com material contaminado (Barnard et al., 1994).

Semelhante ao que ocorre com a forma associada ao gnu, a FCM associada aos ovinos também parece ter maior incidência após a época de parição das ovelhas (Plowright, 1990; Barnard et al., 1994). É preciso que bovinos tenham contato direto com ovinos para que ocorra a doença. Casos esporádicos ou surtos dessa forma da doença têm sido descritos nas regiões Nordeste, Sudeste e Sul do Brasil (Rech et al., 2005). Em um estudo epidemiológico de FCM realizado no Rio Grande do Sul entre 1973-2003 (Rech et al., 2005), foram observadas 15 descrições de surtos ou de casos esporádicos da doença. Em nove propriedades foram descritos casos isolados de FCM, enquanto que em seis delas a doença ocorreu na forma de surtos. A morbidade foi de 2,5%-20% e o índice de letalidade variou de 83,3%-100%. A idade dos bovinos variou entre 18 meses e 10 anos e não houve diferença entre sexo. Em nove dessas propriedades houve contato dos bovinos com ovelhas e nas seis restantes essa informação não constava nos registros. A maioria dos casos ocorreu na primavera e verão, porém foram registrados casos no inverno. O período de incubação da FCM é de aproximadamente 3-10 semanas e os sinais clínicos têm evolução de 3-7 dias. Entretanto, casos com evolução de um dia são relatados (Smith, 2002). A transmissão entre bovinos não ocorre (Plowright, 1990).

A patogenia da FCM não é completamente compreendida, mas há evidências apontando para um possível distúrbio auto-imune, causado por uma ação indireta do vírus (Plowright, 1990). Embora não exista detecção viral nas lesões produzidas pela doença, o agente é identificado em linfócitos circulantes, por imunofluorescência (Barnard, 1994). Desse modo, os principais eventos na patogenia da FCM estão relacionados à infecção viral e disfunção na regulação dos linfócitos. A desregulação de linfócitos supressores ocasionaria a proliferação linfóide e a atividade potencializada de células matadoras naturais (*natural killers*) levaria à destruição tecidual (Garmatz, 2004).

Os sinais clínicos iniciam com febre, corrimento nasal e ocular seroso, que evolui para mucopurulento, edema palpebral e conjuntival e opacidade de córnea, que evoluíam com sialorréia, necrose das papilas orais, erosões e úlceras na mucosa oral e nasal, linfadenopatia, conjuntivite, diarreia (Garmatz et al., 2004; Rech et al., 2005), hematúria, erosões e corrimento vulvar mucopurulento (Garmatz et al., 2004). É comum que bovinos afetados desenvolvam sinais clínicos de distúrbios nervosos, que variam em intensidade conforme a fase da doença. Esses sinais consistem de apatia, incoordenação, ataxia, hipermetria, opistótono, tremores, quedas, convulsões, cegueira e agressividade (Garmatz et al., 2004; Rech et al., 2005).

Os achados de necropsia consistem de hiperemia e alterações erosivo-ulcerativas na mucosa dos sistemas digestivo, respiratório superior e urinário. Além disso, são observados focos brancos no córtex renal e nas superfícies natural e de corte do fígado, edema, hemorragia e proliferações nodulares brancas em linfonodos (principalmente mesentéricos, retrofaríngeos, pré-escapulares e ilíacos), hiperemia das leptomeninges e opacidade da córnea (Garmatz et al., 2004; Rech et al., 2005).

Existem três componentes essenciais na histopatologia da FCM: 1) necrose de epitélios, 2) proliferação e infiltração de células mononucleares em diversos órgãos e 3) vasculite. A necrose epitelial é observada no trato gastrointestinal, respiratório superior e bexiga. Ocorrem lesões erosivo-ulcerativas associadas, com infiltrado inflamatório mononuclear e vasculite nos tecidos subjacentes. Ocasionalmente há hemorragia e edema de submucosa desses órgãos. As alterações vasculares consistem de infiltrado inflamatório composto de linfoblastos, linfócitos, plasmócitos e histiócitos nas túnicas média, adventícia e espaço perivascular. Esse infiltrado pode ser associado a necrose fibrinóide da parede do vaso e é observado em artérias de pequeno e médio calibre em diversos órgãos (Liggitt et al. 1978; Garmatz et al., 2004; Rech et al., 2005). Lesões oculares incluem vasculite, edema, hemorragia, queratite, uveíte e conjuntivite. Lesões nos linfonodos são representadas por congestão, hemorragia, edema e vasculite. Às vezes há depleção linfóide, com infiltrado de macrófagos e linfócitos nos seios e cordões medulares. As alterações no SNC variam em intensidade e localização. Lesões acentuadas são encontradas nos vasos das leptomeninges e espaços de Virchow-Robin e são caracterizadas por infiltrado perivascular e vasculite. Essas alterações diminuem de intensidade na neurópila, principalmente na substância branca. Um achado característico da doença é a arterite necrosante dos vasos da *rete mirabile* carotídea. Essa alteração é consistente em todos os casos de FCM e pode ser usada com segurança

para a realização do diagnóstico histopatológico da doença, assim como na sua diferenciação de outras encefalites virais de bovinos (Garmatz et al., 2004).

O diagnóstico de FCM é realizado pela associação dos dados epidemiológicos, sinais clínicos, achados de necropsia e histopatológicos. A vasculite necrosante disseminada, observada nos casos de FCM, é um achado patognomônico da doença. Sua localização nos vasos da *rete mirabile* carotídea é um achado consistente e conclusivo e deve ser usado na realização do diagnóstico diferencial de outras encefalites virais de bovinos (Garmatz et al., 2004). A identificação do agente etiológico da FCM pode ser realizada através de provas moleculares, como PCR (Garmatz et al., 2004), pois o vírus da FCM associada aos ovinos ainda não foi isolado em cultura. Como não existem vacinas disponíveis para a FCM, medidas de prevenção da doença consistem em evitar o contato entre animais suscetíveis e seus respectivos transmissores. Não existe tratamento para os animais afetados e, na ocorrência de um surto, esses devem ser separados do restante do rebanho (Plowright, 1990; Smith, 2002).

2.2.4 Doença de Aujeszky

A doença de Aujeszky ou pseudo-raiva é causada por um herpesvírus (herpesvírus suíno-1), subfamília *alphaherpesvirinae*. Afeta uma ampla variedade de espécies como bovinos, ovinos, caprinos, caninos e felinos (Barros et al., 2006). Suínos infectados são a principal fonte de infecção tanto para outros suínos como para outras espécies de animais. Os suínos secretam o vírus pela saliva, descarga nasal e sêmen. Bovinos e ovinos são afetados através da mordedura de suínos infectados (Maré, 1994). Nos bovinos, o vírus segue via migração centrípeta pelos nervos periféricos até o SNC, após replicação primária no local de entrada (Maré, 1994). O agente é mantido no meio ambiente pelos suínos, que podem permanecer sob a condição de portadores (Barros et al., 2006). A infecção entre ovinos e bovinos é rara e de bovino para bovino não foi ainda relatada. No Brasil, já foram relatados casos da enfermidade nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste (Barros et al., 2006). Bovinos e ovinos afetados desenvolvem doença aguda com duração de 2-48 horas. Os sinais clínicos incluem anorexia, febre, mugidos altos, prurido intenso no local da inoculação, sialorréia, agressividade, excitação, incoordenação motora, tremores musculares e ataxia. Além disso, os bovinos podem andar em círculos e apresentar opistótono, convulsões e morte. Achados de necropsia são inespecíficos e incluem lesões de pele conseqüentes ao trauma auto-

inflingido no local de inoculação do vírus. Ocasionalmente são observadas áreas de hemorragia na medula espinhal cervical, bulbo, cerebelo e mesencéfalo. Alterações histopatológicas consistem de meningoencefalite necrosante multifocal, com necrose neuronal isquêmica e neuronofagia; também são observados manguitos perivasculares mononucleares e, raramente, corpúsculos de inclusões intranucleares em neurônios. Essas alterações são consistentes no córtex telencefálico, mesencéfalo, bulbo e medula (Barros et al., 2006). O diagnóstico é realizado pelos sinais clínicos, achados histopatológicos e histórico de contato com suínos. O diagnóstico definitivo é realizado pelo isolamento viral e inoculação em coelhos (Maré, 1994).

2.2.5 Babesiose cerebral

Babesiose é uma enfermidade de distribuição mundial causada por protozoários intraeritrocíticos (*Babesia* spp.). A doença ocorre em uma ampla variedade de hospedeiros vertebrados, inclusive humanos (de Vos & Potgieter, 1994). A babesiose bovina é causada por duas espécies do gênero, *B. bovis* e *B. bigemina*, que são transmitidas pelo carrapato *Boophilus microplus* (de Vos & Potgieter, 1994; Farias, 1995). Geralmente o curso clínico é mais grave em bovinos adultos, enquanto que bezerros podem apresentar uma forma leve ou inaparente da doença (de Vos & Potgieter, 1994; Kessler et al., 1983). Ao contrário do que ocorre com bovinos infectados com *B. bigemina*, onde a doença tem evolução clínica de aproximadamente uma semana (Farias, 2001), bovinos infectados por *B. bovis* desenvolvem doença mais grave e fatal, com evolução clínica mais curta (Rodrigues et al., 2005). Infecções por *B. bovis* são responsáveis por doença nervosa grave, induzida pelo seqüestro de eritrócitos parasitados nos capilares da substância cinzenta encefálica. Essa forma da enfermidade é denominada babesiose cerebral (Rodrigues et al., 2005).

O gênero *Babesia* pertence ao filo *Apicomplexa*, classe *Sporozoasida*, ordem *Eucoccidiorida*, subordem *Piroplasmorina*, família *Babesiidae* (de Vos & Potgieter, 1994). Bovinos são infectados através da picada das larvas do carrapato, que inoculam os esporozoítos de *B. bovis* (Farias, 1995). A manutenção do agente na população de vetores é feita de maneira transovariana, de geração a geração (de Vos & Potgieter, 1994). O carrapato se infecta ao ingerir os eritrócitos parasitados, que se rompem e liberam os merozoítos no intestino da teleógena. A fase de esquizogonia começa nas células basofílicas do intestino, nos oócitos e outras células do carrapato. No caso da *B.*

bovis, uma fase final de esquizogonia ocorre nas glândulas salivares da larva do carrapato, com o desenvolvimento dos esporozoítos. Isso possibilita a inoculação do agente já nesta fase larval (de Vos & Potgieter, 1994). Quando o bovino é infectado, os esporozoítos penetram nos eritrócitos a partir de uma invaginação da membrana celular, formando o vacúolo parasitóforo. Neste local há o desenvolvimento do trofozoíto que, por fissão binária, dará origem aos merozoítos (de Vos & Potgieter, 1994; Farias, 1995).

Babesiose bovina é uma doença com altos índices de morbidade e mortalidade e período de incubação de aproximadamente 7 a 10 dias (Farias, 2001). Sua prevalência é influenciada por alguns fatores como região geográfica, distribuição dos vetores, idade e raça dos animais (de Vos & Potgieter, 1994). Em áreas de estabilidade enzoótica existe um equilíbrio entre imunidade e doença e aproximadamente 75% dos animais acima de nove meses são portadores do parasita (Gonçalves, 2000). Nessas regiões, o carrapato existe durante todo o ano e os bovinos são inoculados desde o nascimento (Farias, 1995), quando estão protegidos pelos anticorpos colostrais (Kessler et al., 1983). Os bovinos são reinfetados constantemente, mantendo o parasita e a população de carrapatos, sem desenvolver a doença (Gonçalves, 2000). Os casos clínicos são isolados e associados à queda de imunidade individual em bovinos com poucos meses de idade (Farias, 1995). Áreas de instabilidade enzoótica estão situadas entre os paralelos 32°N e 32°S (Farias, 1995). Nessas regiões, a primeira inoculação ocorre tardiamente, por consequência da flutuação na população de carrapatos, seja por variações climáticas, de manejo ou por medidas inadequadas de controle dos vetores (Gonçalves, 2000). Desse modo, os animais passam determinadas épocas do ano sem contato com o carrapato e o agente, o que provoca queda na taxa de anticorpos (Farias, 1995). A doença ocorre em surtos, afeta animais adultos (Farias, 1995; Gonçalves, 2000) e tem altos índices de mortalidade (Gonçalves, 2000). Locais onde o agente não existe, em consequência da erradicação do vetor (América do Norte), ou pela ausência natural do carrapato (extremo sul do Brasil e Argentina), são denominadas áreas livres (Farias, 1995).

Bovinos infectados desenvolvem imunidade (de Vos & Potgieter, 1994), porém os anticorpos anti-babesia declinam em aproximadamente quatro meses após ausência do agente (Farias, 1995). Outros fatores que podem facilitar a infecção incluem deficiências nutricionais, estresse, superinfestação por carrapatos e introdução, em zonas instáveis, de animais sensíveis provenientes de zonas livres (Farias, 1995).

Os distúrbios envolvidos na patogênese da babesiose cerebral são basicamente circulatórios e induzidos pela hidrólise do fibrinogênio por enzimas do parasita (de Vos

& Potgieter, 1994). Esse processo cursa com a formação e acúmulo de fibrina solúvel, que aumenta a viscosidade e a coagulabilidade sanguínea. Como não há formação de fibrina insolúvel, não existe coagulação intravascular disseminada. Esses complexos de fibrina aderem na superfície dos eritrócitos e induzem agregação eritrocitária nos capilares cerebrais, causando estase circulatória e anóxia. Outro fator importante na patogênese dessa forma da doença é a ativação de macrófagos com liberação de agentes vasodilatadores como histamina, que causam vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, edema e colapso circulatório (de Vos & Potgieter, 1994).

Sinais clínicos de distúrbios nervosos são consistentes e caracterizados por pressão da cabeça contra objetos, agressão (de Vos & Potgieter, 1994; Rodrigues et al., 2004), ataxia (Callow & McGavin, 1963), incoordenação, andar em círculos, opistótono, cegueira, tremores, paralisia dos membros pélvicos e movimentos de pedalagem, hemoglobinúria, anorexia, febre e taquicardia, taquipnéia e queda na produção leiteira (Rodrigues et al., 2005). Anemia e icterícia podem estar ausentes, pois correspondem a casos de evolução clínica prolongada (de Vos & Potgieter, 1994).

Em um estudo realizado de 20 casos de babesiose cerebral (Rodrigues et al. 2005), todos os bovinos apresentaram as seguintes alterações de necropsia: rins vermelho-escuros, fígado vermelho-alaranjado e aumentado de volume, urina cor de vinho tinto (hemoglobinúria), hemorragias cardíacas, edema e congestão de linfonodos mesentéricos e embebição hemoglobínica nas serosas de vísceras abdominais. Menos freqüentemente foi relatada icterícia e edema do mesentério. A lesão macroscópica no encéfalo, que apresenta coloração cereja do córtex telencefálico, cerebelo e dos núcleos basais, é característica e permite o diagnóstico de babesiose cerebral durante a necropsia. Essa lesão é conseqüente do seqüestro de eritrócitos parasitados nos capilares e vênulas cerebrais. A alteração é mais acentuada na substância cinzenta do que na substância branca devido à maior quantidade de capilares naquela região (Callow & McGavin, 1963). No esfregaço do córtex telencefálico realizado em material fresco observam-se capilares repletos de eritrócitos parasitados por exemplares de *B. bovis*, basofílicos e com cerca de 2 µm de diâmetro (Rodrigues et al., 2005).

Histologicamente são observadas congestão vascular, edema perivascular e perineuronal encefálico, nefrose hemoglobinúrica, degeneração e necrose hepática centrolobular e bilestase canalicular (Rodrigues et al., 2005; de Vos & Potgieter, 1994). Outros achados incluem deposição de hemossiderina em hepatócitos e células de Kupffer, eritrofagocitose e hiperplasia de folículos linfóides (Everitt et al., 1986).

O diagnóstico presuntivo pode ser realizado a partir do histórico, dos sinais clínicos, dados epidemiológicos e achados de necropsia. A confirmação é feita através da visualização do parasita no interior dos eritrócitos (de Vos & Potgieter, 1994). A alteração macroscópica descrita no encéfalo desses bovinos (Rodrigues et al., 2005) é exclusiva de babesiose cerebral em bovinos e consiste em um achado decisivo para o diagnóstico definitivo dessa enfermidade durante a necropsia. No caso de envio de sangue ao laboratório, deverá ser enviado material com anticoagulante, refrigerado, para realização de esfregaço. Apesar da preferência por sangue capilar da ponta da orelha ou da margem da cauda (Farias, 2001) tem sido mostrado que o sangue coletado da veia jugular apresenta parasitemia suficiente para o diagnóstico da doença (Rodrigues et al., 2005). Material de necropsia deve ser enviado fixado em formol a 10% e inclui fragmentos de fígado, rim e cérebro (Farias, 2001). Diagnósticos diferenciais de babesiose cerebral incluem anaplasmose (de Vos & Potgieter, 1994), raiva e encefalopatia hepática, principalmente decorrente da intoxicação por *Senecio* sp. (Farias, 2001).

O controle da babesiose bovina deve ser realizado por medidas profiláticas que assegurem a imunidade e a proteção do rebanho, como a premunição, que consiste na inoculação de sangue de bovinos portadores em animais suscetíveis, e a vacinação com cepas atenuadas de *Babesia* sp. (Farias, 2001). Em áreas de estabilidade enzoótica, o controle deve impedir a superpopulação de vetores com banhos estratégicos, para que os animais não recebam uma carga parasitária além de sua capacidade imunológica. Em áreas instáveis o controle é mais difícil, pois diversos fatores influenciam as condições de sobrevivência do vetor e, conseqüentemente, do agente. Nessas áreas, uma população de carrapatos deve ser mantida para assegurar a imunidade do rebanho. Em áreas livres, o controle deve ser baseado no impedimento da entrada de animais infectados em um rebanho (Farias, 1995). Para o tratamento dos animais infectados podem ser usados doses únicas de fármacos derivados da diamidina, como o diminazeno ou imizol, nas doses de 3,5 mg/Kg e 3 mg/Kg, respectivamente. Infecções por *B. bovis* requerem de duas a três aplicações (de Vos & Potgieter, 1994; Farias, 2001).

2.2.6 Doenças bacterianas

Alterações inflamatórias causadas por bactérias foram relatadas em 9,51% dos casos de bovinos com sinais clínicos de distúrbios nervosos no Rio Grande do Sul

(Sanches et al., 2000). Leptomeningite fibrinopurulenta teve ocorrência em bezerros de cinco dias a três meses de idade e foi associada à disseminação hematogêna de lesões em outros locais, como abscessos de pituitária, artrite e oftalmite. Quando ocorreram em bovinos adultos, foram caracterizadas por formação de abscessos metastáticos associados a osteomielite.

Abscessos no SNC afetam principalmente bovinos, ovinos e caprinos (Fernandes, 2001). As principais bactérias envolvidas no desenvolvimento desses abscessos são *Arcanobacterium pyogenes*, *Pasteurella* spp., *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus* spp., *Fusobacterium necrophorum* e *Pseudomonas* spp (Fernandes, 2001; Loretto et al., 2003). A penetração desses agentes no SNC ocorre principalmente por via hematogêna, por meio de êmbolos bacterianos provenientes de infecções umbilicais, faríngeas e gastrointestinais. Essa forma é comum em animais jovens (Radostits et al., 2003) e as lesões, focais ou multifocais, são localizadas principalmente no hipotálamo e no córtex. Abscesso por complicação de descorna ou de sinusite por *Oestrus ovis* são descritos em bovinos e ovinos, respectivamente. A principal localização dessas lesões é o córtex frontal. Bovinos podem desenvolver abscessos no ângulo pontocerebelar por consequência de otite média supurativa (Fernandes, 2001).

Síndrome do abscesso pituitário ou empiema basilar é uma condição descrita em bezerros no Rio Grande do Sul, associada ao uso de tabuleta nasal para desmame interrompido (Fernandes et al., 2000; Loretto et al., 2003). É caracterizada pela formação de abscessos em capilares localizados sobre o osso basoesfenóide. Pela proximidade anatômica, esses abscessos podem afetar a pituitária ou a base do encéfalo, produzindo meningite supurativa. A doença ocorre em surtos ou em casos esporádicos e tem índices de morbidade e mortalidade de 1,4% e 0,98%, respectivamente. A idade dos bezerros afetados foi de 3-12 meses e a tabuleta havia sido usada em um período de 3-7 dias. Os sinais clínicos iniciaram entre de 12-60 dias após a colocação da tabuleta e tinham duração de três meses. Os bezerros afetados desenvolveram descarga nasal, depressão, febre, incoordenação motora, andar em círculos, desvio lateral da cabeça, hipertermia, exoftalmia e cegueira. Outros sinais incluíam disfagia, mandíbula caída, prolapso de língua, dificuldade de mastigação e sialorréia. Antes da morte os animais apresentavam convulsões, nistagmo, opistótono e coma.

Achados de necropsia consistem de abscessos localizados na porção ventral do encéfalo, próximo à pituitária ou no parênquima da glândula. Esses abscessos envolvem

o seio venoso da *rete mirabile* carotídea, nervos cranianos adjacentes e a pituitária e comprimem os tecidos adjacentes. Pode haver o desenvolvimento de osteomielite do osso basoesfenóide. Há espessamento das meninges associadas às lesões e, em alguns casos, rinite necrosante ou abscedativa. Histologicamente são observados agregados de neutrófilos e restos celulares circundados por células mononucleares e tecido conjuntivo e agregados bacterianos intralesionais. Outros achados incluem leptomeningite fibrinopurulenta, malacia, hemorragia e infiltrado perivascular misto (Loretti et al., 2003).

O tratamento com antibióticos parece ter algum efeito na regressão do quadro clínico, apesar de alguns animais apresentarem recidiva dos sinais clínicos e morte ou ficarem com seqüelas neurológicas (Fernandes et al., 2000; Loretti et al., 2003). A ocorrência de casos da doença é reduzida quando medidas higiênicas adequadas, como desinfecção do focinho, são empregadas no momento da colocação da tabuleta nos bezerros (Loretti et al., 2003).

Listeriose é uma enfermidade infecciosa causada por um bacilo Gram-positivo, *Listeria monocytogenes*. É uma zoonose que afeta várias espécies de animais. Os ruminantes são particularmente suscetíveis (Schild, 2001). No Brasil, a doença tem sido descrita em bovinos (Sanches et al., 2000), ovinos (Riet-Correa et al., 1998) e caprinos (Rissi et al., 2005). A infecção ocorre na primavera e nem sempre está relacionada ao consumo de silagem. Bovinos afetados desenvolvem desvio lateral da cabeça, sialorréia, midríase, paralisia da língua e dos músculos faciais, disfagia, cegueira, andar em círculos, decúbito e morte. Não são observadas alterações macroscópicas específicas. Infiltrado inflamatório neutrofílico multifocal (microabscessos) e infiltrado perivascular mononuclear são observados no tronco encefálico (Sanches et al., 2000). Em casos mais crônicos pode haver infiltração de células *gitter*.

2.2.7 Doenças sistêmicas com envolvimento do sistema nervoso central

Tuberculose é uma enfermidade infecto-contagiosa causada por bacilos álcool-ácido resistentes do gênero *Mycobacterium*. Afeta várias espécies de animais e o homem (Jones et al., 1997). A tuberculose bovina é causada principalmente por *Mycobacterium bovis*, apesar de outros agentes como *M. tuberculosis* e *M. avium-intracellulare* também serem causas importantes. Bovinos geralmente são infectados via respiratória, principalmente em animais estabulados. Bezerros podem se infectar através

do trato digestivo quando ingerem leite ou água contaminada. No Brasil é estimado que existam 1,5 milhões de bovinos positivos no teste de tuberculina. No Rio Grande do Sul, a doença ocorre mais frequentemente em rebanhos leiteiros (Riet-Correa & Garcia, 2001).

A lesão inicial é denominada complexo primário e é localiza-se nos linfonodos bronquiais ou mesentéricos, se a infecção ocorrer por via respiratória ou digestiva, respectivamente (Riet-Correa & Garcia, 2001). A partir do foco primário, a doença pode se disseminar por diferentes vias: 1) por extensão, formando novos granulomas; 2) por drenagem linfática, drenando para linfonodos regionais; 3) por via linfática retrógrada, com envolvimento de serosas; 4) por disseminação linfática e hematógena, através do ducto torácico e veia cava, com desenvolvimento de tuberculose miliar (mais comum no pulmão e, menos frequente no fígado, rim e encéfalo); 5) via hematógena direta, comum na forma congênita; e 6) por disseminação através dos brônquios (AFIP, 1999). Bovinos afetados podem não desenvolver sinais clínicos ou apresentar perda de peso, debilidade, dispnéia, tosse e corrimento nasal seroso ou purulento (Riet-Correa & Garcia, 2001). Nos casos de envolvimento nervoso os animais desenvolvem incoordenação motora, andar em círculos, cegueira, opistótono, hiperexcitabilidade, convulsões e decúbito (Sanchez et al., 2000; Oruç, 2005). Achados de necropsia consistem de lesões granulomatosas nodulares caseosas ou calcificadas em diversas regiões do organismo (Riet-Correa & Garcia, 2001). Quando localizadas no SNC essas alterações incluem aumento de volume de líquido cerebrospinal, conificação do cerebelo, achatamento dos giros cerebrais, espessamento meníngeo e hidrocefalia. Histologicamente observa-se meningoencefalite granulomatosa com vasculite, trombose, necrose caseosa e mineralização. Essas lesões são localizadas predominantemente nas meninges da base do encéfalo (meningite basilar tuberculosa) e no tecido nervoso adjacente, aonde chegam pelo sangue, após serem retidas no plexo coróide e vasos meníngeos (AFIP, 1999; Oruç, 2005).

Encefalopatia hepática (*status spongiosus*) inclui uma série de alterações nervosas provocadas pelo acúmulo de substâncias tóxicas na circulação sanguínea, devido à insuficiência hepática (Jubb & Huxtable, 1993). Intoxicação por *Senecio* spp. é a principal causa de insuficiência hepática e morte de bovinos no Sul do Brasil (Masuda et al., 2005). Aproximadamente 90% dos casos de intoxicação por essas plantas cursam com o desenvolvimento de sinais clínicos nervosos. Esses sinais incluem agressividade, tremores musculares, incoordenação motora, cegueira, andar em círculos e pressão da

cabeça contra objetos (Sanches et al., 2000). Histologicamente há vários graus de vacuolização (edema intramielínico) da substância branca subcortical telencefálica, do tronco encefálico e dos pedúnculos cerebelares (Jubb & Huxtable, 1993; Sanches et al., 2000). Outras causas de encefalopatia hepática em bovinos no Brasil são as intoxicações por *Echium plantagineum*, *Crotalaria* spp. (Tokarnia et al., 2000) e necrose hepática aguda induzida por plantas tóxicas (Rissi et al., 2006).

2.3 Doenças que causam necrose cerebrocortical

Malacia é um termo que designa necrose do parênquima do sistema nervoso (Innes & Saunders, 1962). Polioencefalomalacia (PEM) ou necrose cerebrocortical é um diagnóstico morfológico e se refere à necrose da substância cinzenta do encéfalo, uma alteração morfológica inespecífica, observada em diversas enfermidades de ruminantes (Summers et al., 1995). Apesar da inespecificidade da alteração, o termo PEM foi usado na década de 1950, no Colorado, para denominar uma doença específica de bovinos, associada a distúrbios no metabolismo da tiamina (Jensen et al., 1956). Desde então, grande confusão tem sido feita quanto ao uso da palavra (Lemos & Nakazato, 2001). Nesta revisão, o termo PEM será usado para se referir à doença descrita por Jensen et al. (1956). Entretanto, serão abordadas outras causas de PEM em bovinos e, quando necessário, será feita a diferenciação dessas doenças com a PEM clássica. As causas de necrose cerebrocortical descritas em bovinos estão no Quadro 2.

Polioencefalomalacia é uma doença nervosa e não infecciosa que afeta bovinos, ovinos (Radostits et al., 2002) e caprinos (Colodel et al., 1998; Lima et al., 2005) e apresenta distribuição mundial. Durante muito tempo foi considerado que a PEM era causada pela deficiência de tiamina (vitamina B1) associada a certas condições alimentares, como altas quantidades de grãos ou forragem inadequada (Radostits et al., 2002). A tiamina é um composto importante para várias vias metabólicas e sua deficiência resulta em alteração no metabolismo dos carboidratos (Radostits et al., 2002). Ruminantes não necessitam suplementação de tiamina na dieta, pois quantidades suficientes dessa vitamina são sintetizadas continuamente pela microflora ruminal (Gooneratne et al., 1989). A deficiência de tiamina pode ser primária (alimentar) ou secundária. A deficiência de origem alimentar afeta principalmente ruminantes jovens. A deficiência secundária ocorre pela produção de substâncias que inativam ou competem com a tiamina no rúmen ou no intestino (Ferreira et al., 1986). Tiaminases

são enzimas inativadoras da tiamina e são produzidas por certas bactérias e fungos do rúmen (Radostits et al., 2002). A proliferação desses microorganismos pode estar associada à ingestão de alta quantidade de grãos, deficiência de cobalto, administração de anti-helmínticos ou antibióticos orais e acidose ruminal (Lemos, 2005). Tiaminases também estão presentes nos rizomas de alguns vegetais, como *Pteridium aquilinum* e *Equisetum arvense*. Entretanto, essas plantas raramente estão envolvidas em casos de PEM (Radostits et al., 2002).

Tabela 2 – Causas de polioencefalomalacia (necrose cerebrocortical) em bovinos.

Causa	Referência
Deficiência de tiamina	Jensen et al., 1956
Intoxicação por enxofre	Loneragan et al., 1998; Gould, 2000
Intoxicação por chumbo	Radostits et al., 2002
Intoxicação por sal/privação de água	Lemos et al., 1997; Nakazato et al., 2000
Meningoencefalite por BoHV-5	Salvador et al., 1998; Colodel et al., 2000; Elias et al., 2004
Intoxicação superaguda por <i>Phalaris</i> spp.	AFIP, 1998
Ingestão de melão	Mella et al., 1976
Mudança na alimentação (pasto ruim para excelente)	Moro et al., 1994
Ingestão de cadáveres (deficiência de tiamina)	Purisco, 1982

Outras condições associadas à deficiência de tiamina incluem a administração de substâncias antagonistas (pirtiamina e oxitiamina) (Ferreira et al., 1989) ou análogas (amprolium) da vitamina (Lemos, 2005). Um dos principais fatores que sustentam a associação de deficiência de tiamina como causa da PEM é a recuperação de bovinos afetados após tratamento com a vitamina (Radostits et al., 2002; Lemos 2005). Entretanto, tentativas de reprodução experimental da doença através da indução de deficiência de tiamina nem sempre são possíveis (Radostits et al., 2002) e baixas concentrações desse composto não são detectadas em todos os casos naturais de PEM em ruminantes (McAllister et al., 1997).

Atualmente, outras condições são consideradas como prováveis causas da enfermidade (Gould, 1998; Nakazato et al., 2000; Radostits et al., 2002). Relatos têm demonstrado que surtos de PEM ocorrem associados a altos níveis de enxofre (sulfatos, sulfitos ou sulfetos) na alimentação ou na água ingerida pelos bovinos (Gould, 1998; Loneragan et al., 1998; Traverso et al., 2001). Fontes desses compostos incluem aditivos no concentrado, como sais de sulfato inorgânico ou sulfato de amônia, e

pastagens ou fontes de água com altos teores de enxofre (Radostits et al., 2002). Ingestão excessiva de sulfatos associada à baixa ingestão de microelementos, principalmente cobre, tem sido implicada na patogenia da PEM (Gooneratne et al., 1989). Os sulfatos são reduzidos a sulfitos pela microflora ruminal e se ligam ao cobre no rúmen, formando compostos insolúveis. Dessa forma, acredita-se que o cobre atue diminuindo a quantidade de sulfatos livres no conteúdo ruminal. A microflora ruminal adaptada a dietas ricas em sulfatos produz grandes concentrações de sulfeto de hidrogênio, que é absorvido no intestino e pela respiração, após o gás ser eructado (Radostits et al., 2002). Ânions derivados do enxofre inibem a enzima citocromo-oxidase, causando depleção na produção de ATP (McAllister et al., 1997). Esse mecanismo inibe a respiração celular e causa hipóxia e conseqüente necrose neuronal (Radostits et al., 2002).

No Brasil a PEM foi descrita, em bovinos, nos estados do Rio Grande do Sul (Riet-Correa et al., 1983; Santos et al., 1983; Motta et al., 1999; Traverso et al., 2001; Schild et al., 2005), Minas Gerais (Ferreira et al., 1986; Moro et al., 1994), Mato Grosso do Sul e São Paulo (Nakazato et al., 2000; Gonçalves et al., 2001), Mato Grosso e Goiás (Grecco et al., 2001; Lemos, 2005). Apesar de PEM ser descrita preferencialmente como uma doença esporádica de bovinos jovens e em condições de confinamento (Radostits et al., 2002), no Brasil os casos comumente ocorrem em bovinos adultos e em condições de criação extensiva (Ferreira et al., 1986; Moro et al., 1994; Nakazato et al., 2000). A doença pode ocorrer na forma de surtos (Moro et al., 1994; Nakazato et al., 2000) ou de casos isolados (Ferreira et al., 1986; Lemos, 2005) e não apresenta sazonalidade (Nakazato et al., 2000; Lemos, 2005). Índices de morbidade e mortalidade podem ser menores que 1% (Nakazato et al., 2000), mas podem chegar a 14% (Lemos, 2005); a letalidade varia de 43% a 100% (Lemos, 2005), dependendo da resposta ao tratamento. Polioencefalomalacia também foi descrita em caprinos no Rio Grande do Sul, associada ao consumo de *Hovenia dulcis* (uva-do-Japão) (Colodel et al., 1998). Estudos bioquímicos revelaram altos índices de carboidratos nessa planta, porém o mecanismo patogênico não foi esclarecido. No Nordeste foram descritos surtos da doença em caprinos (Lima et al., 2005). Alguns desses surtos foram associados à intoxicação por enxofre.

A evolução clínica da PEM varia entre 12 horas e quatro dias (Nakazato et al., 2000), mas pode chegar a 25 dias (Gonçalves et al., 2001). Bovinos afetados desenvolvem sinais clínicos caracterizados por depressão, sialorréia, trismo mandibular,

tremores musculares, instabilidade, incoordenação, cegueira, andar em círculos, decúbito, movimentos de pedalagem, convulsões e opistótono (Ferreira et al., 1986; Nakazato et al., 2000; Gonçalves et al., 2001). Esses sinais estão relacionados tanto à lesão cortical quanto às alterações no tronco encefálico e cerebelo secundárias ao edema (Riet-Correa et al., 2002).

Achados de necropsia nem sempre estão presentes (Nakazato et al., 2000; Schild et al., 2005), entretanto são consistentes na maioria dos casos de PEM. São observados aumento de volume (edema) e diminuição da consistência do encéfalo, que apresenta achatamento das circunvoluções (Ferreira et al., 1986; Nakazato et al., 2000; Radostits et al., 2002). As áreas mais afetadas geralmente correspondem aos giros corticais dorsais e estão localizadas nos sulcos das circunvoluções (Nakazato et al., 2000; Lemos, 2005). Nesses locais geralmente é observada coloração cinza-amarelada (Moro et al., 1993; Radostits et al., 2002) ou até mesmo cavitações preenchidas por líquido amarelo na substância cinzenta (Moro et al., 1993). Frequentemente o cerebelo sofre herniação para o forame magno (Radostits et al., 2002). Em alguns casos pode haver congestão e hemorragias meníngeas (Ferreira et al., 1986). Histologicamente há necrose laminar dos neurônios corticais caracterizada por aumento dos espaços perineuronais, eosinofilia citoplasmática e picnose. Os vasos podem apresentar hipertrofia de células endoteliais, principalmente próximo às áreas afetadas, e infiltração de células inflamatórias mononucleares (Nakazato et al., 2000). Em casos avançados há infiltrado de macrófagos grandes e com citoplasma espumoso (células *gitter*).

O diagnóstico de PEM é realizado a partir dos sinais clínicos, dados epidemiológicos, achados de necropsia e histopatológicos (Ferreira et al., 1986). Uma ferramenta importante no diagnóstico da doença consiste na visualização de fluorescência das áreas afetadas do córtex telencefálico quando expostas à luz ultravioleta (Radostits et al., 2002). Também pode ser realizado diagnóstico terapêutico, a partir da recuperação dos bovinos em resposta ao tratamento com tiamina e corticóides (Nakazato et al., 2000). A causa de PEM em um surto nem sempre é determinada (Schild et al., 2005).

Intoxicação por sal pode resultar da ingestão direta e imediata de altas quantidades de cloreto de sódio (intoxicação direta) ou como consequência de ingestão contínua de sal associada à privação de água (intoxicação indireta) (Jubb & Huxtable, 1993). Intoxicação direta ocorre especialmente em bovinos sedentos que têm acesso a uma fonte de água salobra ou à suplementação com cloreto de sódio após período de

restrição desse mineral (Jubb & Huxtable, 1993). Esse tipo de quadro é incomum (Summers et al., 1995). A intoxicação indireta é quase exclusivamente uma doença de suínos e raramente ocorre em ruminantes (Jubb & Huxtable, 1993; Summers et al., 1995). A patogênese dessa intoxicação não foi esclarecida, porém é relatado que o influxo de eosinófilos para o espaço perivascular está relacionado com o aumento do íon sódio (Summers et al., 1995).

Bovinos intoxicados por sal desenvolvem sinais clínicos semelhantes aos descritos para PEM (Summers et al., 1995), porém também podem apresentar vômito, diarreia e dor abdominal, com evolução clínica de aproximadamente um dia (Jubb & Huxtable, 1993). Achados de necropsia são caracterizados por congestão dos vasos meníngeos ou diminuição da consistência da porção caudal do cérebro. Além das alterações corticais descritas na PEM (necrose neuronal laminar do córtex telencefálico), casos de intoxicação por sal apresentam acúmulos de eosinófilos nos espaços de Virchow-Robin, nas regiões submeníngeas e, menos comumente, na neurópila (Lemos et al., 1997).

Intoxicação por chumbo é descrita em várias espécies animais e em humanos (Lemos et al., 2004) e foi relatada no Brasil (Lemos et al., 2004; Traverso et al., 2004). Foi descrita em equinos no estado de São Paulo (Gava, 2001), e em bovinos em Santa Catarina, Paraná (Gava, 2001), Rio Grande do Sul (Traverso et al., 2004) e Mato Grosso do Sul (Lemos et al., 2004). Bovinos são especialmente afetados devido à alta suscetibilidade e curiosidade nos hábitos alimentares (Traverso et al., 2004). Os surtos são associados à exposição dos animais a resíduos de baterias, tintas, óleos de motor, fumaça de indústrias, inseticidas e pastagens contaminadas por lixo industrial (Lemos et al., 2004; Traverso et al., 2004). Bovinos que ingerem doses elevadas, moderadas e baixas de chumbo desenvolvem doença nervosa, digestiva e lesões de nervos periféricos, respectivamente (Radostits et al., 2002). Alterações nervosas são conseqüentes do edema devido ao depósito de chumbo no endotélio capilar, enquanto que lesões digestivas ocorrem pela ação cáustica dos sais de chumbo na mucosa. Alguns animais desenvolvem anemia devido à redução da vida do eritrócito e da síntese da porção heme da hemoglobina. Este mecanismo ocorre por aumento da protoporfirina através da inibição da enzima heme-sintetase, impossibilitando a combinação do ferro com protoporfirina.

Os sinais clínicos são semelhantes aos descritos na PEM e a evolução é de aproximadamente 2-7 dias (Lemos et al., 2004). Lesões macroscópicas no encéfalo de

bovinos intoxicados por chumbo podem estar ausentes (Lemos et al., 2004) ou ser semelhantes às descritas na PEM (Traverso et al., 2004). Entretanto, tem sido observado que as áreas de malacia ocorrem preferencialmente no topo dos giros cerebrais (Lemos et al., 2005). Da mesma forma, as alterações histológicas não diferem substancialmente, porém não é observado um componente inflamatório como na PEM (Traverso et al., 2004; Lemos et al., 2004). Além disso, bovinos intoxicados podem desenvolver degeneração epitelial dos túbulos renais associada a corpúsculos de inclusão eosinofílicos intranucleares positivos para coloração de Ziehl-Neelsen (Traverso et al., 2004). Níveis elevados de chumbo podem ser encontrados no rim, fígado ou sangue de bovinos intoxicados (Traverso et al., 2004) e são úteis para realização do diagnóstico dessa intoxicação.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Dados epidemiológicos e clínicos de casos de meningoencefalite por herpesvírus bovino-5 foram obtidos junto aos proprietários e aos veterinários durante visitas às propriedades ou na ocasião do recebimento do material no Laboratório de Patologia Veterinária (LPV) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Foram estudados sete surtos e um caso isolado em oito propriedades rurais do Rio Grande do Sul, designadas P1-P8, e realizadas 19 necropsias em bovinos que morreram espontaneamente da infecção ou foram submetidos à eutanásia quando moribundos. Esses 19 bovinos foram identificados por números de 1-19.

Para a caracterização do tipo de lesões encefálicas e determinação da distribuição das lesões os encéfalos dos bovinos foram coletados inteiros e fixados em formol a 10%, juntamente com gânglio do nervo trigêmeo (gânglio de Gasser), hipófise e *rete mirabile* carotídea, e diversos órgãos, incluindo pulmão, fígado, rim e coração. Após a fixação, os encéfalos foram seccionados transversalmente em intervalos de aproximadamente 1-2 cm para exame macroscópico e foram selecionadas as seguintes seções para exame histológico: 1) bulbo; 2) cerebelo; 3) ponte; 4) mesencéfalo; 5) córtex occipital; 6) tálamo; 7) hipocampo; 8) córtex parietal; 9) córtex frontal; e 10) núcleos basais (Figuras 1 e 2). Adicionalmente, foram examinados em monobloco o gânglio de Gasser, hipófise e *rete mirabile* (Figura 3). Fragmentos de todos os órgãos coletados foram processados rotineiramente para histologia e corados pela técnica de hematoxilina-eosina. Fragmentos de bulbo olfatório, córtex telencefálico frontal e *swab* nasal foram remetidos ao laboratório de virologia para identificação do agente.

O infiltrado inflamatório observado nas seções de encéfalo examinadas foi classificado quanto ao tipo (mononuclear ou misto) e à intensidade (1, discreto; 2, moderado; e 3, acentuado). Os seguintes aspectos também foram graduados de forma idêntica: 1) edema da neurópila e sua localização (substância cinzenta, branca ou ambas); 2) neurônios vermelhos (neurônios com citoplasma enrugado e eosinofílico e núcleo picnótico); 3) tumefação das células endoteliais; 4) gliose focal; 5) gliose difusa; 6) neuronofagia; 7) hemorragia; 8) meningite; 9) malacia (necrose do componente neuroectodérmico com manutenção das estruturas mesenquimais e infiltrado de macrófagos tumefeitos e com citoplasma espumoso [células *gitter*]); e 10) lesão residual (estruturas vasculares e células *gitter* remanescentes, formando uma estrutura cavitária

semelhante a um cisto). Adicionalmente, foram avaliadas qualitativamente a presença ou não de corpúsculos de inclusão intranucleares característicos de herpesvírus. Cada um dos parâmetros avaliados foi relacionado à seção anatômica examinada, com o objetivo de determinar a localização das alterações produzidas pela doença no sistema nervoso central. Essas classificações foram feitas de acordo com a média de percepção subjetiva de quatro patologistas que examinaram as lâminas.

Figura 1 – Vista medial do encéfalo. As linhas numeradas indicam os locais onde foram efetuados cortes coronais para estudo da distribuição das lesões histológicas no encéfalo. 1, bulbo na altura do óbex; 2, cerebelo; 3, ponte na altura dos pedúnculos cerebelares; 4, mesencéfalo na altura dos colículos rostrais; 5, córtex occipital; 6, seção através do diencéfalo na altura da massa intermédia; e 7, seção através do joelho do corpo caloso e dos núcleos basais.

Figura 2 – A figura mostra as seções obtidas dos sete locais mostrados na Figura 1, de onde foram realizados os cortes histológicos para estudo da distribuição das lesões. BO, bulbo; CE, cerebelo; PO, ponte; ME, mesencéfalo; CO, córtex occipital; CP, córtex parietal; HC, hipocampo; TA, tálamo; CF, córtex frontal; e NB, núcleos basais.

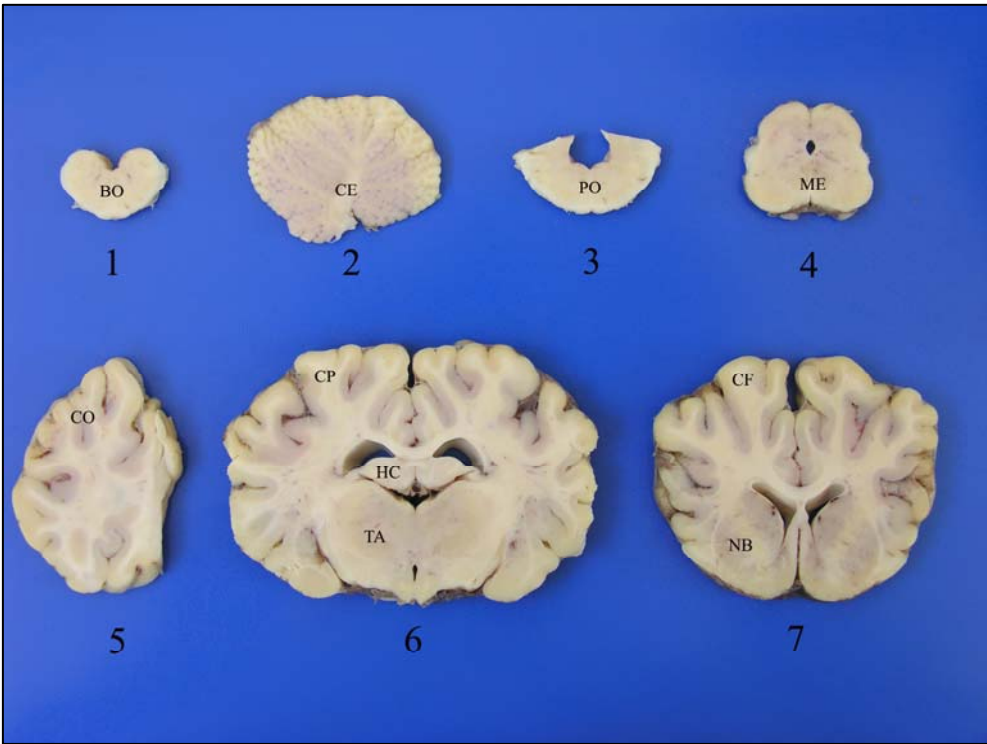
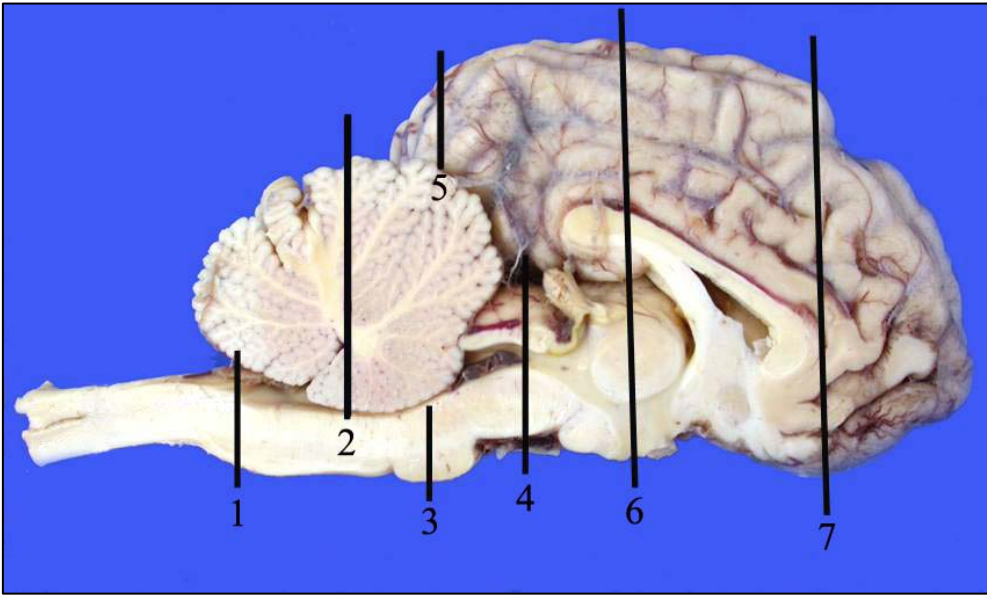
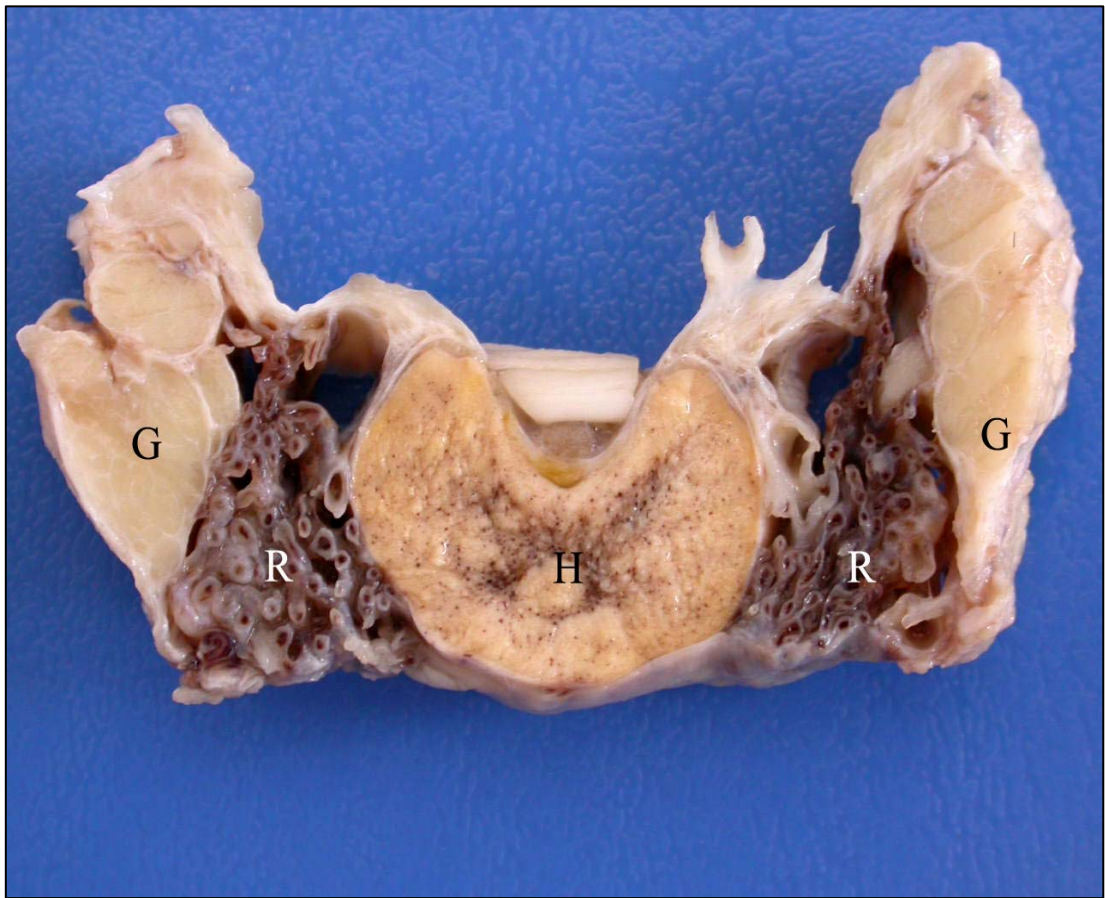


Figura 3 – O bloco de tecido mostra o gânglio do 5º par de nervos cranianos (*G*), a *rete mirabile* carotídea (*R*) e a hipófise (*H*).



4 RESULTADOS

4.1 Epidemiologia

Um resumo dos dados epidemiológicos dos casos de meningoencefalite por herpesvírus bovino-5 (BoHV-5) em bovinos de oito propriedades rurais estudadas encontra-se na Tabela 3 e Figura 4. Os casos ocorreram entre 2002-2004, nos municípios de São Luiz Gonzaga, Júlio de Castilhos, Cacequi, Manoel Viana, Nova Palma, Tupanciretã, São Vicente do Sul e Formigueiro. Foram afetados bovinos de 1-18 meses de idade, de diversas raças e ambos os sexos. A maior frequência foi observada em bovinos recém-desmamados e submetidos a outros fatores de estresse. Nessas oito propriedades rurais (P1-P8), de uma população total sob risco de 1.359 bovinos, 54 foram afetados, quatro se recuperaram e 50 morreram espontaneamente ou foram submetidos à eutanásia quando moribundos. Os índices gerais de morbidade, mortalidade e letalidade foram, respectivamente, de 3,97%, 3,67% e 92,59%.

O Surto 1 (P1) ocorreu no município de São Luiz Gonzaga, no período entre dezembro de 2001 e fevereiro de 2002. Na propriedade havia 300 bovinos (novilhos de sobreano e de dois anos), dos quais cinco apresentaram sinais clínicos nervosos e morreram após quatro dias do início da doença. Os bovinos eram submetidos a um sistema de pastejo rotativo em 30 poteiros de 2 ha cada, um dia em cada piquete, com alimentação composta de capim mombaça e concentrado à base de triticales, trigo, milho e cálcio. Dois desses bovinos, machos, raça mista, 18 meses, foram eutanasiados e necropsiados (Bovinos 1 e 2).

Um caso isolado (P2) ocorreu no município de Júlio de Castilhos, no mês de abril de 2002, em um lote de 224 bezerros machos e fêmeas que haviam sido desmamados 30 dias antes do início do surto. O lote de bezerros estava em um piquete de aproximadamente 80 ha com pastagem de azevém e era suplementado com feno e ração. Desse lote, um bezerro, macho, Tabapuã, 10 meses de idade, adoeceu e morreu após 10 dias do início dos sinais clínicos (Bovino 3).

O Surto 2 (P3) ocorreu no município de Cacequi, em julho de 2003. A propriedade era composta de 700 bezerros de raça mista e várias idades. Os animais haviam sido desmamados aos 3-4 meses de idade (aproximadamente 90 dias antes do início da doença), separados em grupos de 200 e colocados em piquetes de

confinamento, onde recebiam concentrado no cocho e pasto verde de *Brachiaria decumbens* cortada. Após o início do surto, esses bezerros foram removidos do local e introduzidos em um campo de 300 ha com pastagem de aveia e azevém. Adoeceram 27 bezerros, de raça mista, entre 6-9 meses, que morreram após 4-10 dias de evolução clínica. Desses, nove foram necropsiados após eutanásia ou morte espontânea (Bovinos 4-12).

O Surto 3 (P4) ocorreu no município de Manoel Viana, em fevereiro de 2004. A propriedade era composta por aproximadamente 800 bovinos de várias categorias, principalmente bois de até dois anos de idade e fêmeas adultas. Um lote de 100 bezerros havia sido desmamado há aproximadamente 60 dias e colocado num piquete de 30 ha com pastagem nativa. Desse lote, três bovinos apresentaram sinais clínicos e todos morreram em aproximadamente uma semana. Um bezerro, macho, Aberdeen Angus, de 8 meses de idade, foi eutanasiado e necropsiado (Bovino 13).

O Surto 4 (P5) ocorreu no município de Nova Palma, em maio de 2004. Na propriedade havia 15 bovinos de várias idades (vacas e novilhos de sobreano) dispostos em um piquete de aproximadamente 8 ha, com pastagem de aveia. Desse lote, três bovinos foram afetados e morreram após curso clínico de 3-4 dias; um desses bovinos, uma fêmea, Holandês, 5 meses de idade, desmamada há aproximadamente 20 dias, foi encaminhada ao LPV para necropsia (Bovino 14). Os outros dois bovinos tinham 18 meses de idade e haviam sido desmamados há mais tempo.

O Surto 5 (P6) ocorreu em Tupanciretã, entre maio e junho de 2004. O rebanho era composto por 200 bezerros que haviam sido desmamados no período de janeiro e fevereiro do mesmo ano. Após o desmame esses animais eram transferidos para uma área com pastagem de aveia de aproximadamente 100 ha e suplementados com concentrado feito na propriedade (resíduos de aveia, trigo e casca de soja). Desse lote foram afetados 7 bezerros entre 6 e 8 meses de idade, dos quais 4 morreram e 3 se recuperaram. Um bovino, macho, SRD, 8 meses de idade, foi submetido à eutanásia e necropsiado (Bovino 15). A duração dos sinais clínicos nos bovinos afetados foi de 3-4 dias e a doença durou aproximadamente 30 dias.

O Surto 6 (P7) ocorreu no município de São Vicente do Sul, entre início e meados de agosto de 2004. A propriedade contava com aproximadamente 1.300 bovinos de várias categorias; desses, 300 eram bezerros que haviam sido desmamados há 20 dias e estavam em pastagem de aveia. Cinco bezerros apresentaram sinais clínicos que variaram de 4-10 dias e, desses, um morreu na propriedade e não foi examinado.

Um bovino que morreu foi necropsiado no LPV (Bovino 16) e outros dois foram eutanasiados e necropsiados no local (Bovinos 17 e 18); um outro bovino se recuperou.

O Surto 7 (P8) ocorreu no município de Formigueiro, durante o mês de outubro de 2004. Na propriedade havia 20 bezerros lactentes em um piquete de aproximadamente 4 ha de campo nativo; os animais eram alimentados com leite (as vacas eram trazidas duas vezes por dia ao local para amamentar os bezerros) e cana cortada. Desse lote, três bezerros apresentaram sinais clínicos com duração de uma semana. Um dos bovinos, macho, SRD, um mês de idade, foi eutanasiado e necropsiado pelo veterinário no local e o material foi remetido ao LPV (Bovino 19). Outro bezerro morreu espontaneamente e um bovino apresentou sinais clínicos semelhantes durante três semanas e foi eutanasiado, porém não foi realizada necropsia de nenhum desses dois bezerros. Na propriedade frequentemente eram introduzidos novos animais e o rebanho não era vacinado.

Em três surtos (14 bovinos), a confirmação do diagnóstico foi realizada por inoculação em cultivo celular, imunofluorescência ou reação em cadeia da polimerase (PCR) e em cinco ocasiões não foi enviado material para virologia ou o resultado foi negativo na inoculação em cultivo celular. Nesses casos o diagnóstico de meningoencefalite por herpesvírus foi feito com base na epidemiologia, sinais clínicos e, principalmente, histopatologia, que foram idênticos aos dos outros surtos.

4.2 Sinais clínicos

Os sinais clínicos desenvolvidos pelos bovinos afetados por meningoencefalite por BoHV-5 estão na Figura 5. Os sinais tiveram evolução de 3-10 dias e foram semelhantes em todos os casos observados.

Corrimento nasal ou ocular foi um dos achados mais frequentes. Era observado desde uma discreta secreção até acentuada descarga nasal, o que fazia com que o animal lambesse frequentemente o focinho. A secreção iniciava sempre com característica serosa e, com a evolução do quadro clínico, adquiria aspecto mucoso ou mucopurulento (Figura 6). Os bovinos afetados mostravam desidratação, emagrecimento e pêlos arrepiados (Figura 7). Depressão foi outro achado frequente e era descrito como um sinal precoce da enfermidade (Figura 8). Os bovinos frequentemente se afastavam do rebanho e permaneciam sem movimentação por vários minutos, com olhar fixo e cabeça baixa, às vezes com os membros abertos, em “posição de cavalete”. Alguns bezerros

lactentes afetados abandonavam a mãe e paravam de mamar. A febre variava de 40°C-42,5°C nos bovinos examinados pelos clínicos. Muitos bovinos apresentavam ranger de dentes e tremores musculares, usualmente observados na região cervical. Incoordenação, com dificuldade de locomoção (Figura 9) e andar sem rumo ou em círculos, muitas vezes eram sinais seguidos por quedas. Alguns bovinos que caíam permaneciam em decúbito e podiam apresentar movimentos de pedalagem, opistótono (Figura 10) ou convulsões. Cegueira foi evidenciada pela ausência de reação dos bovinos a movimentos de investida com objetos ou à aproximação de pessoas (Figura 11). Nos casos onde foi observada sialorréia os bovinos abriam e fechavam a boca continuamente, fazendo movimentos semelhantes aos de mastigação e demonstrando desconforto.

4.3 Achados de necropsia

Os achados de necropsia foram consistentes em todos os casos examinados e eram restritos ao encéfalo. Esses achados estão dispostos na Tabela 4. Nos encéfalos examinados foram observados quatro casos sem lesões macroscópicas, quatro casos com alterações circulatórias discretas e 10 casos com alterações circulatórias e degenerativas acentuadas. Em um caso não havia registro macroscópico. Nos bovinos em que as lesões eram discretas, havia hiperemia dos vasos das leptomeninges por toda a extensão do encéfalo (Figura 12). Alterações moderadas eram caracterizadas por tumefação das porções rostrais do telencéfalo, com achatamento das circunvoluções dos lobos frontais. Nessas áreas havia focos de coloração amarela e consistência mole, característicos de malacia (Figura 13). Com a evolução da doença, essas áreas se tornavam gelatinosas e acinzentadas (Figura 14). Em um caso foram observadas, além de alterações nos lobos frontais, áreas deprimidas e hemorrágicas no córtex dos lobos parietais do telencéfalo (Figura 15). Nos casos mais avançados uma lesão residual indicava o desaparecimento segmentar do córtex telencefálico (Figura 16), que podia ser observada na superfície de corte dos encéfalos (Figura 17), mais acentuada nas porções rostrais (Figura 18). Também foram observadas áreas gelatinosas (malacia) na substância cinzenta dos núcleos basais (Figura 19) e do tálamo (Figura 20).

4.4 Achados histopatológicos

Histologicamente todos os bovinos apresentaram meningoencefalite não-supurativa, que variou quanto à localização e intensidade nos 19 bovinos examinados e nas seções de encéfalo de um mesmo caso. Em 14 bovinos, além do componente inflamatório foi observada a presença de malacia, também variável em relação à intensidade e localização. Os achados foram caracterizados principalmente por alterações inflamatórias (meningoencefalite não supurativa), degenerativas (degeneração e necrose neuronal e malacia) e circulatórias (hiperemia, hemorragia e edema), distribuídas na neurópila (substância cinzenta, substância branca ou ambas) e nas meninges. A intensidade dessas alterações foi mais acentuada, em ordem decrescente, na região cortical dos lobos frontais do telencéfalo, cápsula interna e núcleos da base, no tálamo, córtex parietal, mesencéfalo, na ponte, no córtex occipital, bulbo, cerebelo e hipocampo. O infiltrado inflamatório ocorria no espaço de Virchow-Robin (Figura 21) e em vasos meníngeos (Figura 22) e era constituído predominantemente por linfócitos e plasmócitos (Figura 23) e, menos freqüentemente, um número menor de neutrófilos (infiltrado misto). Muitos desses vasos apresentavam tumefação dos núcleos das células endoteliais (Figura 24). Em alguns casos havia infiltração difusa de neutrófilos na neurópila (Figura 25) e degeneração dos neurônios da camada cortical do telencéfalo (neurônio vermelho), caracterizada por encolhimento e eosinofilia do citoplasma e núcleo picnótico (Figura 26). Em quatro casos (21,05%) foram observados corpúsculos de inclusão basofílicos intranucleares em astrócitos e neurônios (Figura 27). Em todos os casos foi possível a observação de vários graus de gliose difusa (Figura 28) ou focal (Figura 29), caracterizados por hiper celularidade, principalmente da micróglia, e neuronofagia (Figura 30). Nos casos onde foi descrito achatamento das circunvoluções, coloração amarela e consistência mole, microscopicamente eram observadas áreas focalmente extensas de malacia, caracterizadas por necrose do componente neuroectodérmico e manutenção das estruturas mesenquimais (vasos e células da glia) (Figura 31). Essas áreas eram preenchidas com infiltrado de macrófagos grandes, tumefeitos e com citoplasma espumoso (células *gitter*). Nos casos mais crônicos eram observadas apenas estruturas vasculares e poucas células *gitter*, formando uma estrutura cavitária, semelhante a um cisto, caracterizando uma lesão residual (Figura 32). Vários graus de edema foram observados em todos os casos examinados, tanto na substância branca quanto na substância cinzenta (Figura 33). Não foram encontradas lesões histológicas nos gânglios do nervo trigêmeo examinados, exceto por um aumento na quantidade de células gliais

perineuronais em algumas seções. O tipo, a intensidade e a distribuição histológica das lesões encontradas nos 19 bovinos necropsiados neste estudo encontram-se nas Figuras 34-36.

Tabela 3 – Epidemiologia dos surtos de meningoencefalite por herpesvírus bovino-5.

P	Época do ano	Bovinos sob risco	Bovinos afetados (Mb)	Bovinos mortos (Mt/Lt)	Duração do curso clínico	Confirmação do diagnóstico
1	Janeiro	300	5 (1,6%)	5 (1,6%/100%)	4 dias	ICC
2	Abril	224	1 (0,4%)	1 (0,4%/100%)	10 dias	Histopatologia
3	Julho	200	27 (13,5%)	27 (13,5%/100%)	até 10 dias	ICC e IFA
4	Fevereiro	100	3 (3%)	3 (3%/100%)	7 dias	Histopatologia
5	Maio	15	3 (20%)	3 (20%/100%)	3-4 dias	Histopatologia
6	Maio	200	7 (3,5%)	4 (2%/57,1%)	3-4 dias	Histopatologia
7	Agosto	300	5 (1,6%)	4 (1,3%/80%)	4-10 dias	PCR
8	Outubro	20	3 (15%)	3 (15%/100%)	7 dias	Histopatologia
Totais		1.359	54 (3,97%)	50 (3,67%)		

P, propriedade; Mb, morbidade; Mt, mortalidade; Lt, letalidade; ICC, inoculação em cultivo celular; IFA, imunofluorescência; PCR, reação em cadeia da polimerase.

Tabela 4 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Lesões macroscópicas observadas no encéfalo de 19 bovinos afetados pela doença.

Bovino	Descrição macroscópica
1 (Vn-027-02)	Sem alterações
2 (Vn-034-02)	Acentuada hiperemia dos vasos das leptomeninges. Moderada tumefação e achatamento das circunvoluções nos lobos frontais do córtex telencefálico, com áreas deprimidas, amarelas e moles
3 (Vn-093-02)	Áreas multifocais amarelas, deprimidas e moles no córtex telencefálico frontal
4 (Vn-185-03)	Sem alterações
5 (Vn-186-03)	Sem alterações
6 (V-432-03)	Hiperemia dos vasos das leptomeninges
7 (V-452-03)	Acentuada hiperemia dos vasos das leptomeninges. Discreta tumefação e achatamento das circunvoluções nos lobos frontais do córtex telencefálico, com áreas multifocais amarelas e hemorragia focalmente extensa nas leptomeninges
8 (V-453-03)	Acentuada hiperemia dos vasos das leptomeninges e acentuado achatamento das circunvoluções nos lobos frontais telencefálicos, com áreas focalmente extensas de hemorragia
9 (V-454-03)	Acentuada hiperemia dos vasos das leptomeninges e depressão das regiões frontais e laterais do córtex telencefálico, com marcado achatamento das circunvoluções, hemorragia e áreas focalmente extensas amarelas e moles
10 (V-455-03)	Moderada hiperemia dos vasos das leptomeninges e áreas focalmente extensas de hemorragia nos lobos frontais do córtex telencefálico, com áreas amarelas e moles
11 (V-464-03)	Hiperemia dos vasos das leptomeninges
12 (V-488-03)	Não há registros
13 (Vn-158-04)	Moderada hiperemia dos vasos das leptomeninges
14 (Vn-166-04)	Moderada hiperemia dos vasos das leptomeninges
15 (Vn-258-04)	Acentuada hiperemia dos vasos das leptomeninges, com depressão dos lobos frontais do córtex telencefálico, achatamento das circunvoluções e hemorragia
16 (Vn-270-04)	Acentuada hiperemia dos vasos das leptomeninges, com depressão dos lobos frontais do córtex telencefálico, achatamento das circunvoluções e hemorragia. Essas áreas tinham consistência mole e na superfície de corte havia diminuição e escurecimento da substância cinzenta cortical, com petéquias multifocais na substância branca
17 (Vn-271-04)	Acentuada hiperemia dos vasos das leptomeninges, depressão das regiões frontais e laterais do córtex telencefálico, hemorragia submeníngea e marcado achatamento das circunvoluções; nas porções parietais do córtex telencefálico direito havia duas áreas deprimidas e hemorrágicas; na porção contralateral, havia uma área hemorrágica. Essas regiões apresentavam consistência mole. Na superfície de corte havia hemorragias na substância cinzenta
18 (V-119-04)	Moderada hiperemia dos vasos das leptomeninges, com tumefação, achatamento e hemorragia das circunvoluções nas regiões frontais e laterais do córtex telencefálico. Na superfície de corte havia diminuição e escurecimento da substância cinzenta cortical e petéquias multifocais na substância branca
19 (V-1029-04)	Sem alterações

Figura 4 – Mapa do Rio Grande do Sul mostrando a localização das oito propriedades onde ocorreram os casos de meningoencefalite por herpesvírus bovino-5 descritos neste estudo. 1, São Luiz Gonzaga; 2, Júlio de Castilhos; 3, Cacequi, 4; Manoel Viana; 5, Nova Palma; 6, Tupanciretã; 7, São Vicente do Sul; e 8, Formigueiro. O ponto vermelho corresponde ao município de Santa Maria.

Figura 5 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Sinais clínicos apresentados pelos 19 bovinos afetados em oito propriedades rurais do Rio Grande do Sul.

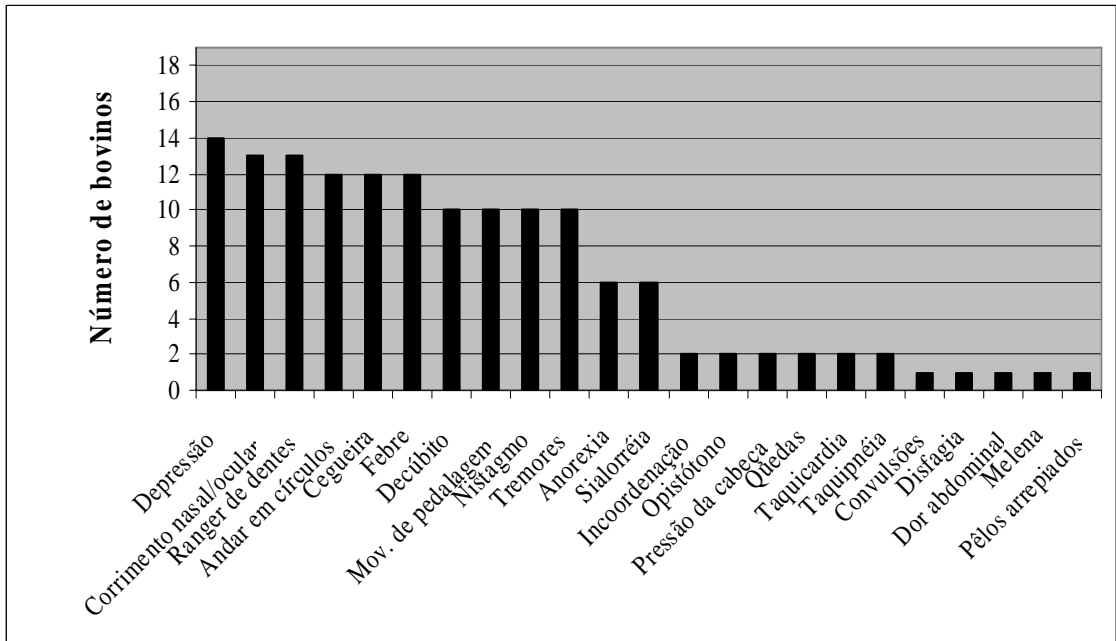
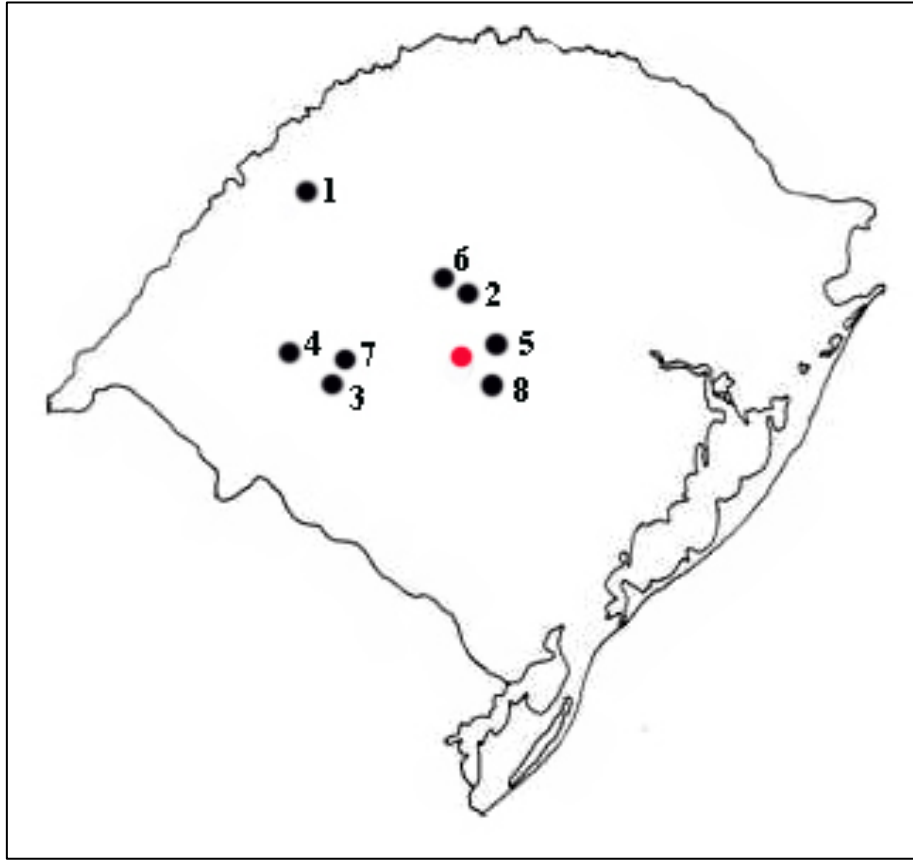


Figura 6 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Sinais clínicos. Corrimento nasal.

Figura 7 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Sinais clínicos. Emagrecimento e pêlos arrepiados.



Figura 8 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Sinais clínicos. Depressão. Esse é um sinal clínico característico da doença.

Figura 9 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Sinais clínicos. Dificuldade de locomoção. Alguns bovinos caíam e permaneciam em decúbito.

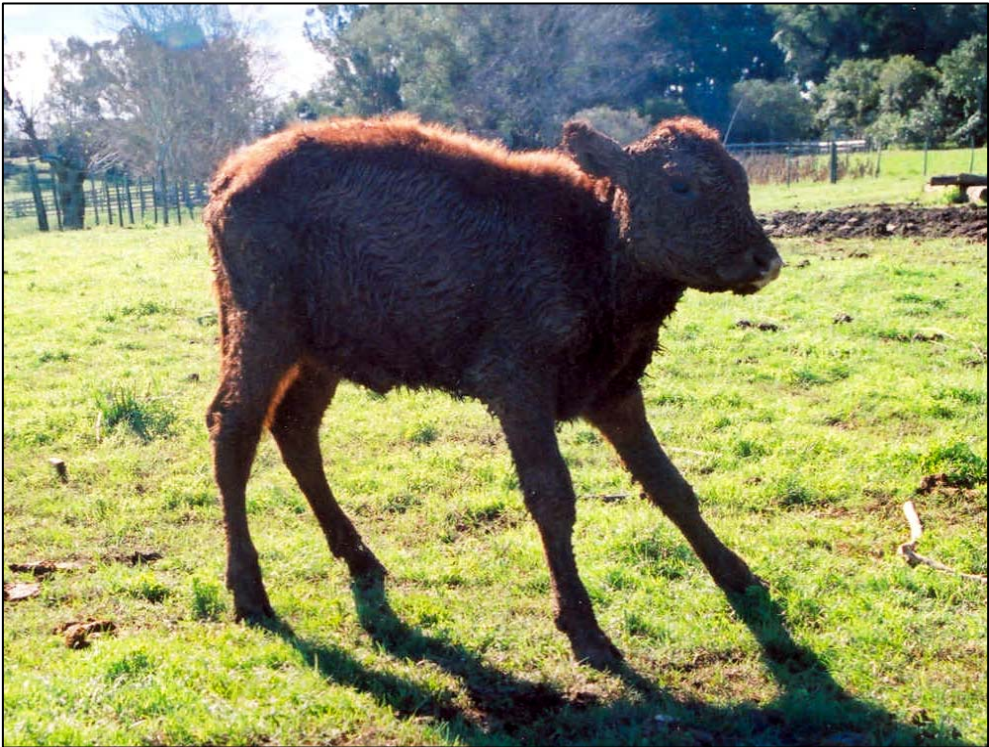


Figura 10 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Sinais clínicos. Opistótono.

Figura 11 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Sinais clínicos. Cegueira.

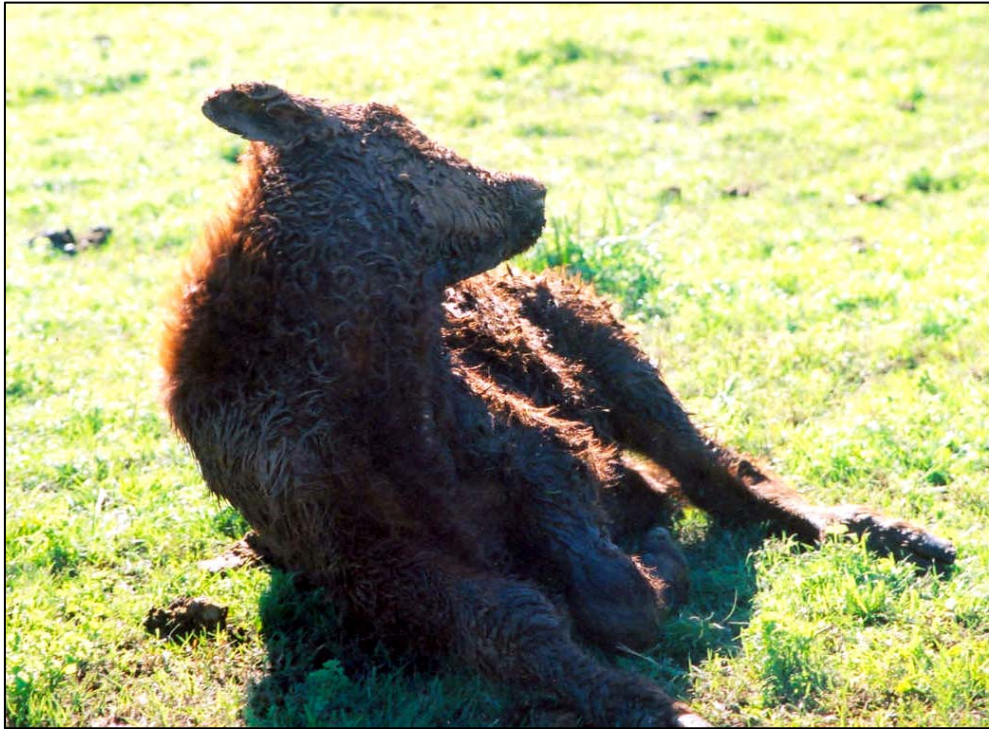


Figura 12 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Achados de necropsia. Hiperemia das leptomeninges.

Figura 13 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Achados de necropsia. Surto 4. A malacia inicia como áreas tumefeitas e marrom-amareladas.

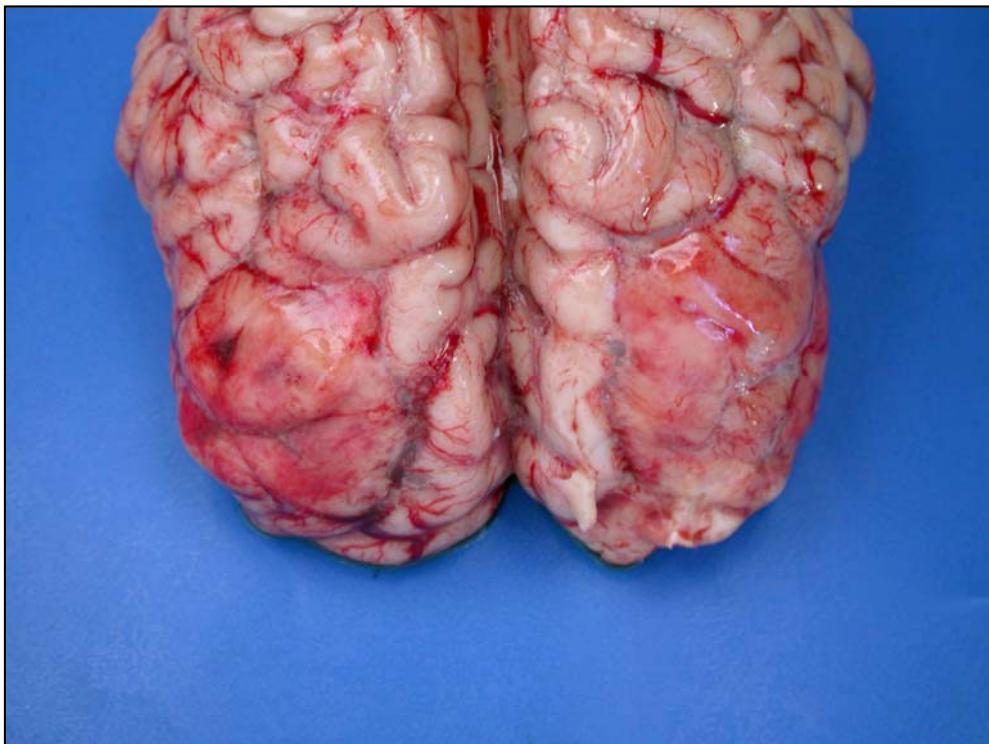


Figura 14 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Achados de necropsia. Malacia do córtex dos lobos frontais do telencéfalo. As áreas de malacia se tornam gelatinosas e acinzentadas com a progressão da doença.

Figura 15 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Achados de necropsia. Áreas de malacia hemorrágica no córtex telencefálico frontal e parietal.

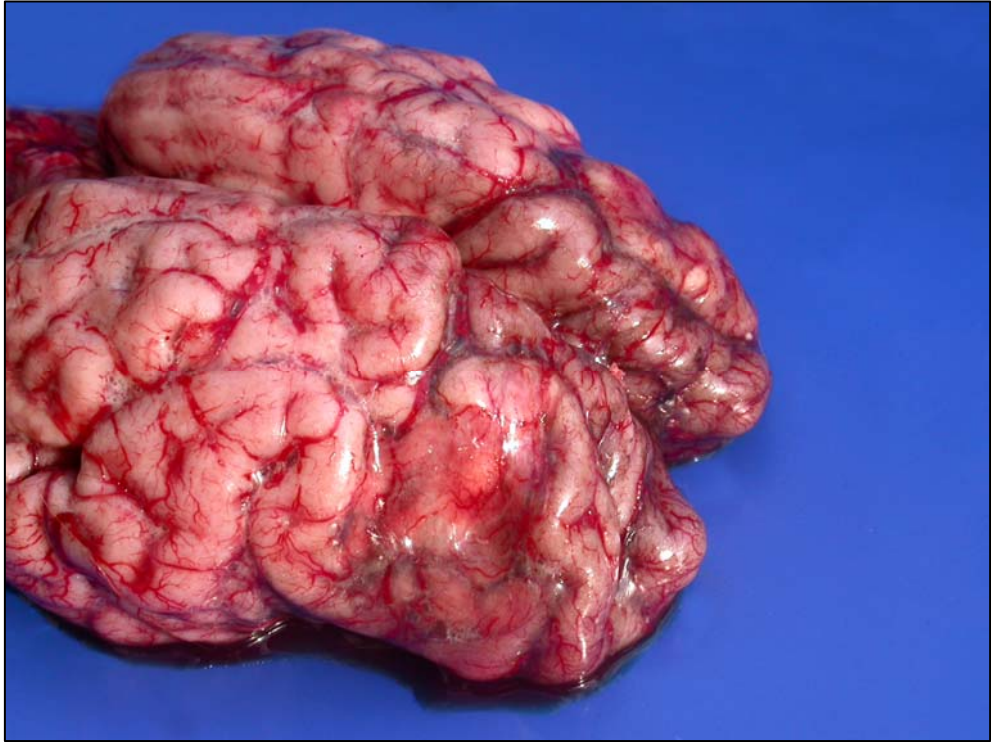


Figura 16 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Achados de necropsia. Em casos mais avançados, uma lesão residual é indicada pelo desaparecimento do córtex telencefálico, observado aqui pela depressão acentuada nos lobos frontais.

Figura 17 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Achados de necropsia. Surto 2. Cortes seriados do encéfalo evidenciando áreas de desaparecimento do córtex telencefálico e áreas gelatinosas na substância cinzenta dos núcleos basais e tálamo.

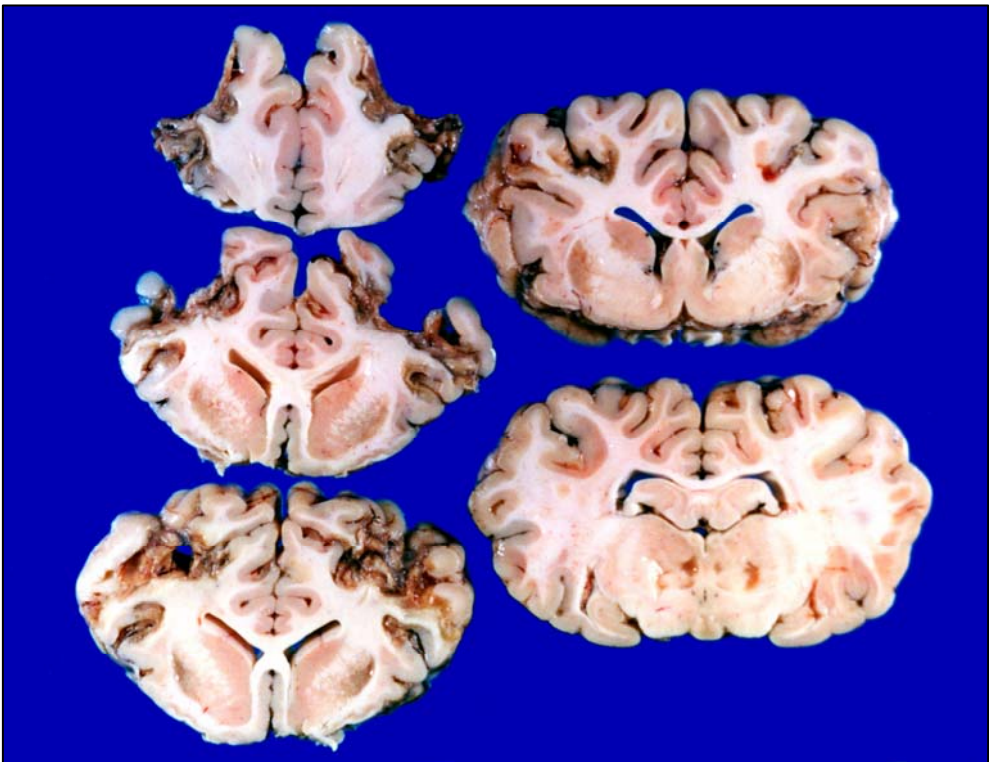
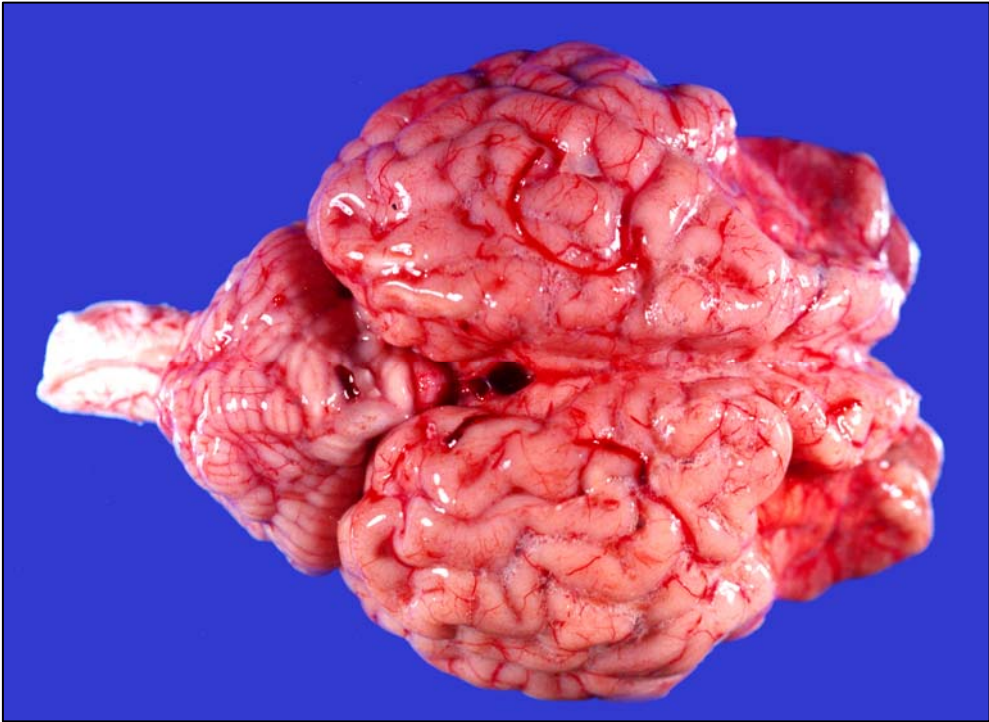


Figura 18 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Achados de necropsia. A superfície de corte evidencia áreas de desaparecimento do córtex telencefálico.

Figura 19 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Achados de necropsia. Áreas de aspecto gelatinoso (malacia mais recente) nos núcleos basais.

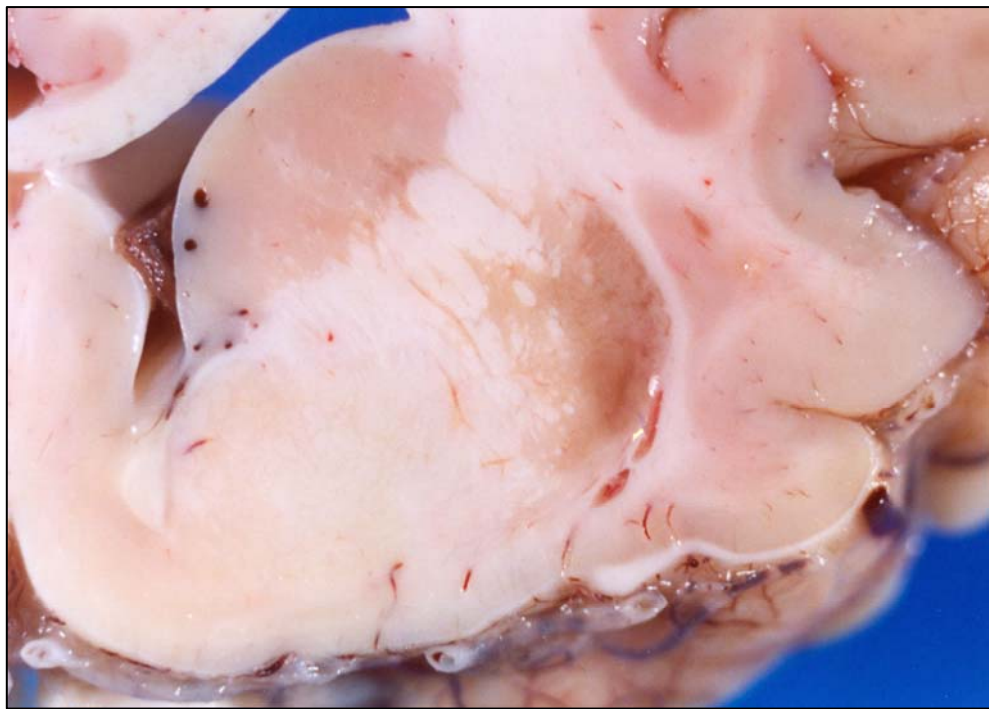
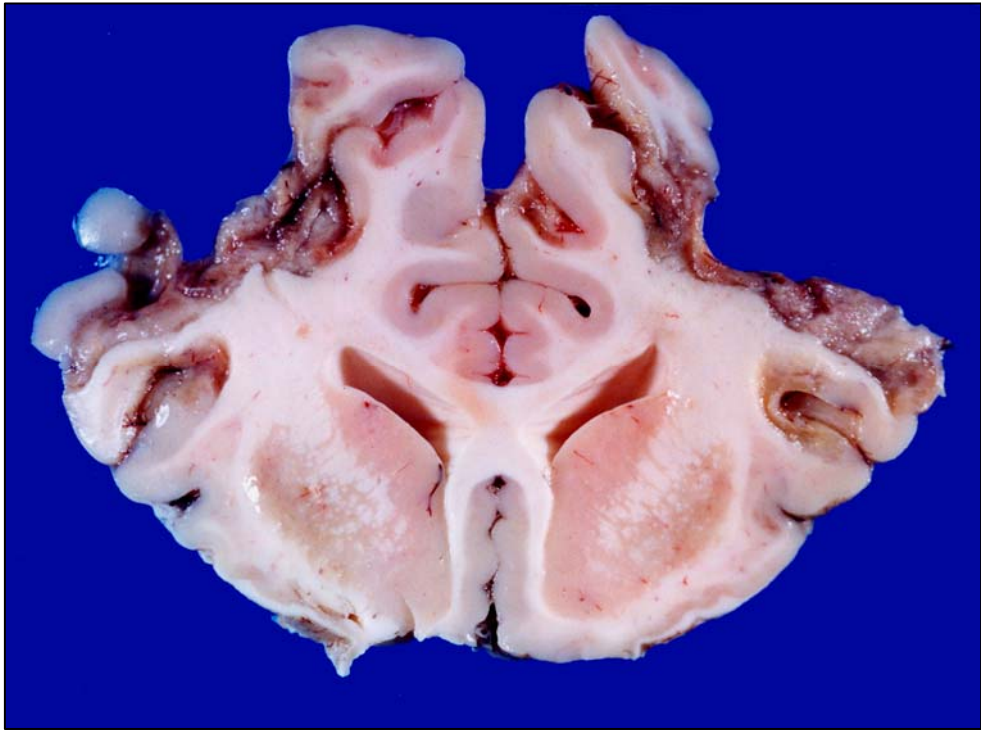


Figura 20 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Achados de necropsia. Áreas de aspecto gelatinoso (malacia mais recente) no tálamo.

Figura 21 – Meningoencefalite herpesvírus bovino-5. Histopatologia. Células inflamatórias preenchem os espaços perivasculares (espaços de Virchow-Robin) na neurópila.

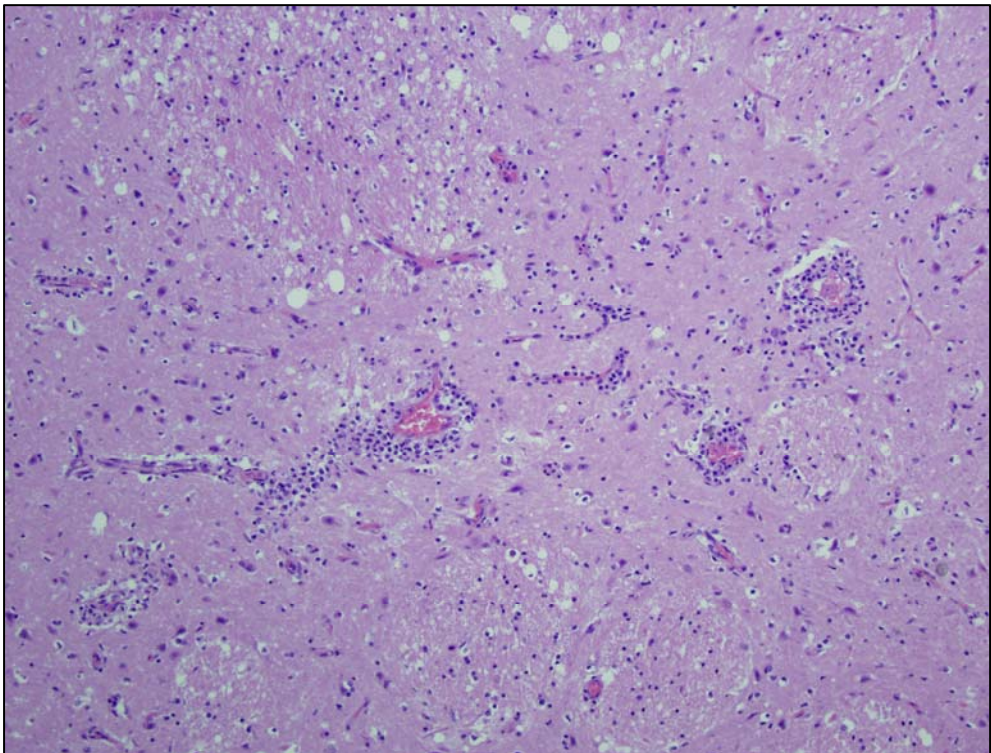
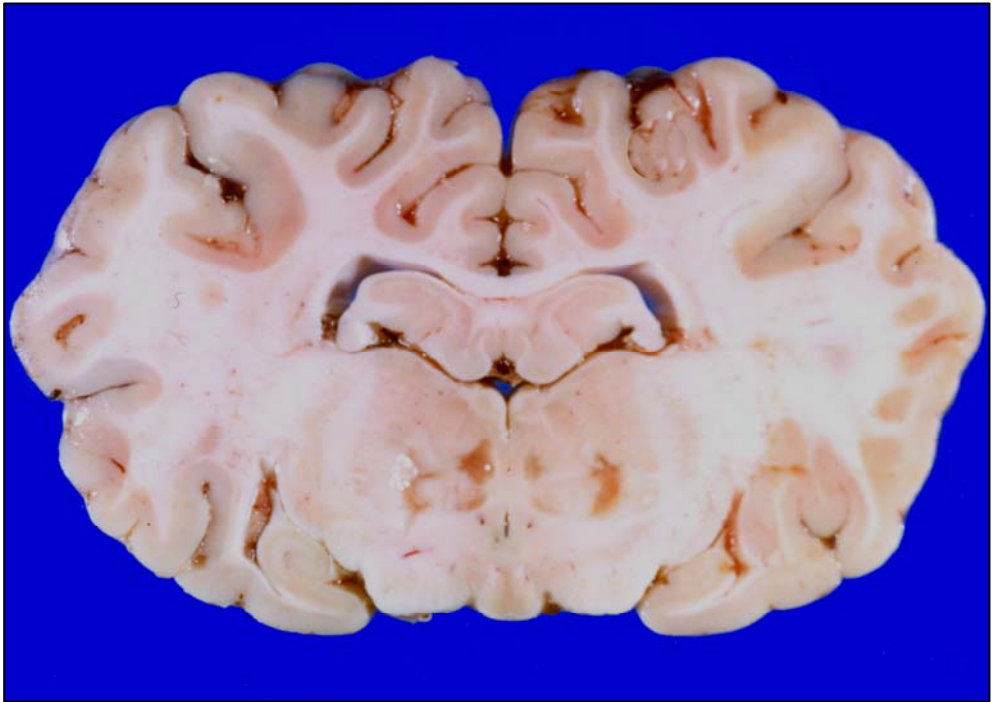


Figura 22 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Histopatologia. Células inflamatórias preenchem os espaços perivasculares (espaços de Virchow-Robin) das meninges.

Figura 23 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Histopatologia. Infiltrado inflamatório perivascular constituído por linfócitos, plasmócitos e alguns macrófagos.

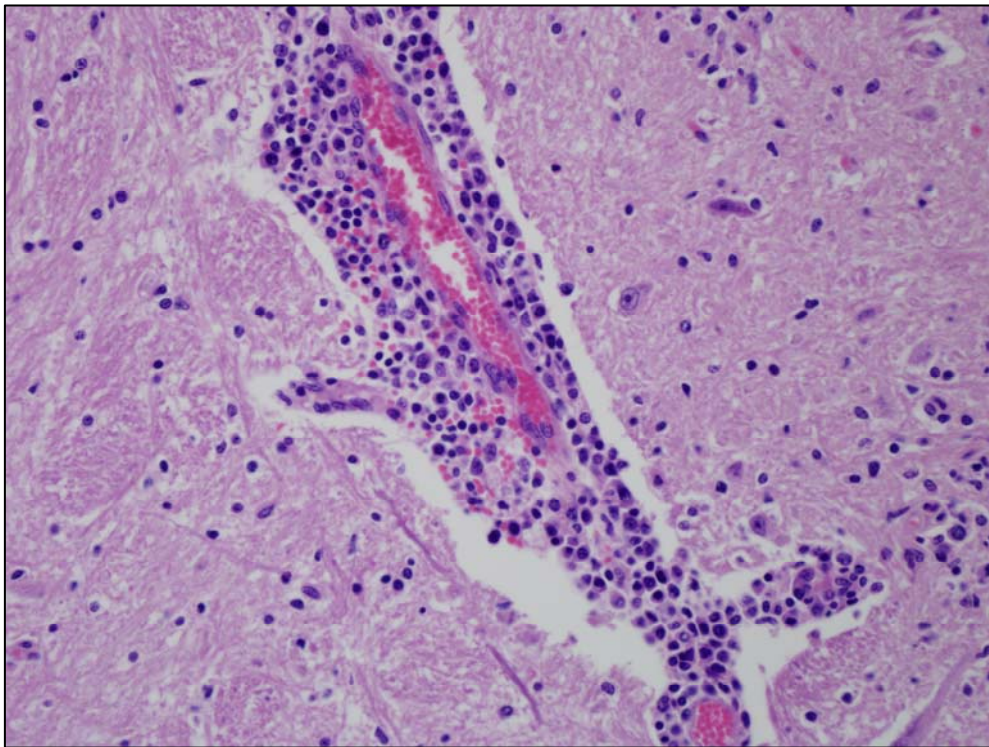
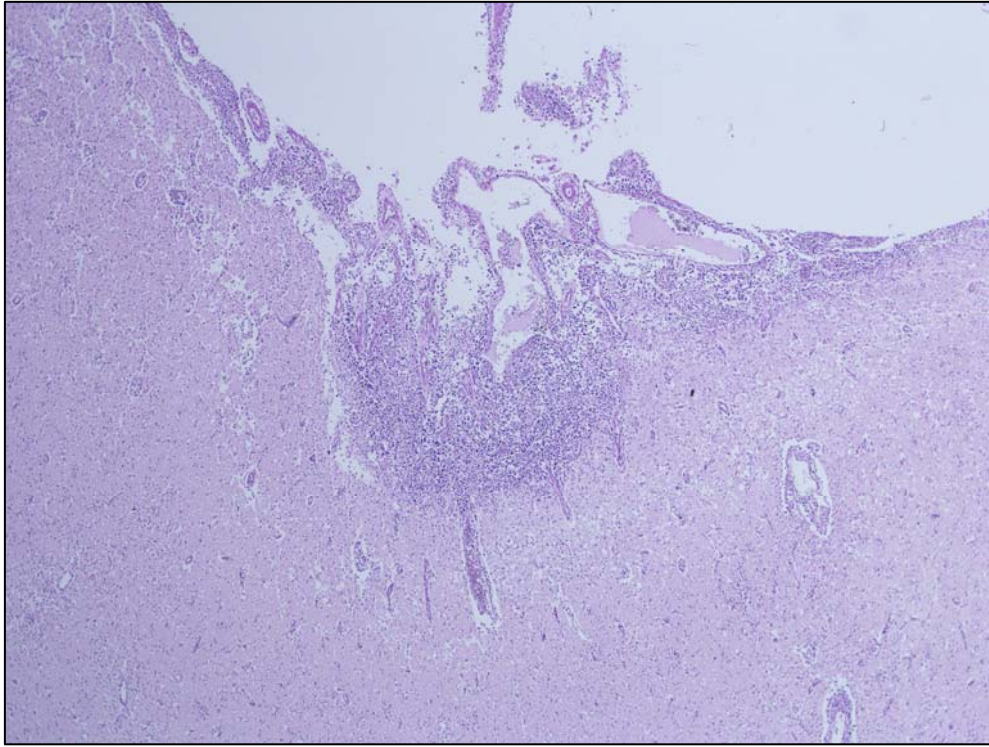


Figura 24 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Histopatologia. Tumefação das células endoteliais de vaso do encéfalo.

Figura 25 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Histopatologia. São observadas neutrófilos disseminados pela neurópila.

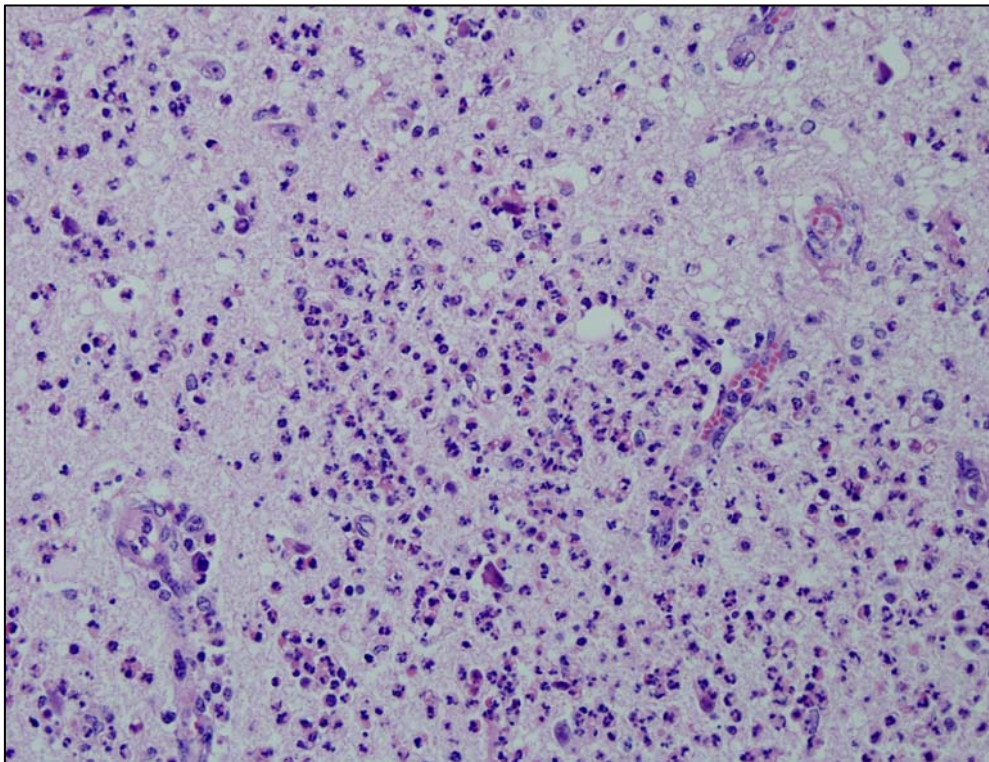
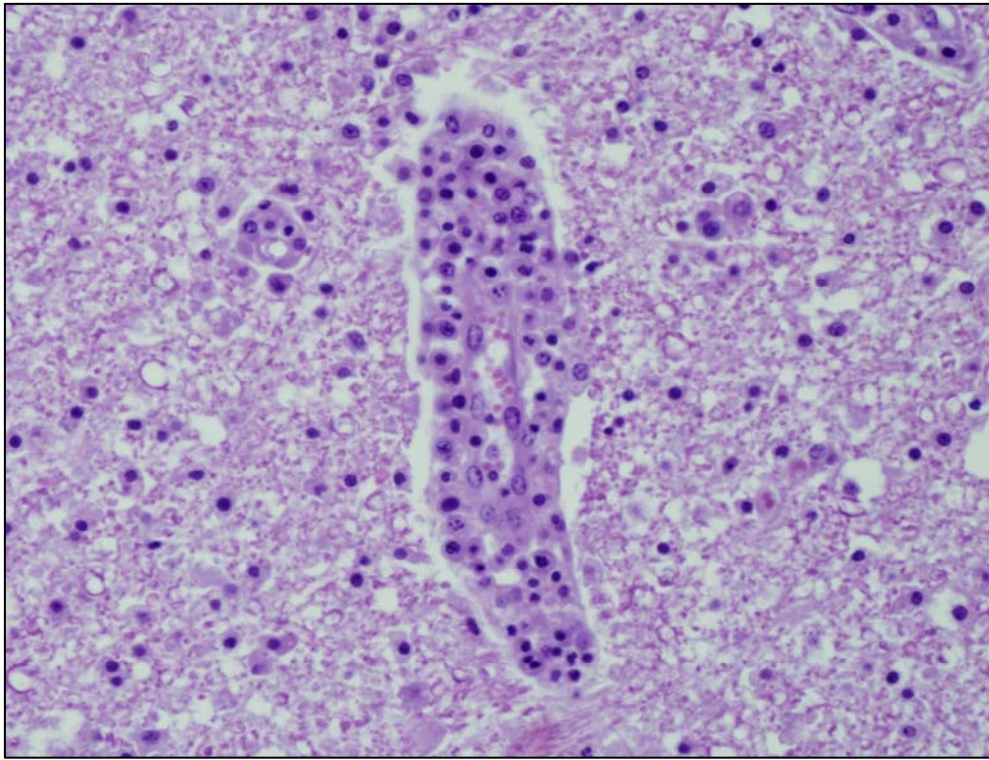


Figura 26 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Histopatologia. Neurônios vermelhos, com citoplasma encarquilhado e eosinofílico e núcleo picnótico.

Figura 27 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Histopatologia. Corpúsculos de inclusão basofílicos intranucleares em astrócitos.

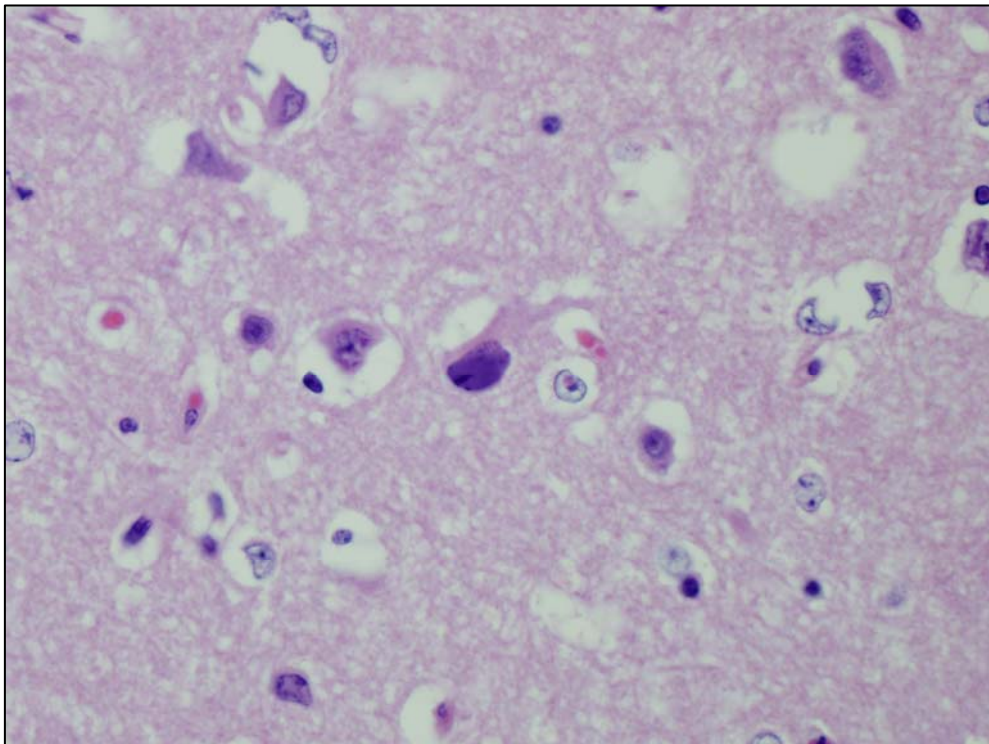
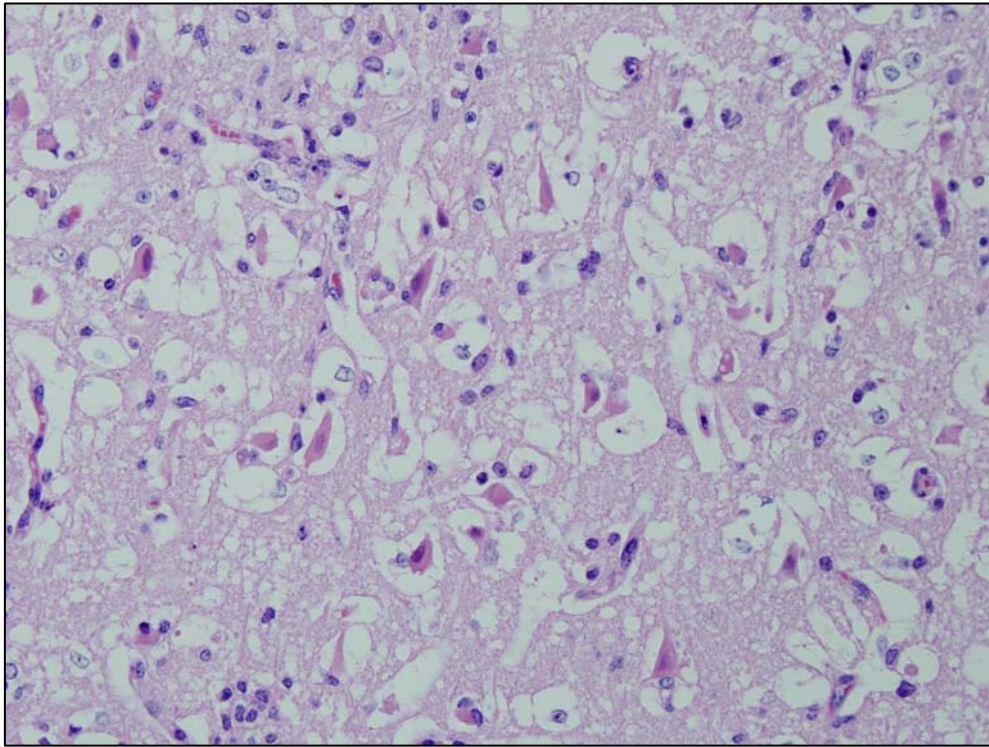


Figura 28 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Histopatologia. Córtex telencefálico apresentando aumento difuso na densidade de células gliais (gliose difusa) na neurópila.

Figura 29 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Histopatologia. São observados três focos de proliferação de células gliais (gliose focal) na neurópila.

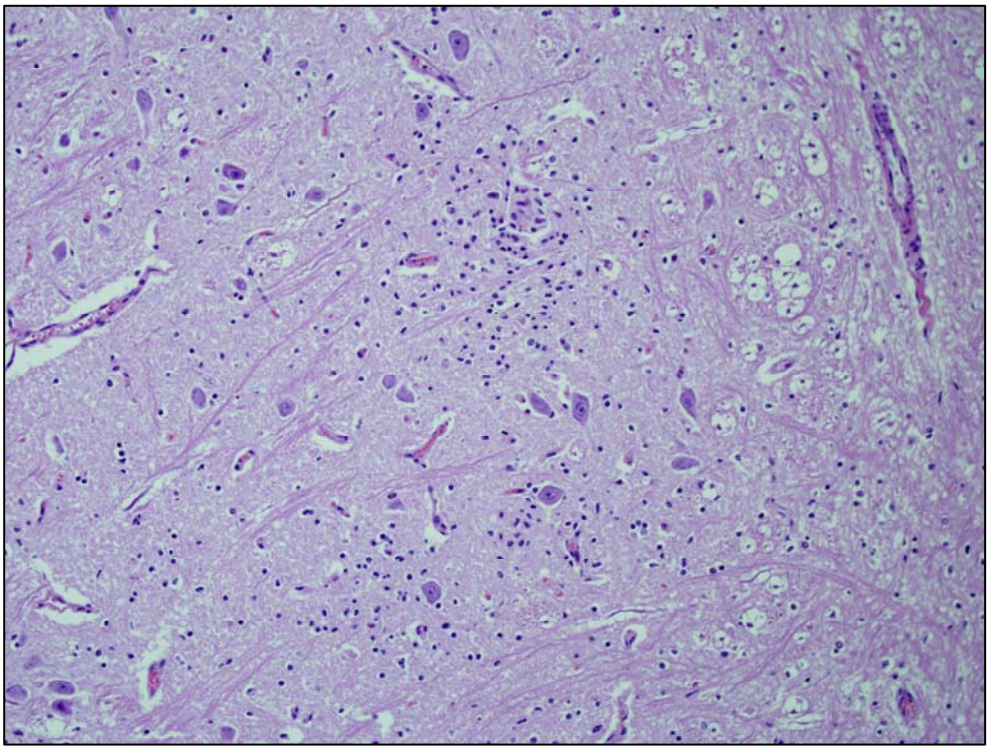
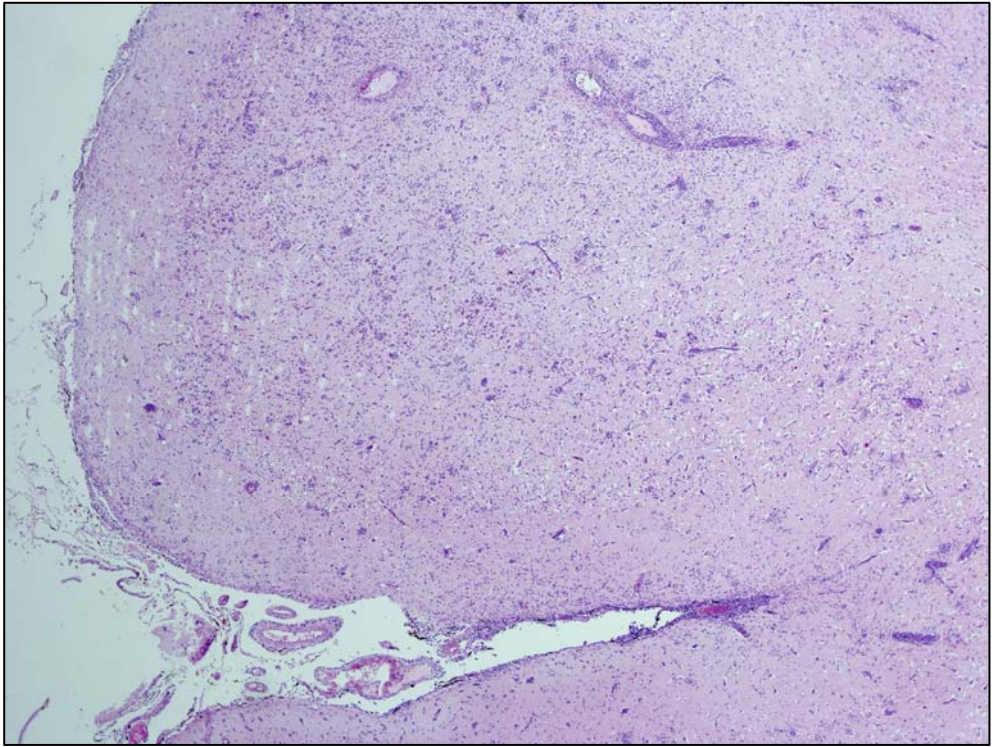


Figura 30 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Histopatologia. Proliferação de células da micróglia ao redor de um neurônio com citoplasma eosinofílico e núcleo picnótico (neuronofagia).

Figura 31 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Histopatologia. Malacia, caracterizada por necrose do componente neuroectodérmico com manutenção do componente vascular e acentuada infiltração por macrófagos volumosos, com citoplasma espumoso (células *gitter*).

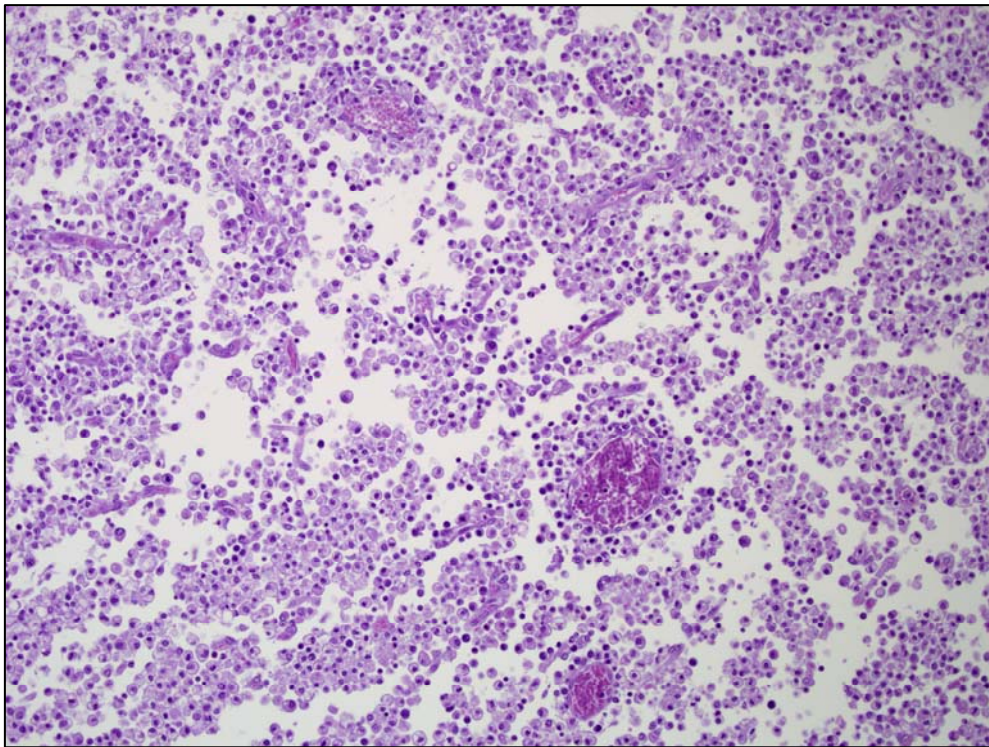
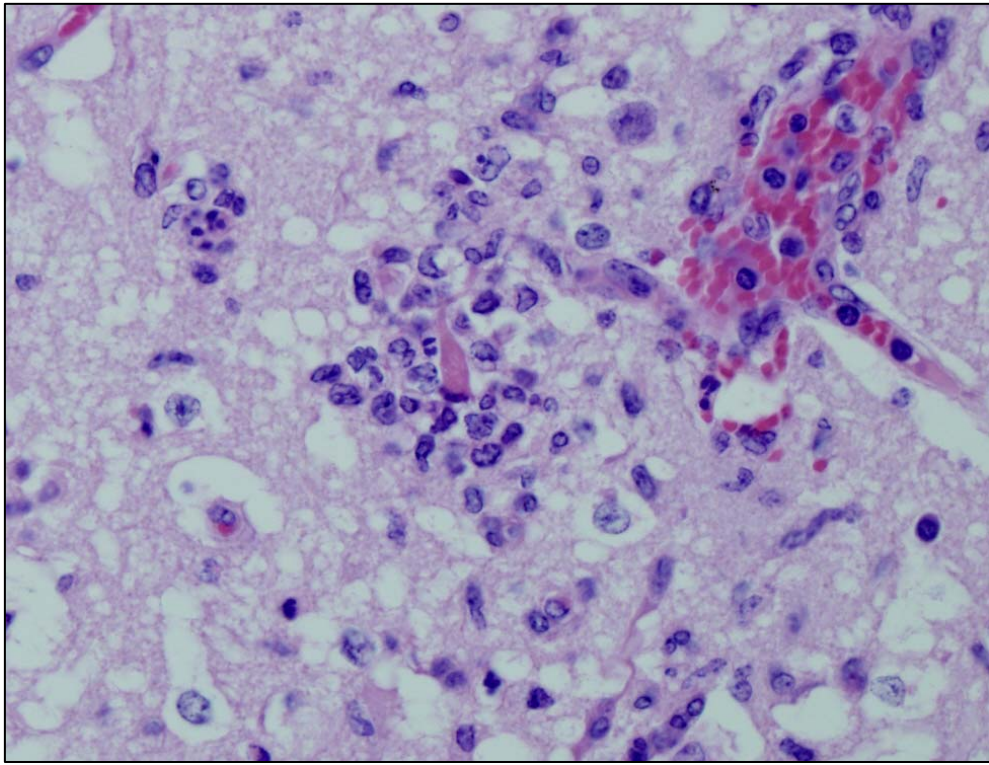


Figura 32 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Histopatologia. Lesão residual, caracterizada pelo desaparecimento do tecido cortical normal e permanência somente de poucas células *gitter* e vasos.

Figura 33 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Histopatologia. Edema da no encéfalo, caracterizado pela formação de vacúolos na neurópila.

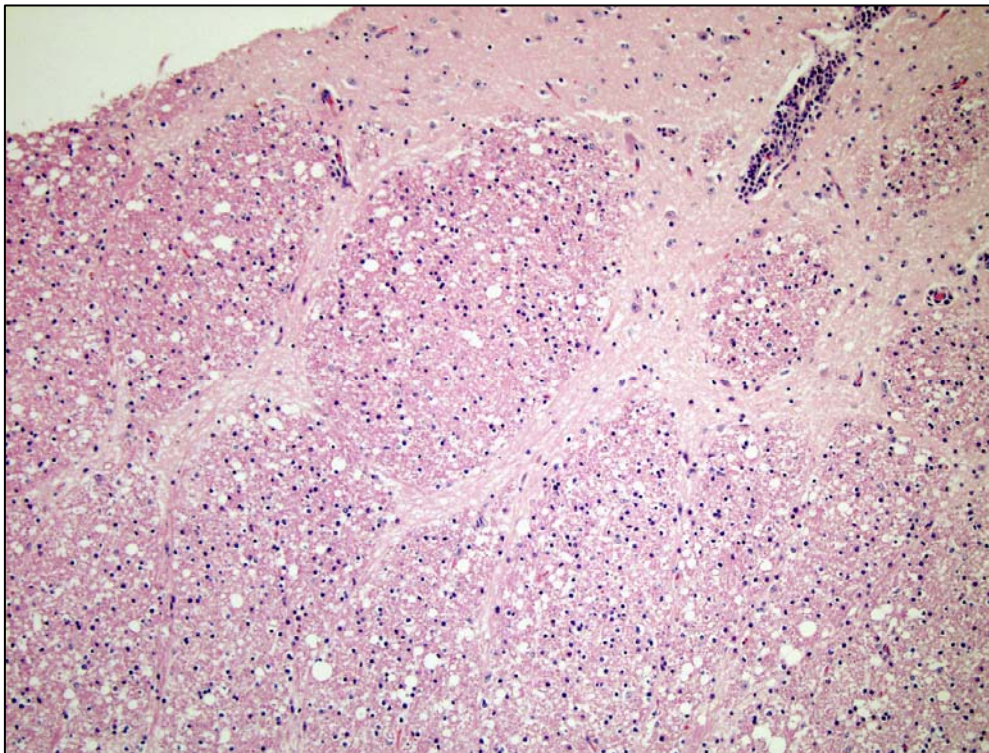
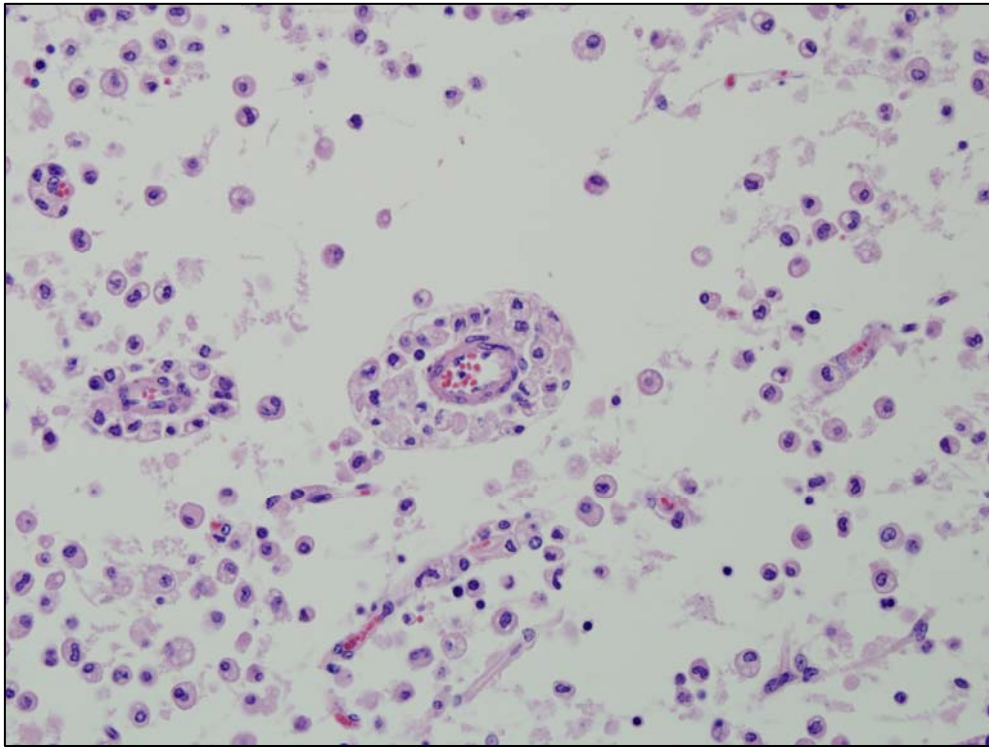


Figura 34 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Distribuição das lesões histopatológicas no sistema nervoso central de 19 bovinos afetados por meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Os pontos escuros correspondem às áreas de inflamação e degeneração. A, bulbo; B, ponte; C, cerebelo; D, mesencéfalo; E, córtex occipital; F, córtex parietal, hipocampo e tálamo; e G, córtex occipital e núcleos basais.

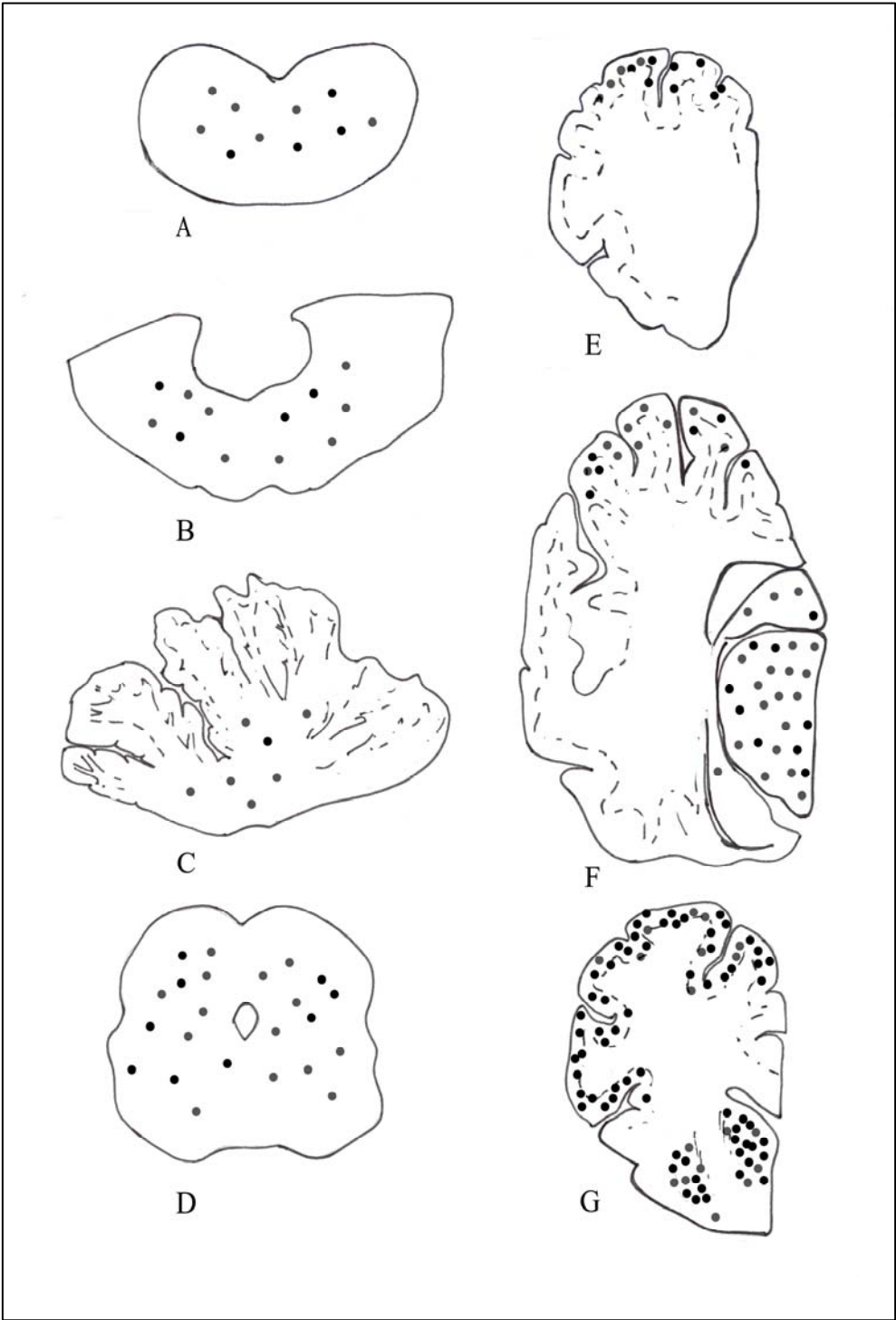
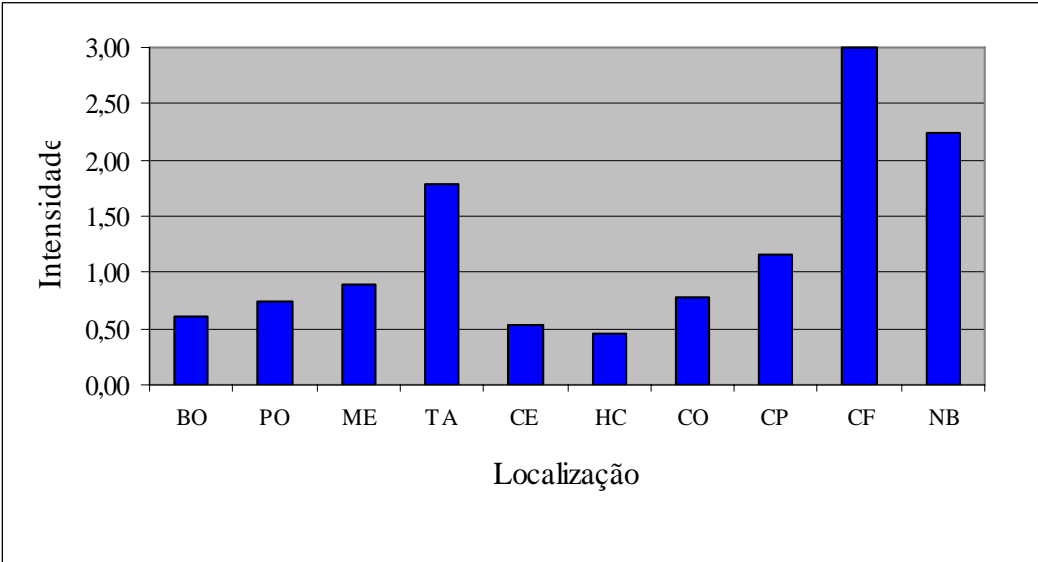
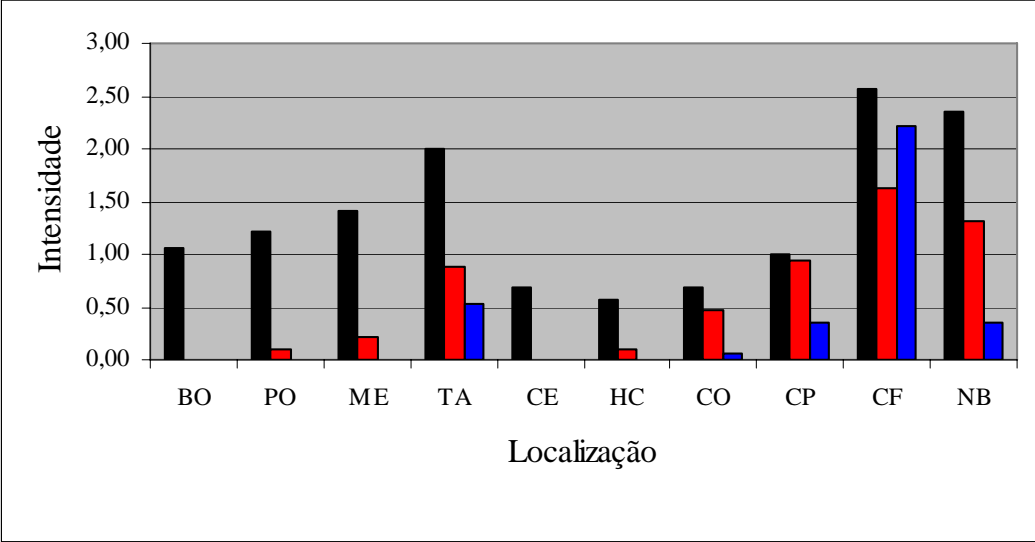


Figura 35 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Localização e intensidade das lesões histológicas (inflamação, colunas pretas; neurônio vermelho, colunas vermelhas; e malacia, colunas azuis) no encéfalo de 19 bovinos afetados. BO, bulbo; PO, ponte; ME, mesencéfalo; TA, tálamo; CE, cerebelo; HC, hipocampo; CO, córtex occipital; CP, córtex parietal; CP, córtex frontal; e NB, núcleos basais.

Figura 36 – Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. Localização e intensidade das lesões histopatológicas (inflamação, gliose, tumefação de núcleos das células endoteliais, meningite, neurônio vermelho, neuronofagia, malacia, hemorragia e lesão residual) no encéfalo de 19 bovinos afetados. BO, bulbo; PO, ponte; ME, mesencéfalo; TA, tálamo; CE, cerebelo; HC, hipocampo; CO, córtex occipital; CP, córtex parietal; CP, córtex frontal; NB, núcleos basais.



5 DISCUSSÃO

O diagnóstico de meningoencefalite por BoHV-5 foi realizado a partir dos dados epidemiológicos, sinais clínicos, achados de necropsia e histopatológicos característicos e confirmação pela detecção viral em cultivo celular, imunofluorescência (IFA) ou reação em cadeia da polimerase (PCR). Em três surtos (P1, P3 e P7), perfazendo 14 bovinos afetados, a confirmação do diagnóstico foi realizada por inoculação em cultivo celular, IFA e PCR. Embora a PCR seja, dentre essas técnicas, o único método que confirme BoHV-5, o cultivo celular e a IFA permitem que o diagnóstico presuntivo de infecção por BoHV-5 seja determinado com base na epidemiologia e nas lesões histopatológicas, já que são raros os casos de meningoencefalite por BoHV-1 (Roels et al., 2000; Penny et al., 2002). Em quatro ocasiões não foi enviado material para exames virológicos e em um surto a inoculação em cultivo celular resultou negativa. Nesses casos o diagnóstico de meningoencefalite por herpesvírus foi feito com base na epidemiologia, nos sinais clínicos e, principalmente, na histopatologia, que foram idênticos aos dos outros surtos deste estudo.

Os casos ocorreram em principalmente na região Central do Estado e, como já havia sido relatado (Elias et al., 2004), não houve preferência por raça ou sexo nos bovinos afetados. Surtos descritos nas regiões Sudeste e Centro-Oeste mencionam um grande número de bovinos nelore afetados, mas isso se deve à prevalência dessa raça zebuína nessas regiões do país (Salvador et al., 1998; Colodel et al., 2002). Da mesma forma, não foi observada grande concentração de casos em qualquer época do ano. Em seis propriedades (P2 e P4-P8) era utilizado manejo de criação extensivo, com os bezerros dispostos em piquetes de campo nativo ou cultivado. Entretanto, nas Propriedades P2, P6 e P8 os bovinos eram aglomerados em algum momento para receber alimentação no cocho ou aleitamento duas vezes ao dia. Adicionalmente, na propriedade P1 os bovinos estavam submetidos a um sistema de semi-confinamento (pastejo rotativo) e na propriedade P3 a um sistema de confinamento (fornecimento de pasto cortado e concentrado no cocho). O contato entre bovinos afetados e suscetíveis é um fator importante em favor da disseminação do vírus em um rebanho (Engels & Ackermann, 1996). O agente é transmitido por meio de aerossóis, por contato íntimo, pela água ou por alimento contaminado. Portas de entrada potenciais para o vírus incluem cavidade nasal, orofaringe e mucosa ocular, e a invasão ocorre pelas

terminações nervosas por onde o vírus alcança o sistema nervoso central (SNC) ou gânglios sensoriais, onde pode assumir latência. Circunstâncias de aglomerações semelhantes são encontradas em outras descrições de surtos da enfermidade (Barenfus et al., 1964; Bartha et al., 1969), no entanto, surtos de meningoencefalite por BoHV-5 podem afetar bovinos submetidos a sistemas extensivos ou semi-extensivos de criação (George, 1991; Salvador et al., 1998; Colodel et al., 2002), como ocorreu nas Propriedades P1, P4, P5 e P7.

A relação entre surtos meningoencefalite por BoHV-5 e estresse é bem conhecida e foi observada na maioria dos relatos dessa enfermidade (Engels & Ackermann, 1996; Elias et al., 2004). Nas Propriedades P2-P7 deste estudo os bovinos haviam sido desmamados em um período de aproximadamente 20-120 dias antes do início da doença. Outros fatores estressantes também foram observados nos rebanhos afetados e incluíam separação dos bovinos em lotes (P3 e P4) e separação dos bezerros das vacas adultas durante determinados períodos do dia (P8). Na propriedade P1 a enfermidade não pôde ser associada a qualquer fator de estresse. Surtos de meningoencefalite por BoHV-5 são observados principalmente em rebanhos de bezerros recém-desmamados e o desmame é um fator de risco importante para o desenvolvimento da doença (Gardiner et al., 1964; George, 1991; Elias et al., 2004). Transporte, alojamento dos bovinos em currais, introdução de bezerros em novas propriedades, castração, vacinação, assinalação, dosificação e mudanças na alimentação são outras situações associadas a surtos de meningoencefalite por BoHV-5 (Johnston et al., 1962; Gardiner et al., 1963; Barenfus et al., 1964; Bartha et al., 1969; Elias et al., 2004).

Nas oito propriedades onde ocorreram os casos de meningoencefalite por BoHV-5 acompanhados neste estudo, envolvendo um total de 1.359 bovinos sob risco, 50 bovinos morreram ou foram eutanasiados quando moribundos e 19 foram necropsiados. Quatro bovinos se recuperaram após tratamento clínico. Os surtos apresentaram índices de morbidade e mortalidade geral de 3,97% e 3,67%, respectivamente. Esses índices variaram de 0,4%-20%; o coeficiente de letalidade geral foi de 92,59%. Esses números são semelhantes aos descritos em diversos relatos da enfermidade (Johnston et al., 1962; Barenfus et al., 1963; Gardiner et al., 1964; Bartha et al., 1969; Carrillo et al., 1983a; Salvador et al., 1998; Colodel et al., 2002; Elias et al., 2004). Esses autores relatam índices de morbidade e mortalidade de 0,05%-50%; a letalidade geralmente foi de 100%. Casos onde há recuperação de bovinos afetados pela

meningoencefalite por BoHV-5 também foram descritos. Em dois surtos descritos na Austrália houve recuperação de bezerros afetados pela doença. No primeiro, um bezerro afetado se recuperou após outros 50 terem morrido (Johnston et al., 1962); em outro surto, num total de 15 bezerros doentes, dois bezerros apresentaram recuperação clínica (Gardiner et al., 1964). No Brasil há também relatos de recuperação de animais afetados pela meningoencefalite por BoHV-5 (Salvador et al., 1998; Elias et al., 2004). No entanto, é importante mencionar que os índices de recuperação são muito baixos e isso pôde ser observado nos surtos acompanhados neste estudo.

A idade dos bovinos afetados nos surtos de meningoencefalite por BoHV-5 neste estudo variou entre 1-18 meses. A grande maioria dos casos de meningoencefalite por BoHV-5 é relatada em bovinos jovens (Johnston et al., 1962; Gardiner et al., 1964; Barenfus et al., 1963; Bartha et al., 1969; Carrillo et al., 1983a; Salvador et al., 1998; Colodel et al., 2002; Elias et al., 2004), apesar de serem relatados casos ocasionais da enfermidade em bovinos adultos (Beck, 1975; Salvador et al., 1998; Colodel et al., 2002). Desmame de bezerros era praticado em 75% das propriedades onde ocorreram os casos de meningoencefalite por BoHV-5 neste estudo, porém em nenhuma ocasião foi observada uma possível falha na transferência passiva de imunidade, pois os bezerros eram afastados da mãe após um mês de idade, tempo suficiente para a ingestão do colostro (Radostits et al., 2002). A possibilidade de proteção cruzada após vacinação ou infecção com BoHV-1 seguida de desafio com BoHV-5 foi sugerida (Cascio et al., 1999), entretanto, nestes casos não há informações em relação à vacinação das vacas. Desse modo não foi possível saber se os bezerros adquiriram ou não imunidade passiva contra a enfermidade.

Outras circunstâncias que podem estar envolvidas na alta prevalência da enfermidade em bovinos jovens é a concentração de grande número de animais sujeitos a um mesmo manejo (George, 1991). Neste estudo pôde ser observado que após o desmame os bovinos eram colocados em piquetes e seguidamente eram aglomerados em cochos para alimentação suplementar, aumentando o contato direto entre os indivíduos do rebanho. Esses são fatores que favorecem a disseminação do vírus em uma população (Engels & Ackermann, 1996).

Introdução de animais em um rebanho aumenta o risco de inserção de portadores na propriedade (George, 1991). Bovinos são hospedeiros naturais de BoHV-5, mas outras espécies de ruminantes domésticos e selvagens podem atuar na epidemiologia da enfermidade, pois foi demonstrado que ovinos podem desenvolver sinais semelhantes e

sorologia positiva (Silva et al., 1998). Em nenhum dos surtos relatados neste estudo foi constatada a presença de ovinos junto com o rebanho bovino, afastando a possibilidade de que essa espécie possa ter atuado na transmissão da enfermidade nos locais visitados.

Os sinais clínicos observados nos casos descritos são semelhantes aos relatados em vários surtos da enfermidade no Brasil e no exterior (Johnston et al., 1962; Barenfus et al., 1963; Gardiner et al., 1964; Bartha et al., 1969; Carrillo et al., 1983a; Salvador et al., 1998; Colodel et al., 2002; Elias et al., 2004). Os sinais mais precoces relatados pelos clínicos foram depressão e secreção nasal ou ocular. Foi demonstrado que bovinos infectados por herpesvírus desenvolvem rinite e conjuntivite como parte do quadro clínico (Bagust, 1972; Belknap et al., 1994). Depressão é um sinal clínico relacionado a alterações localizadas principalmente no telencéfalo e tálamo (Riet-Correa et al., 2002), locais em que as lesões foram freqüentes nos bovinos deste estudo. Outros sinais relacionados a lesões nas mesmas áreas do SNC e que foram observados nos bovinos deste estudo são andar compulsivo ou em círculos, pressão da cabeça contra objetos e convulsões (contrações musculares involuntárias). Opistótono está relacionado com edema cerebral e cerebelar, mas foi observado em poucos casos; esse sinal clínico pode não ter sido relatado pelos clínicos, já que na maioria dos casos havia edema da neurópila. Nistagmo, sialorréia e disfagia são alterações relacionadas à disfunção de nervos cranianos (Riet-Correa et al., 2002) e provavelmente estão associadas a lesões nos núcleos desses nervos, localizados no tronco encefálico. Da mesma forma, incoordenação é relacionada a lesões no sistema vestibular, que proporciona equilíbrio e orientação ao animal. Essa falta de coordenação provavelmente foi seguida de quedas e decúbito permanente, observadas nos bovinos afetados. A visão está relacionada ao córtex telencefálico (Riet-Correa et al., 2002) e a cegueira observada nos bezerros deste estudo pode estar relacionada ao edema nessa região e às lesões nos centros visuais do mesencéfalo, localizados nos colículos rostrais e pré-teto (Jenkins, 1972). Anorexia, taquicardia, taquipnéia, pêlos arrepiados, dor abdominal e melena foram sinais interpretados como inespecíficos, pois são comuns a várias doenças.

Lesões macroscópicas foram observadas em 14 casos e consistiam de variados graus de hiperemia dos vasos das leptomeninges, tumefação e achatamento das circunvoluções nas porções rostrais do córtex telencefálico, com amolecimento, amarelamento e hemorragia. Em quatro casos não foram observadas lesões macroscópicas e em um caso não havia registros referentes aos achados de necropsia. Esses achados são freqüentemente descritos em casos de meningoencefalite por BoHV-

5 (Beck, 1975; Gough & James, 1975; Dias et al., 1982; Carrillo et al., 1983a; Carrillo et al., 1983b; Salvador et al., 1998; Colodel et al., 2002; Elias et al., 2004). Não houve relação entre a evolução clínica da enfermidade e as lesões macroscópicas nos encéfalos, visto que alguns bovinos com evolução clínica curta desenvolveram lesões mais graves, enquanto outros, com evolução de até 10 dias, nem sequer apresentaram alterações macroscópicas. Essa característica da enfermidade já foi relatada (Elias et al., 2004). Livros texto de neuropatologia veterinária relatam a constante ausência de lesões macroscópicas e de malacia e nem sequer mencionam alterações histológicas de necrose neuronal (Summers et al., 1995). Ao julgar pela literatura e pelos casos acompanhados neste trabalho, essa informação é totalmente equivocada, pois apesar de alguns bovinos não apresentarem alterações macroscópicas, (como ocorreu em quatro casos deste trabalho) é evidente que ao se acompanhar um número razoável de casos da doença, tais lesões tornam-se comuns e características do quadro de necropsia.

Meningoencefalite não-supurativa, com manguitos perivasculares compostos de células mononucleares, foram achados consistentes e semelhantes aos descritos por vários autores em casos de meningoencefalite por BoHV-5 (Johnston et al., 1962; Barenfus et al., 1963; Gardiner et al., 1964; Bartha et al., 1969; Carrillo et al., 1983a, b; Salvador et al., 1998; Colodel et al., 2002; Elias et al., 2004). Essas lesões tiveram localização preferencial nas porções rostrais do córtex telencefálico, no tálamo e nos núcleos basais. Essa localização fortalece a hipótese de que a via olfatória é a principal rota de invasão de BoHV-5 no SNC (Beltrão et al., 2000; Diel et al., 2005). A partir da replicação primária na cavidade nasal, mucosa ocular ou orofaringe, o vírus chega ao SNC por transporte intra-axonal por fibras do bulbo olfatório, chegando às porções rostrais do telencéfalo (Beltrão et al., 1998). O vírus também segue em direção a gânglios sensoriais, onde pode estabelecer latência (Engels & Ackermann, 1996).

Foram observados corpúsculos de inclusão basofílicos intranucleares em neurônios e astrócitos em 21,05% dos casos examinados. Diversos relatos descrevem a presença de corpúsculos de inclusão característicos de herpesvírus em 100% dos casos (Elias et al., 2004); outros relatam 85,7% dos casos com corpúsculos (Salvador et al., 1998) ou a rara ocorrência desse achado (George, 1991); por fim, alguns trabalhos descrevem a ausência de corpúsculos na meningoencefalite por herpesvírus (Barenfus et al., 1963; Dias et al., 1982). Frequentemente os corpúsculos são mais numerosos em áreas de malacia (Elias et al., 2004) ou de inflamação (Colodel et al., 2002). Nos bovinos examinados, o achado de corpúsculos de inclusão esteve relacionado sempre a

áreas de malacia e foram observados numa pequena porcentagem. Alguns autores relatam que a presença de corpúsculos de inclusão é mais freqüente em materiais bem conservados (Summers et al., 1995). É possível que a má conservação tenha sido responsável pelo baixo número de casos com inclusões constatados neste estudo.

Os achados histopatológicos relacionados à malacia foram semelhantes aos descritos em relatos da enfermidade no Canadá, Uruguai, Argentina e Brasil, nos quais essa alteração é apontada como um achado freqüente (Beck, 1975; Gough & James, 1975; Dias et al., 1982; Carrillo et al., 1983a; Carrillo et al., 1983b; Salvador et al., 1998; Colodel et al., 2002; Elias et al., 2004). Apesar de a descrição histopatológica não especificar a presença de malacia, são descritas áreas de amolecimento no córtex telencefálico também em casos de meningoencefalite por herpesvírus na Austrália (Johnston et al., 1962). Sob esse aspecto há uma diferença entre os casos descritos no Brasil, Uruguai e Argentina com os casos descritos na Austrália e em outros países da Europa e América do Norte (Barenfus et al., 1963; Gardiner et al., 1964; Bartha et al., 1969; McKercker et al., 1970; Bagust, 1972; Bagust & Clark, 1972; Reed et al., 1973; Watt et al., 1981), nos quais não é descrita a presença dessa alteração. Da mesma forma que as lesões macroscópicas, o grau de inflamação ou necrose nos encéfalos examinados não teve relação com a evolução clínica. Como já foi mencionado, todos os bovinos desenvolveram algum grau de meningoencefalite, porém, alguns indivíduos com evolução clínica longa não apresentaram malacia, enquanto outros, com evolução curta, desenvolveram variados graus de necrose no encéfalo.

É aceito que estágios bem desenvolvidos de malacia ocorram por volta de duas semanas ou mais após o insulto primário (Innes & Saunders, 1962; Storts, 1998). No entanto, malacia tem sido descrita após dois a três dias de evolução clínica na infecção por BoHV-5 (Salvador et al., 1998; Elias et al., 2004) e tem sido relacionada, por alguns autores, com o período de evolução da doença (Salvador et al., 1998), demonstrando que essa alteração pode se desenvolver em menor período de tempo. Essa característica foi observada neste estudo e já foi descrita por outros autores em relação à malacia em outras espécies (Oliveira et al., 2005).

Malacia foi observada no córtex telencefálico frontal (14/19), tálamo (5/19), córtex telencefálico parietal (3/19), núcleos basais (2/19) e córtex telencefálico occipital (1/19) e provavelmente foi causada por alterações circulatórias secundárias ao edema, que esteve presente em todos os casos examinados. Achados relacionados à malacia diferem dos relatados por outros autores, que descrevem essa lesão em todos os

encéfalos examinados (Salvador et al., 1998; Colodel et al., 2002; Elias et al., 2004), entretanto são semelhantes em relação à localização neuroanatômica. A falta de relação entre o desenvolvimento de malacia e a evolução clínica e a ausência dessa alteração em alguns casos deste estudo, associados ao fato de existirem diferenças em vários surtos quanto à presença ou não de malacia parece sugerir uma provável diferença de neurovirulência entre as amostras virais presentes em cada surto ou diferenças na suscetibilidade individual nos bovinos afetados. Essas variações entre amostras de BoHV-5 são conhecidas (Beltrão et al., 2000; Caron et al., 2002) e podem explicar as diferenças relatadas nos casos da doença. Outra possibilidade são as diferenças nos critérios empregados pelos diferentes autores para a classificação de malacia.

Relatos de surtos espontâneos de meningoencefalite por BoHV-5 não mencionam os achados histopatológicos do gânglio de Gasser (Johnston et al., 1962; Barenfus et al., 1963; Gardiner et al., 1964; Carrillo et al., 1983a; Carrillo et al., 1983b; Riet-Correa et al., 1989; Salvador et al., 1998; Colodel et al., 2002; Elias et al., 2004). Entretanto, alguns experimentos realizados com bovinos relatam a ocorrência de discreta ganglioneurite envolvendo o gânglio de Gasser e o nervo trigêmeo (Meyer et al., 2001; Perez et al., 2002). Essa ganglioneurite foi constatada em bovinos a partir de sete dias pós-inoculação (pi) intranasal com uma amostra de BoHV-5 e observadas até 14 dias pi (Perez et al., 2002). Em outro trabalho foi demonstrado que é possível isolar o vírus do gânglio por até nove dias pi intranasal; passado esse período, o agente só pôde ser visualizado por imunistoquímica, mas foi detectado por PCR em todas as amostras, sem restrição ao tempo decorrido (Meyer et al., 2001). Esses achados sugerem a participação dessa via na invasão do SNC por BoHV-5 (Perez et al., 2002), apesar de alguns autores afirmarem que a via olfatória seja a única rota de infecção (Lee et al., 1999). A invasão via nervo trigêmeo é considerada menos eficiente do que a via olfatória, como foi demonstrado em coelhos submetidos à ablação cirúrgica do bulbo olfatório e inoculação com uma amostra de BoHV-5. Esses animais desenvolveram doença nervosa com sinais clínicos mais tardios em relação aos coelhos com o bulbo olfatório intacto (Beltrão et al., 2000; Diel et al., 2005). Nos casos deste estudo não houve desenvolvimento de qualquer tipo de alteração histopatológica nos gânglios de Gasser observados que não seja encontrada em bovinos normais examinados durante o diagnóstico de rotina. Pequenos acúmulos de células satélites e células inflamatórias como os descritos na literatura (Perez et al., 2002) são observados no exame rotineiro de bovinos que não apresentam inflamação do SNC e não podem ser considerados como

indicativos de infecção por BoHV-5. Apesar disso, a rota do nervo trigêmeo não deve ser desconsiderada na invasão do SNC pelo vírus (Beltrão et al., 2000; Diel et al., 2005). A ausência de lesão nessa estrutura nos bovinos examinados pode ser explicada por uma possível variação existente entre diversas cepas virais de BoHV-5 (Meyer et al., 2001), que apresentam diferenças de tropismo por determinadas fibras nervosas localizadas no epitélio olfatório ou conjuntival (Babic et al., 1994; Chowdhury et al., 1997), ou por uma baixa concentração do agente no gânglio, suficiente apenas para causar infecção latente (Diel et al., 2005). Experimentos com BoHV-1 demonstraram que após a inoculação intranasal o vírus chega ao gânglio e estabelece latência após breve infecção aguda de 7-15 dias (Winkler et al., 2002). É possível que os bovinos deste estudo tenham sido examinados após esse período de replicação viral. Diversos experimentos demonstraram que bovinos infectados com amostras de BoHV-5 começam a desenvolver sinais clínicos nervosos a partir de 8-9 dias do início da infecção (Belknap et al., 1994; Meyer et al., 2001). Os bovinos que tiveram seus gânglios examinados neste estudo tiveram evolução clínica de 3-10 dias, o que também pode explicar a ausência de alterações nessa estrutura. É possível que sinais clínicos como febre e secreção nasal ou ocular tenham passado despercebidos pelos clínicos, que podem ter notado a enfermidade somente quando observavam sinais de distúrbios nervosos graves ou início de mortalidade no rebanho, após o vírus já ter realizado replicação no gânglio.

A localização e características das alterações histopatológicas no SNC dos bovinos examinados neste estudo podem ser consideradas características da enfermidade no Brasil (Salvador et al., 1998; Colodel et al., 2002; Elias et al., 2004) e são forte indicativo para o diagnóstico histopatológico da meningoencefalite por BoHV-5. O diagnóstico diferencial deve ser realizado pela associação dos achados epidemiológicos, clínicos, de necropsia e histopatologia, pois algumas doenças nervosas de bovinos podem ser muito semelhantes em alguns aspectos.

A raiva pode afetar animais de várias categorias (Lemos, 2005), porém pode apresentar maior prevalência em bovinos de aproximadamente um ano e meio (Langohr et al., 2003). Nessa doença é observada uma sazonalidade nos meses de setembro até junho, fato não observado na meningoencefalite por BoHV-5. A evolução clínica e os sinais clínicos relatados em vários casos de raiva bovina descritos no Brasil (Sanchez et al., 2000; Langohr et al., 2003; Lemos, 2005) são semelhantes aos desenvolvidos pelos bovinos examinados neste estudo. Diferenças entre as duas enfermidades podem ser

observadas durante a necropsia. Encéfalos de bovinos afetados pela raiva podem não apresentar qualquer alteração macroscópica (Lemos, 2005), porém frequentemente são observados vários graus de hiperemia das leptomeninges (Barros et al., 2006), semelhante ao que foi observado em alguns dos casos descritos neste trabalho. As lesões de malacia cortical observadas na infecção por BoHV-5 não são encontradas na raiva. Enquanto que na meningoencefalite por BoHV-5 são observadas alterações histopatológicas mais proeminentes nas porções rostrais do córtex telencefálico, em casos de raiva essas alterações são distribuídas principalmente no tronco encefálico, cerebelo e medula e não há o desenvolvimento de malacia (Langohr et al., 2003). Manguitos perivasculares compostos de linfócitos, macrófagos e plasmócitos, necrose de células de Purkinje, neurônios do hipocampo e de núcleos do tronco encefálico e da medula, corpúsculos de Negri (principalmente em neurônios de Purkinje) e neuronofagia são alguns achados consistentes em casos de raiva (Langohr et al., 2003; Lemos, 2005).

A ausência de alteração no gânglio do nervo trigêmeo nos casos de meningoencefalite por BoHV-5 é uma forte indicação diferencial em relação a outras doenças que produzem alterações nessa estrutura (Rech et al., 2006). Em casos de raiva se observa ganglioneurite (lesão de van Gehuchten e Nelis) e esse achado é suficientemente característico para permitir o diagnóstico presuntivo da doença, mesmo na ausência de corpúsculos de Negri (Lapi et al., 1952), que são observados em aproximadamente 68% dos casos (Langohr et al., 2003). Na febre catarral maligna (FCM) há arterite necrosante dos vasos da *rete mirabile* carotídea. Essa alteração é observada em todos os casos de FCM e pode ser usada com segurança para a realização do diagnóstico histopatológico da doença (Garmatz et al., 2004). Ganglioneurite do trigêmeo foi observada em um caso da forma nervosa de listeriose em caprinos no Rio Grande do Sul e consiste de infiltrado inflamatório misto e geralmente unilateral (Rissi et al., 2006), diferindo do que ocorre na raiva. Adicionalmente, em casos de listeriose em bovinos, as alterações histopatológicas estão localizadas no tronco encefálico e não nas porções rostrais do encéfalo (Sanchez et al., 2000).

Casos de polioencefalomalacia (PEM) não apresentam o componente inflamatório intenso descrito nos casos de meningoencefalite por BoHV-5 (Gould, 1998; Gonçalves et al., 2001; Lemos et al., 2004; Lemos, 2005); em casos de intoxicação por sal ou privação de água, pode ser observado infiltrado perivascular de eosinófilos (Lemos et al., 1997). Em surtos de intoxicação por chumbo frequentemente

são observados no ambiente resíduos de baterias, tintas, óleos de motor, fumaça de indústrias, inseticidas e pastagens contaminadas por resíduos industriais (Lemos et al., 2004; Traverso et al., 2004). Diferente do que ocorre na PEM associada à deficiência de tiamina ou intoxicação por enxofre, nos casos de intoxicação por chumbo as áreas de malacia são descritas no topo dos giros cerebrais (Lemos et al., 2005) e bovinos intoxicados podem apresentar degeneração tubular renal associada a corpúsculos de inclusão eosinofílicos intranucleares positivos para coloração de Ziehl-Neelsen (Traverso et al., 2004). Também podem ser constatados níveis elevados de chumbo no rim, fígado ou sangue (Traverso et al., 2004).

Os sinais clínicos e a idade dos bovinos afetados por meningoencefalite por BoHV-5 também podem ser confundidos com casos de abscessos de pituitária (Loretti et al., 2003) e devem ser diferenciados pelos achados de necropsia e histopatológicos.

6 CONCLUSÕES

1. Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5 (BoHV-5) afeta principalmente bezerros jovens (1-18 meses) e submetidos a situações de estresse. Não há preferência por raça, sexo ou sistema de criação.
2. O desmame e o aglomeração de bezerros em cocho comum são importantes fatores epidemiológicos envolvidos no desenvolvimento e transmissão da meningoencefalite por BoHV-5. Outros fatores de estresse como separação dos bezerros em lotes ou separação das vacas adultas também contribuem para o desenvolvimento da doença.
3. Os índices de morbidade, mortalidade e letalidade foram, respectivamente, de 3,97%, 3,67% e 92,59%. Houve recuperação de quatro bovinos de um total de 54 afetados.
4. A evolução clínica dos bovinos afetados foi de 3-10 dias, semelhante ao que se observa em outras doenças nervosas de bovinos, principalmente na raiva.
5. Em 14 casos foram observadas lesões macroscópicas no encéfalo, caracterizadas por hiperemia das leptomeninges, hemorragias, tumefação e achatamento das circunvoluções ou desaparecimento da substância cinzenta do córtex telencefálico frontal; em quatro casos só foi observada hiperemia.
6. A localização das lesões foi, em ordem decrescente de frequência e intensidade: região cortical dos lobos frontais do telencéfalo, cápsula interna e núcleos da base, tálamo, córtex parietal, mesencéfalo, ponte, córtex occipital, bulbo, cerebelo e hipocampo.
7. A localização e intensidade das lesões histológicas no encéfalo dos 19 bovinos afetados associadas à ausência de lesões nos gânglios de Gasser fornecem evidências substanciais que suportam a hipótese de invasão de BoHV-5 pelo bulbo olfatório, após entrada e replicação na nasofaringe ou orofaringe.

8. A ausência de lesões no gânglio de Gasser dos bovinos afetados por meningoencefalite por BoHV-5 fornece subsídios que auxiliam na diferenciação dessa e de outras doenças que causam sinais clínicos de distúrbios nervosos em bovinos no Brasil.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEGRE, M. et al. Development of a multiplex polymerase chain reaction for the differentiation of bovine herpesvirus-1 and 5. **Journal of Veterinary Medicine**, v. 48, p. 613-621, 2001.
- ALMEIDA, R.S. et al. Anticorpos monoclonais contra o herpesvírus bovino tipo 5 (BHV-5). **Pesquisa Agropecuária Gaúcha**, v.4, p.67-72, 1998.
- ALMOND, J.; PATTISON, J. Human BSE. **Nature**, v.389, p.437-438, 1997.
- ARMED FORCES INSTITUTE OF PATHOLOGY. Case 2, 1998. Disponível em: <http://www.afip.org/vetpath/WSC/wsc98/98wsc21.htm>. Acesso em: 23 dez. 2005.
- ARMED FORCES INSTITUTE OF PATHOLOGY. Case 1, 1999. Disponível em: www.afip.org/vetpath/WSC/wsc99/99wsc17.htm. Acesso em: 6 jun. 2005.
- BABIC, N. et al. Propagation of pseudorabies virus in the nervous system of the mouse after intranasal inoculation. **Virology**, v.204, p.616-625, 1994.
- BAER, G.M.; SMITH, J.S. Rabies in nonhematophagous bats. In: BAER, G.M. **The Natural History of Rabies**. Boca Raton: CRC, 1991. p. 341-366.
- BAER, G. Vampire bat and bovine paralytic rabies. In: _____ **The Natural History of Rabies**. Boca Raton: CRC, 1991. p. 389-404.
- BAGUST, T.J. Comparison of the biological, biophysical and antigenic properties of four strains of infectious bovine rhinotracheitis herpesvirus. **Journal of Comparative Pathology**, v. 82, p. 365-374, 1972.
- BAGUST, T.J.; CLARCK, L. Pathogenesis of meningoencephalitis produced in calves by infectious bovine rhinotracheitis herpesvirus. **Journal of Comparative Pathology**, v.82, p.375-383, 1972.
- BARENFUS, M. et al. Isolation of infectious bovine rhinotracheitis virus from calves with meningoencephalitis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 143, p.725-728, 1963.
- BARNARD, B.J.H. et al. Malignant catarrhal fever. In: COETZER, J.A.W. et al. **Infectious Diseases of Livestock with Special Reference to Southern Africa**. v. 2. Oxford: University Press, 1994. p.946-957. C.104.
- BARROS, C.S.L. et al. **Doenças do sistema nervoso de bovinos**. 2006 (no prelo).
- BARTHA, A. et al. Occurrence of encephalitis caused by infectious bovine rhinotracheitis virus in calves in Hungary. **Acta Veterinaria Academiae Scientiarum Hungaricae**, v. 19, p. 145-151, 1969.
- BECK, B.E. Infectious bovine rhinotracheitis encephalomyelitis in cattle and its differential diagnosis. **Canadian Veterinary Journal**, v. 16, p. 269-271, 1975.

BELKNAP, E.B. et al. Experimental infection of neonatal calves with neurovirulent bovine herpesvirus type 1.3. **Veterinary Pathology**, v. 31, p. 358-365, 1994.

BELTRÃO, N. et al. Infecção e enfermidade neurológica pelo herpesvírus bovino tipo 5 (BHV-5): coelhos como modelo experimental. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 20, p. 144-150, 2000.

BINGHAM, J.; VAN DER MERWE, M. Distribution of rabies antigen in infected brain material: determining the reliability of different regions of the brain for the rabies fluorescent antibody test. **Journal of Virological Methods**, v. 101, p. 85-94, 2002.

BLANCOU, J. et al. Fox rabies. In: BAER, G.M. **The Natural History of Rabies**. Boca Raton: CRC, 1991. p. 257-290.

CALLOW, L.L.; MCGAVIN, M.D. Cerebral Babesiosis due to *Babesia argentina*. **Australian Veterinary Journal**, v.39, 1963.

CARON, L. et al. Latent infection by bovine herpesvirus type-5 in experimentally infected rabbits: virus reactivation, shedding and recrudescence of neurological disease. **Veterinary Microbiology**, v. 84, p. 285-295, 2002.

CARRILLO, B.J. et al. Meningoencephalitis caused by IBR virus in calves in Argentina. . **Zentralblatt für Veterinärmedizin B**, v. 30, p. 327-332, 1983a.

CARRILLO, B.J. et al. Pathology of a bovine necrotizing encephalitis in Argentina. **Zentralblatt für Veterinärmedizin B**, v. 30, p. 161-168, 1983b.

CASCIO, K.E. et al. Encephalitis induced by bovine herpesvirus 5 and protection by prior vaccination with bovine herpesvirus 1. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v.11, p.134-139, 1999.

CHOWDHURY, S.I. et al. Neuropathology of bovine herpesvirus type 5 (BHV-5) meningo-encephalitis in a rabbit seizure model. **Journal of Comparative Pathology**, v.117, p.295-310, 1997.

CLAUS, M.P. et al. Rapid detection and differentiation of bovine herpesvírus 1 and 5 glycoprotein C gene in clinical specimens by multiplex-PCR. **Journal of Virological Methods**, v.128, p.183-188, 2005.

COLODEL, E.M. et al. Meningoencefalite necrosante em bovinos causada por herpesvírus bovino no estado de Mato Grosso do Sul, Brasil. **Ciência Rural**, v. 32, p. 293-298, 2002.

COLODEL, E.M. et al. Polioencefalomalacia em caprinos associada à ingestão dos frutos de *Hovenia dulcis* (“uva-do-Japão”). In: RIET-CORREA, F. et al. **Boletim do Laboratório Regional de Diagnóstico**, n.18, p.35-42, 1998.

D´ARCE, R.C.F. et al. Restriction endonuclease and monoclonal antibodies analysis of Brazilian isolates of bovine herpesvirus types 1 and 5. **Veterinary Microbiology**, v. 88, p. 315-324, 2002.

D'OFFAY, J.M. et al. Diagnosis of encephalitic bovine herpesvirus type 5 (BHV-5) infection in cattle: virus isolation and immunohistochemical detection of antigen in formalin-fixed bovine brain tissues. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 7, p. 247-251, 1995.

DELPIETRO, H.A. et al. Virus isolation from saliva and salivary glands of cattle naturally infected with paralytic rabies. **Preventive Veterinary Medicine**, v.48, p.223-228, 2001.

de VOS, A.J.; POTGIETER, F.T. Bovine Babesiosis. In: COETZER, J.A.W. et al. **Infectious Diseases of Livestock**. Oxford: University Press, 1994. cap. 23, p. 278-294.

DIAS, L.E. et al. Rinotraqueítis infecciosa bovina (IBR) descripción de um cuadro clínico em terneros de tambo. In: CONGRESSO NACIONAL DE VETERINÁRIA, 3. 1982, Montevideo. **Anais...** Montevideo: Sociedad de Medicina Veterinaria Del Uruguay, 1982. p. 521-530.

DIEL, D.G. et al. O herpesvírus bovino tipo 5 (BoHV-5) pode utilizar as rotas olfatória ou trigeminal para invadir o sistema nervoso central de coelhos, dependendo da via de inoculação. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.25, p. 164-170, 2005.

ELIAS, F. et al. Meningoencefalite e encefalomalacia por herpesvírus bovino-5: distribuição das lesões no sistema nervoso central de bovinos naturalmente infectados. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 24, p. 123-131, 2004.

ENGELS, M.; ACKERMANN, M. Pathogenesis of ruminant herpesvirus infections. **Veterinary Microbiology**, v. 53, p. 3-15, 1996.

EVERITT, J.I. et al. Experimental *Babesia bovis* infection in Holstein calves. **Veterinary Pathology**, v.23, p. 556-562, 1986.

FARIAS, N.A.R. **Diagnóstico e Controle da Tristeza Parasitária Bovina**. Guaíba: Livraria e Editora Agropecuária, 1995. 80p.

FARIAS, N.A.R. Tristeza Parasitária Bovina. In: RIET-CORREA, F. et al. **Doenças de Ruminantes e Equinos**. São Paulo: Varela, 2001. p.19-162, v.2, C.1.

FEKADU, M. Canine rabies. In: BAER, G.M. **The Natural History of Rabies**. Boca Raton: CRC, 1991. p. 367-378.

FERNANDES, C.G. Abscessos do sistema nervoso central. In: RIET-CORREA, F. et al. **Doenças de ruminantes e eqüinos**. São Paulo: Varela, 2001. p.166-171. v.1, C.3.

FERNANDES, C.G. et al. Pituitary abscess in young calves associated with the use of a controlled suckling device. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v.12, p.70-71, 2000.

FERREIRA, F.A. et al. Polioencefalomalacia em bovinos no estado de Minas Gerais. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 38, p. 693-700, 1986.

FRENCH, E. L. A specific virus encephalitis in calves: isolation and characterization of the causal agent. **Australian Veterinary Journal**, v. 38, p. 216-221, 1962a.

FRENCH, E.L. Relationship between infectious bovine rhinotracheitis (IBR) virus and a virus isolated from calves with encephalitis. **Australian Veterinary Journal**, p.555-556, 1962b.

GARDINER, M. R. et al. Viral meningoencephalitis of calves in Western Australia. **Australian Veterinary Journal**, v. 40, p. 225-228, 1964.

GARMATZ, S.L. et al. Febre catarral maligna em bovinos no Rio Grande do Sul: transmissão experimental para bovinos e caracterização do agente etiológico. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 24, p. 93-106, 2004.

GARMATZ, S.L. **Febre catarral maligna em bovinos no Rio Grande do Sul**. 2004. 110f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2004.

GAVA, A. Intoxicação por chumbo. In: RIET-CORREA, F. et al. **Doenças de ruminantes e eqüinos**. São Paulo: Varela, 2001. v. 2, p. 193-195.

GAVIER-WIDEN, D. et al. Histological observations on the brains of symptomless 7-year-old cattle. **Journal of Comparative Pathology**, v.124, p.52-59, 2001.

GEORGE, L. W. Understanding the encephalitic form of infectious bovine rhinotracheitis. **Veterinary Medicine**, p. 335-337, 1991.

GOMES, L.I. et al. Detecção de herpesvírus bovino 5 (BoHV-5) em bovinos do sudeste brasileiro. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 54, p. 217-220, 2002.

GONÇALVES, P.M. Epidemiologia e controle da tristeza parasitária bovina na região Sudeste do Brasil. **Ciência Rural**, v.30, p.187-194, 2000.

GONÇALVES, R.C. et al. Aspectos clínicos, anatomopatológicos e epidemiológicos da polioencefalomalacia em bovinos, na região de Botucatu, SP. **Veterinária Notícias**, v. 7, p. 53-57, 2001.

GOONERATNE, S.R. et al. High sulfur related thiamine deficiency in cattle: a field study. **Canadian Veterinary Journal**, v. 30, p. 139-146, 1989.

GOUGH, A.; JAMES, D. Isolation of IBR virus from a heifer with meningoencephalitis. **Veterinary Journal**, v. 16, p. 313-314, 1975.

GOULD, D.H. Polioencefalomalacia. **Journal of Animal Science**, v. 76, p. 309-314, 1998.

GOULD, D.H. Updated on sulfur-related polioencefalomalacia. **Toxicology**, v. 16, p. 481-496, 2000.

GRECCO, F.B. et al. Polioencefalomalacia em bovinos no Estado de Mato Grosso. In: ENCONTRO NACIONAL DE PATOLOGIA VETERINÁRIA, 10., 2001, Pirassununga. **Anais...**Pirassununga: Funep, 2001. p. 121.

HALFEN, D.C.; VIDOR, T. Infecções por herpesvírus bovino-1 e herpesvírus bovino-5. In: RIET-CORREA, F. et al. **Doenças de ruminantes e eqüinos**. São Paulo: Varela, 2001. v. 1, p. 97-107.

HALL, W.T.K. et al. The pathogenesis of encephalitis caused by the infectious bovine rhinotracheitis. **Australian Veterinary Journal**, v. 42, p. 229-237, 1966.

HÜBNER, S.O. et al. Otimização da imunoistoquímica para detecção de herpesvírus bovino tipo 5 (BHV-5) em tecidos do sistema nervoso central fixados com formaldeído. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.57, p.1-6, 2005.

INNES, J.R.M.; SAUNDERS, L.Z. **Comparative Neuropathology**. New York: Academic Press, 1962. 837p.

JENKINS, T.W. **Functional Mammalian Neuroanatomy**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1972. 419p.

JENSEN, R. et al. Polioencefalomalacia of cattle and sheep. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.129, p.311-321, 1956

JOHNSTON, L.A.Y. et al. Viral meningoencephalitis in calves. **Australian Veterinary Journal**, v. 38, p. 207-215, 1962.

JONES, T.C. et al. **Patologia Veterinária**. São Paulo: Manole, 1997. 1415 p.

JUBB K.V.F.; HUXTABLE, C.R. The nervous system. In. JUBB, K.V.F. et al. **Pathology of domestic animals**. San Diego: Academic Press, 1993. v. 1, p.267-440.

KAHRS, R.F. Infectious bovine rhinotracheitis: a review and update. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 171, p. 1055-1064, 1977.

KESSLER, R.H. et al. Babesiose Cerebral por *Babesia bovis* (Babés 1888 Starcovici 1893) em Bezerros no Estado de Mato Grosso do Sul. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v.8, p.931-935, 1983.

KOESTNER, A.; JONES, T.C. **The nervous system**. In: JONES, T.C.; HUNT, R.D.; KING, N.W. **Patologia Veterinária**. São Paulo: Manole, p. 1259-1297, 1997.

KÜNRATH, C.F. et al. Soroneutralização e imunofluorescência utilizando anticorpos monoclonais no diagnóstico rápido de infecções pelo herpesvírus bovino tipos 1 e 5 (BHV-1 e BHV-5). **Ciência Rural**, v. 34, p. 1877-1883, 2004.

LANGOHR, I.M. et al. Aspectos epidemiológicos, clínicos e distribuição das lesões histológicas no encéfalo de bovinos com raiva. **Ciência Rural**, v. 33, p. 125-131, 2003.

LAPI, A. et al. The Gasserian ganglion in animals dead of rabies. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, p. 379-384, 1952.

LEE, B.J. et al. Spread of bovine herpesvirus type 5 (BHV-5) in the rabbit brain after intranasal inoculation. **Journal of Neurovirology**, v.5, p.474-484, 1999.

LEMOS, R.A.A. **Enfermidades do sistema nervoso de bovinos de corte das regiões Centro-oeste e Sudeste do Brasil**. 2005. 150f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2005.

LEMOS, R.A.A. et al. Lead poisoning in cattle grazing pasture contaminated by industrial wastage in central Brazil. **Veterinary and Human Toxicology**, v.46, p.326-328, 2004.

LEMOS, R.A.A. et al. Meningoencefalite eosinofílica em bovinos no Estado de Mato Grosso do Sul. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 64 (supl.), p. 43, 1997.

LEMOS, R.A.A.; NAKAZATO, L. Polioencefalomalacia. In: RIET-CORREA, F. et al. **Doenças de ruminantes e eqüinos**. São Paulo: Varela, 2001. Cap.7: 471-566.

LIGGIT, D. et al. The patomorphology of malignant catarrhal fever. **Veterinary Pathology**, v.17, p.58-72, 1978.

LIMA, E.F. et al. Polioencefalomalacia em caprinos e ovinos na região semi-árida do Nordeste do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 25, p. 9-14, 2005.

LONERAGAN, G.H. et al. Association of excess sulfur intake and an increase in hydrogen sulfide concentrations in the ruminal gas cap of recently weaned beef calves with polioencephalomalacia. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 213, p. 1599-1604, 1998.

LORETTI, A.P. et al. Síndrome do abscesso pituitário em bezerros associada ao uso de tableta nasal para desmame interrompido. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 23, p. 39-46, 2003.

MARÉ, C.J. 1994. Aujeszky's disease, In: COETZER, J.A.W. et al. **Infectious Diseases of Livestock with Special Reference to Southern África**. V. 2. Cape Town: Oxford University. p. 958-962.

MASUDA, E.K. et al. Epidemiologia, sinais clínicos e patologia da intoxicação por *Senecio* spp. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 57 (supl. 1), p. 65, 2005.

McALLISTER, M.M. et al. Evaluation of ruminal sulfide concentrations and seasonal outbreaks of polioencephalomalacia in beef cattle in a feedlot. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 211, p. 1275-1279, 1997.

McCOLL, K.A. et al. Polymerase chain reaction and other laboratory techniques in the diagnosis of long incubation rabies in Australia. **Australian Veterinary Journal**, v.70, p.84-89, 1993.

McKERCHER, D.G. et al. Effects of the infectious bovine rhinotracheitis virus on the central nervous system of cattle. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 156, p. 1460-1467, 1970.

MELLA, C.M. et al. Induction of bovine polioencephalomalacia with a feeding system based on molasses and urea. **Canadian Journal of Comparative Medicine**, v.40, p.104-110, 1976.

MÉNDEZ, M.C. et al. **Laboratório Regional de Diagnóstico, doenças diagnosticadas no ano 1986**. Pelotas: Editora Universitária, 1987. 40p.

MEYER, G. et al. Comparative pathogenesis of acute and latent infections of calves with bovine herpesvirus types 1 and 5. **Archives of Virology**, v. 146, p. 633-652, 2001.

MORI, A.E.; LEMOS, R.A.A. Raiva. In: LEMOS, R.A.A. **Principais enfermidades de bovinos de corte do Mato Grosso do Sul: reconhecimento e diagnóstico**. Campo Grande: UFMS, 1998. Cap.2:47-58.

MORO, L. et al. Relato de três casos de polioencefalomalacia em bovinos. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 46, p. 409-416, 1994.

MOTTA, A. et al. Polioencefalomalacia em bovinos. In: ENCONTRO NACIONAL DE PATOLOGIA VETERINÁRIA, 9., 1999, Belo Horizonte. **Anais...Belo Horizonte: FEP-MVZ**, 1999. p. 50.

MURPHY, F.A. et al. Herpesviridae. In: _____ **Veterinary Virology**. San Diego: Academic Press, 1999. p.301-325.

NAKAZATO, L. et al. Polioencefalomalacia em bovinos nos estados de Mato Grosso do Sul e São Paulo. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 20, p. 119-125, 2000.

OLDONI, I. et al. Production and characterization of monoclonal antibodies to a Brazilian bovine herpesvirus type 5. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 37, p. 213-221, 2004.

OLIVEIRA, F.N. et al. Intoxicação em suínos pela ingestão de sementes de *Aeschynomene indica*. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.25, p.135-142, 2005.

ORUÇ, E. Meningoencephalitis Tuberculosa In A Holstein Cow. **Veterinary Pathology**, n.42, p.856-858, 2005.

PALMER, D.G. et al. Demonstration of rabies antigen in paraffin tissue sections: comparison of the immunofluorescence technique with the unlabeled antibody enzyme method. **American Journal of Veterinary Research**, v.46, p.283-286, 1985.

PENNY, C.D. et al. Upper respiratory disease and encephalitis in neonatal beef calves caused by bovine herpesvirus type 1. **Veterinary Record**, v. 151, p. 89-91, 2002.

PEREZ, S.E. et al. Primary infection, latency, and reactivation of bovine herpesvirus type 5 in bovine nervous system. **Veterinary Pathology**, v. 39, p. 437-444, 2002.

PÉREZ, S.E. et al. Retrospective analysis of cases with a diagnosis of cerebrocortical necrosis and its relation with type 5 bovine herpesvírus. **Revista Argentina de Microbiología**, v.35, p.69-73, 2003.

PERL, D.P.; GOOD, P.F. The pathology of rabies in the central nervous system. In: BAER, G.M. **The Natural History of Rabies**. Boca Raton: CRC, 1991. p. 163-190.

PLOWRIGHT, W. Malignant catarrhal fever virus. In: MOREIN, B.; DINTER, Z. **Virus infections of ruminants**. Amsternam: Eslsevier Science Publishers, 1990. Cap. 14:123-150.

PURISCO, E. **Ocorrência de Polioencefalomalacia em Bovinos no Estado de Mato Grosso do Sul**. 1982. 25f. Monografia de Especialização. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, 1982.

RADOSTITS, O.M. et al. **Clínica veterinária, um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e eqüinos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 1737p.

RECH, R.R. et al. Febre catarral maligna em bovinos no Rio Grande do Sul: epidemiologia, sinais clínicos e patologia. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 25, p. 97-105, 2005.

RECH, R.R. et al. Histomorfologia do gânglio de Gasser, da *rete mirabile* carotídea e da hipófise de bovinos: estudo de 199 casos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. 2006 (submetido à publicação).

REED, D.E. et al. Systemic form of infectious bovine rhinotracheitis in young calves. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, n. 156, p. 753-755, 1973.

RIET-CORREA, F. et al. **Atividades do Laboratório Regional de Diagnóstico e doenças da área de influência no período 1978-1982**. Pelotas: Editora Universitária, 1983. 98p.

RIET-CORREA, F. et al. Meningoencefalite e necrose do córtex cerebral em bovinos por Herpesvírus bovino-1. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 9, p. 13-16, 1989.

RIET-CORREA, F. et al. Enfermidades do sistema nervoso dos ruminantes no sul do Rio Grande do Sul. **Ciência Rural**, v. 28, p. 341-348, 1998.

RIET-CORREA, F. et al. Importância do exame clínico para o diagnóstico das enfermidades do sistema nervoso em ruminantes e eqüídeos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 22, p. 161-168, 2002.

RIET-CORREA, F.; GARCIA, M. Tuberculose. In: RIET-CORREA, F. et al. **Doenças de ruminantes e eqüinos**. São Paulo: Varela, 2001. v. 1, p. 351-362.

RISSI, D.R. et al. Forma nervosa de Listeriose em caprinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 26, p. 14-20, 2006.

RISSI, D.R. et al. Poisonous plants producing acute hepatic disease in Brazilian cattle. In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON POISONOUS PLANTS, 7. 2005, Logan. **Program and Abstracts...** Logan, 2005. p.31.

ROCK, D.L. Latent infection with bovine herpesvirus type 1. **Seminars in Virology**, v. 5, p. 233-240, 1994.

RODRIGUES, A. et al. Babesiose Cerebral em Bovinos: 20 casos. **Ciência Rural**, v.35, p.121-125, 2005.

ROEHE, P. M. et al. Diferenciação entre o vírus da rinotraqueíte infecciosa bovina (BHV-1) e o herpesvírus da encefalite bovina (BHV-5) com anticorpos monoclonais. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 17, p. 41-44, 1997.

ROEHE, P.M. et al. Situação do BHV-1 e BHV-5 no Brasil. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE HERPESVÍRUS BOVINO (TIPO 1 E 5) E VÍRUS DA DIARRÉIA VIRAL BOVINA (BVDV), 1998, Santa Maria. **Anais...** Santa Maria: Pallotti, 1998. p. 89-96.

ROELS, S. et al. Natural case of bovine herpesvirus 1 meningoencephalitis in an adult cow. **Veterinary Record**, v. 146, p. 586-588, 2000.

ROIZMANN, B. et al. The family herpesviridae: an update. **Archives of Virology**, v. 123, p. 425-449, 1992.

SALVADOR, S.W.C. et al. Meningoencefalite em bovinos causada por herpesvírus bovino-5 no Mato Grosso do Sul e São Paulo. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 18, p. 76-83, 1998.

SANCHES, A.W.D. et al. Doenças do sistema nervoso central em bovinos no sul do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 20, p. 113-118, 2000.

SANTOS, M.N. et al. Polioencefalomalacia em bovinos no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.3, p.37-39, 1983.

SCHILD, A.L. Listeriose. In: RIET-CORREA et al. **Doenças de ruminantes e eqüinos**. São Paulo: Varela, 2001. v. 1, p. 288-291.

SCHILD, A.L. et al. **Boletim do Laboratório Regional de Diagnóstico. Doenças diagnosticadas pelo Laboratório Regional de Diagnóstico em 1993**. Pelotas: Editora Universitária, 1994. 45p.

SCHILD, A.L. et al. **Boletim do Laboratório Regional de Diagnóstico**. Pelotas: Editora Universitária, 2005. 45p.

SILVA, A.M. et al. Experimental infection of sheep with bovine herpesvirus type-5 (BHV-5): acute and latent infection. **Veterinary Microbiology**, v. 66, p. 89-99, 1999.

SILVA, A.M. et al. Infecção aguda e latente em ovinos inoculados com herpesvírus bovino 5 (BHV-5). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 18, p. 99-106, 1998.

SILVA, J.A. et al. Distribuição temporal e espacial da raiva bovina em Minas Gerais, 1976 a 1997. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.53, p.263-272, 2001.

SMITH, B.P. **Large animal internal medicine**. Saint. Louis: Mosby, 2002, 1792p.

SOUZA, V.F. et al. Caracterização de herpesvírus bovinos tipos 1 (BHV-1) e 5 (BHV-5) com anticorpos monoclonais. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 22, p. 13-18, 2002.

SPIILKI, F.R. et al. Neurovirulência e neuroinvasividade de herpesvírus bovinos tipos 1 e 5 em coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 22, p. 58-63, 2002.

STEVENS, J.G. Overview of herpesvirus latency. **Seminars in Virology**, v. 5, p. 191-196, 1994.

STORTS, R.W. Sistema nervoso central. In: CARLTON, W.W. ; McGAVIN, M.D. **Patologia veterinária especial de Thomson**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1998. Cap.8:353-416.

STUDDERT, M.J. Bovine encephalitis herpesvirus. **Veterinary Record**,v.125, p.584, 1989

SUMMERS, B.A. et al. **Veterinary neuropathology**. Saint Louis: Mosby, 1995, 527p.

SWANEPOEL, R. Rabies. In: COETZER, J.A.W. et al. **Infectious Diseases of Livestock with Special Reference to Southern Africa**. Oxford: University Press, 1994. p.493-551. v.2. C.48.

TOKARNIA, C.H. et al. **Plantas Tóxicas do Brasil**. Rio de Janeiro: Helianthus, 2000. 320p.

TRAVERSO, S.D. et al. Lead poisoning in cattle in southern Brazil. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.56, p.418-421, 2004.

TRAVERSO et al. Polioencefalomalacia em bovinos leiteiros no Rio Grande do Sul suplementados com enxofre. In: ENCONTRO NACIONAL DE PATOLOGIA VETERINÁRIA, 10., 2001, Pirassununga. **Anais...**Pirassununga: Funep, 2001. p. 72.

VOGEL, F.S.F. et al. Distribution of bovine herpesvirus type 5 DNA in the central nervous system of latently, experimentally infected calves. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 41, p. 4512-4520, 2002.

VOGEL, F.S.F. et al. Replicação e excreção viral durante a infecção aguda e após a reativação da latência induzida por dexametasona em bezerros inoculados com os herpesvírus bovinos tipo 1 (BHV-1) e 5 (BHV-5), **Ciência Rural**, v. 34, p. 1619-1621, 2004.

WATT, J.A. et al. Infectious bovine rhinotracheitis and encephalitis. **Veterinary Record**, v.108, p. 63-64, 1981.

WEIBLEN, R. et al. Bovine meningoencephalitis from IBR virus. **Veterinary Record**, v.124, p.666-667, 1989.

WELLS, G.A.G. et al. A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. **Veterinary Record**, v.121, p.419-420, 1987.

WILL, R.G. et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. **Lancet**, v.347, p.921-925, 1996.

WINKLER, M.T.C. et al. Analysis of bovine trigeminal ganglia following infection with bovine herpesvirus 1. **Veterinary Microbiology**, v. 86, p. 139-155, 2002.

8 ANEXOS

Anexo 2. Características epidemiológicas dos casos de meningoencefalite por herpesvírus bovino-5 em oito propriedades rurais do Rio Grande do Sul.

Protocolo/	V-464-03	V-488-03	V-119-04	Vn-158-04	Vn-166-04	Vn-258-04	Vn-270-04	Vn-271-04	V-1029-04
Propriedade	P3	P3	P4	P5	P6	P7	P7	P7	P8
Sexo	fêmea	-	-	fêmea	macho	macho	fêmea	macho	macho
Idade (meses)	6	-	8	5	8	6	8	2	1
Raça	SRD	SRD	A. Angus	Holandês	SRD	Red Angus	SRD	SRD	SRD
Procedência	Cacequi	Cacequi	Manoel Viana	Nova Palma	Tupanciretã	São Vicente do Sul	São Vicente do Sul	São Vicente do Sul	Formigueiro
Morbidade (%)	13,5	13,5	3	20	3,5	1,6	1,6	1,6	15
Mortalidade (%)	13,5	13,5	3	20	2	1,3	1,3	1,3	15
Letalidade (%)	100	100	100	100	57,1	80	80	80	100
Início da doença	06/03	06/03	02/04	05/04	06/04	08/04	08/04	08/04	10/04
Duração da doença (dias)	34	34	-	-	30	8	8	8	5
Evolução clínica (dias)	até 10	até 10	7	3-4	3-4	4	7	8-10	7

Anexo 3 – Localização e intensidade das lesões histológicas no encéfalo de 19 bovinos afetados por meningoencefalite por herpesvírus bovino-5.
^atipo do infiltrado inflamatório; ^bintensidade do infiltrado; ^cgliose difusa; ^dgliose focal; ^etumefação dos núcleos das células endoteliais; ^fcorpúsculo de inclusão;

Vn-027-02													
Alterações													
	TI ^a	Int ^b	GD ^c	GF ^d	TNCE ^e	CI ^f	Hem ^g	EN ^h	Men ⁱ	NV ^j	Mal ^k	NF ^l	LR ^m
Seção													
Óbex	mono	1 ⁿ	1	2	1	não	0	0	n/r ^o	0	0	0	0
Ponte	mono	1	0	3	1	não	0	0	1	0	0	0	0
Mesencéfalo	misto	2	1	2	1	não	0	0	0	0	0	0	0
Tálamo	mono	1	1	2	2	não	1	0	1	0	0	0	0
Cerebelo	mono	1	0	2	0	não	0	1	1	0	0	1	0
Hipocampo	0	0	0	1	0	não	0	1	0	0	0	0	0
Córtex occipital	0	0	0	0	1	não	0	0	0	2	0	0	0
Córtex parietal	0	0	0	0	0	não	0	2	1	0	0	0	0
Córtex frontal	misto com <i>gitter</i>	1	3	0	2	sim	0	0	2	3	3	0	0
Núcleos da base	mono	3	0	1	1	não	0	3	n/a ^p	0	0	0	0
G. Gasser	n/e ^q	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/a	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e

^ghemorragia; ^hedema da neurópila; ⁱmeningite; ^jneurônio vermelho; ^kmalacia; ^lneuronofagia; ^mlesão residual; ⁿ0 ausente, 1 discreto, 2 moderado, 3 acentuado; ^onão representado; ^pnão se aplica; ^qnão examinado.

Anexo 4 –Localização e intensidade das lesões histológicas no encéfalo de 19 bovinos afetados por meningoencefalite por herpesvírus bovino-5.

^atipo do infiltrado inflamatório; ^bintensidade do infiltrado; ^cgliose difusa; ^dgliose focal; ^etumefação dos núcleos das células endoteliais; ^fcorpúsculo de inclusão;

Vn-034-02													
Alterações													
	TI ^a	Int ^b	GD ^c	GF ^d	TNCE ^e	CI ^f	Hem ^g	EN ^h	Men ⁱ	NV ^j	Mal ^k	NF ^l	LR ^m
Seção													
Óbex	mono	1 ⁿ	0	1	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Ponte	mono	1	0	1	1	não	0	0	0	0	0	0	0
Mesencéfalo	n/e ^o	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e
Tálamo	misto	3	2	1	2	não	0	2	0	0	3	0	0
	com												
	<i>gitter</i>												
Cerebelo	mono	1	0	1	0	não	0	0	1	0	0	0	0
Hipocampo	0	0	0	0	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Córtex occipital	misto	1	1	0	2	sim	0	2	1	3	0	0	0
Córtex parietal	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e
Córtex frontal	misto	3	3	0	2	não	3	3	2	0	3	0	0
	com												
	<i>gitter</i>												
Núcleos da base	misto	2	2	1	2	não	1	2	n/a ^p	0	0	0	0
G. Gasser	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/a	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e

^ghemorragia; ^hedema da neurópila; ⁱmeningite; ^jneurônio vermelho; ^kmalacia; ^lneuronofagia; ^mlesão residual; ⁿ0 ausente, 1 discreto, 2 moderado, 3 acentuado; ^onão examinado; ^pnão se aplica.

Anexo 5 – Localização e intensidade das lesões histológicas no encéfalo de 19 bovinos afetados por meningoencefalite por herpesvírus bovino-5.

^atipo do infiltrado inflamatório; ^bintensidade do infiltrado; ^cgliose difusa; ^dgliose focal; ^etumefação dos núcleos das células endoteliais; ^fcorpúsculo de inclusão;

Vn-093-02													
Alterações													
	TI ^a	Int ^b	GD ^c	GF ^d	TNCE ^e	CI ^f	Hem ^g	EN ^h	Men ⁱ	NV ^j	Mal ^k	NF ^l	LR ^m
Seção													
Óbex	mono	1 ⁿ	0	1	0	não	0	0	n/r ^o	0	0	0	0
Ponte	mono	2	0	1	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Mesencéfalo	misto	2	2	1	0	não	0	0	0	0	0	1	0
Tálamo	misto	3	2	1	0	não	0	2	0	0	0	0	0
Cerebelo	misto	2	0	1	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Hipocampo	mono	0	0	1	0	não	0	0	0	0	0	1	0
Córtex occipital	mono	1	0	1	0	não	0	0	0	1	0	0	0
Córtex parietal	0	0	0	0	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Córtex frontal	mono	3	3	1	0	não	0	3	3	0	3	0	0
Núcleos da base	misto	3	1	1	1	não	0	3	n/a ^p	3	1	0	0
G. Gasser	n/e ^q	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e

^ghemorragia; ^hedema da neurópila; ⁱmeningite; ^jneurônio vermelho; ^kmalacia; ^lneuronofagia; ^mlesão residual; ⁿ0 ausente, 1 discreto, 2 moderado, 3 acentuado; ^onão representado; ^pnão se aplica; ^qnão examinado.

Anexo 6 – Localização e intensidade das lesões histológicas no encéfalo de 19 bovinos afetados por meningoencefalite por herpesvírus bovino-5.

^atipo do infiltrado inflamatório; ^bintensidade do infiltrado; ^cgliose difusa; ^dgliose focal; ^etumefação dos núcleos das células endoteliais; ^fcorpúsculo de inclusão;

Vn-185-03													
Alterações													
	TI ^a	Int ^b	GD ^c	GF ^d	TNCE ^e	CI ^f	Hem ^g	EN ^h	Men ⁱ	NV ^j	Mal ^k	NF ^l	LR ^m
Seção													
Óbex	misto	1 ⁿ	1	1	2	não	0	0	1	0	0	0	0
Ponte	misto	1	1	1	1	não	0	0	0	1	0	1	0
Mesencéfalo	misto	1	2	3	2	não	0	1	1	1	0	1	0
Tálamo	mono	1	1	2	1	não	0	1	0	1	0	1	0
Cerebelo	mono	1	1	1	2	não	0	0	1	0	0	0	0
Hipocampo	mono	1	1	1	2	não	0	0	0	0	0	0	0
Córtex occipital	misto	2	2	0	2	sim	0	1	1	2	0	0	0
Córtex parietal	misto	3	3	3	3	sim	0	3	3	3	0	3	0
Córtex frontal	misto	3	3	3	3	sim	0	3	2	3	0	3	0
Núcleos da base	misto	3	2	1	3	não	0	0	n/a ^o	1	0	0	0
G. Gasser	0	0	0	0	0	não	0	n/a	n/a	0	0	0	0

^ghemorragia; ^hedema da neurópila; ⁱmeningite; ^jneurônio vermelho; ^kmalacia; ^lneuronofagia; ^mlesão residual; ⁿ0 ausente, 1 discreto, 2 moderado, 3 acentuado; ^onão se aplica.

Anexo 7 – Localização e intensidade das lesões histológicas no encéfalo de 19 bovinos afetados por meningoencefalite por herpesvírus bovino-5.

^atipo do infiltrado inflamatório; ^bintensidade do infiltrado; ^cgliose difusa; ^dgliose focal; ^etumefação dos núcleos das células endoteliais; ^fcorpúsculo de inclusão;

Vn-186-03													
Alterações													
	TI ^a	Int ^b	GD ^c	GF ^d	TNCE ^e	CI ^f	Hem ^g	EN ^h	Men ⁱ	NV ^j	Mal ^k	NF ^l	LR ^m
Seção													
Óbex	misto	1 ⁿ	1	1	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Ponte	misto	1	1	1	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Mesencéfalo	0	0	1	0	1	não	0	0	0	0	0	0	0
Tálamo	misto	1	1	2	1	não	0	1	0	3	0	0	0
Cerebelo	0	0	0	0	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Hipocampo	misto	1	2	2	1	não	0	1	0	0	0	0	0
Córtex occipital	0	0	1	0	1	não	0	1	0	0	0	0	0
Córtex parietal	0	0	1	0	1	não	0	1	0	2	0	0	0
Córtex frontal	misto	1	2	0	2	não	0	3	1	3	0	1	0
Núcleos da base	misto	2	2	1	2	não	0	3	n/a ^o	3	0	1	0
G. Gasser	0	0	0	0	0	não	0	n/a	n/a	0	0	0	0

^ghemorragia; ^hedema da neurópila; ⁱmeningite; ^jneurônio vermelho; ^kmalacia; ^lneuronofagia; ^mlesão residual; ⁿ0 ausente, 1 discreto, 2 moderado, 3 acentuado; ^onão se aplica.

Anexo 8 – Localização e intensidade das alterações histológicas no sistema nervoso central de bovino afetado pela meningoencefalite por herpesvírus bovino tipo-5.

V-432-03													
Alterações													
Seção	TI ^a	Int ^b	GD ^c	GF ^d	TNCE ^e	CI ^f	Hem ^g	EN ^h	Men ⁱ	NV ^j	Mal ^k	NF ^l	LR ^m
Óbex	0 ⁿ	0	0	0	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Ponte	misto	1	0	0	1	não	0	0	0	0	0	0	0
Mesencéfalo	mono	1	0	0	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Tálamo	mono	1	0	1	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Cerebelo	0	0	0	1	0	não	0	0	1	0	0	0	0
Hipocampo	0	0	0	0	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Córtex occipital	n/e ^o	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e
Córtex parietal	0	0	0	0	0	não	0	0	1	0	0	0	0
Córtex frontal	misto c/ <i>gitter</i>	3	3	0	1	não	3	2	3	3	3	0	0
Núcleos da base	mono	2	1	0	1	0	0	2	n/a ^p	0	0	0	0
G. Gasser	0	0	0	0	0	não	0	n/a	n/a	0	0	0	0

^atipo do infiltrado inflamatório; ^bintensidade do infiltrado; ^cgliose difusa; ^dgliose focal; ^etumefação dos núcleos das células endoteliais; ^fcorpúsculo de inclusão; ^ghemorragia; ^hedema da neurópila; ⁱmeningite; ^jneurônio vermelho; ^kmalacia; ^lneuronofagia; ^mlesão residual; ⁿ0 ausente, 1 discreto, 2 moderado, 3 acentuado; ^onão examinado; ^pnão se aplica.

Anexo 9 – Localização e intensidade das alterações histológicas no sistema nervoso central de bovino afetado pela meningoencefalite por herpesvírus bovino tipo-5.

V-452-03													
Alterações													
	TI ^a	Int ^b	GD ^c	GF ^d	TNCE ^e	CI ^f	Hem ^g	EN ^h	Men ⁱ	NV ^j	Mal ^k	NF ^l	LR ^m
Seção													
Óbex	misto	1 ⁿ	0	1	1	não	0	0	1	0	0	0	0
Ponte	mono	1	0	2	1	não	0	0	0	0	0	0	0
Mesencéfalo	mono	1	0	1	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Tálamo	mono	1	0	1	1	não	0	1	1	0	0	1	0
Cerebelo	0	0	0	0	0	não	0	0	1	0	0	0	0
Hipocampo	mono	1	3	1	1	não	0	1	1	0	0	0	0
Córtex occipital	0	0	0	0	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Córtex parietal	0	0	0	0	0	não	0	1	0	1	0	0	0
Córtex frontal	misto c/ <i>gitter</i>	3	3	2	3	não	2	3	2	3	3	3	0
Núcleos da base	misto	1	1	1	2	não	0	3	n/a ^o	3	0	1	0
G. Gasser	0	0	0	0	0	não	0	n/a	n/a	0	0	0	0

^atipo do infiltrado inflamatório; ^bintensidade do infiltrado; ^cgliose difusa; ^dgliose focal; ^etumefação dos núcleos das células endoteliais; ^fcorpúsculo de inclusão; ^ghemorragia; ^hedema da neurópila; ⁱmeningite; ^jneurônio vermelho; ^kmalacia; ^lneuronofagia; ^mlesão residual; ⁿ0 ausente, 1 discreto, 2 moderado, 3 acentuado; ^onão se aplica.

Anexo 10 – Localização e intensidade das alterações histológicas no sistema nervoso central de bovino afetado pela meningoencefalite por herpesvírus bovino tipo-5.

V-453-03													
Alterações													
	TI ^a	Int ^b	GD ^c	GF ^d	TNCE ^e	CI ^f	Hem ^g	EN ^h	Men ⁱ	NV ^j	Mal ^k	NF ^l	LR ^m
Seção													
Óbex	misto	1 ⁿ	1	2	2	não	0	0	0	0	0	1	0
Ponte	misto	1	1	2	1	não	0	0	0	0	0	0	0
Mesencéfalo	mono	1	0	1	1	não	0	0	0	0	0	0	0
Tálamo	misto	2	2	2	1	não	0	1	0	1	0	0	0
Cerebelo	0	0	0	0	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Hipocampo	0	0	0	0	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Córtex occipital	0	0	0	0	1	não	0	3	0	3	0	0	0
Córtex parietal	0	0	1	0	1	sim	0	3	0	3	0	0	0
Córtex frontal	misto c/ <i>gitter</i>	3	3	1	3	sim	3	3	3	3	3	1	1
Núcleos da base	misto	1	1	0	1	sim	0	3	n/a ^o	3	0	0	0
G. Gasser	0	0	0	0	0	não	0	n/a	n/a	0	0	0	0

^atipo do infiltrado inflamatório; ^bintensidade do infiltrado; ^cgliose difusa; ^dgliose focal; ^etumefação dos núcleos das células endoteliais; ^fcorpúsculo de inclusão; ^ghemorragia; ^hedema da neurópila; ⁱmeningite; ^jneurônio vermelho; ^kmalacia; ^lneuronofagia; ^mlesão residual; ⁿ0 ausente, 1 discreto, 2 moderado, 3 acentuado; ^onão se aplica.

Anexo 11 – Localização e intensidade das alterações histológicas no sistema nervoso central de bovino afetado pela meningoencefalite por herpesvírus bovino tipo-5

V-454-03													
Alterações													
	TI ^a	Int ^b	GD ^c	GF ^d	TNCE ^e	CI ^f	Hem ^g	EN ^h	Men ⁱ	NV ^j	Mal ^k	NF ^l	LR ^m
Seção													
Óbex	misto	1 ⁿ	0	0	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Ponte	misto	1	0	0	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Mesencéfalo	misto	1	1	0	1	não	0	0	1	0	0	0	0
Tálamo	misto	3	3	0	1	não	0	3	0	1	3	0	3
	<i>c/</i>												
	<i>gitter</i>												
Cerebelo	mono	1	0	1	0	não	0	0	1	0	0	0	0
Hipocampo	0	0	0	0	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Córtex occipital	n/e ^o	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e
Córtex parietal	mono	1	1	0	1	não	0	0	0	0	0	0	0
Córtex frontal	misto	3	3	2	2	não	0	3	2	0	3	0	3
	<i>c/</i>												
	<i>gitter</i>												
Núcleos da base	misto	3	3	1	1	não	0	3	n/a ^p	1	3	0	1
	<i>c/</i>												
	<i>gitter</i>												
G. Gasser	0	0	0	0	0	não	0	n/a	n/a	0	0	0	0

^atipo do infiltrado inflamatório; ^bintensidade do infiltrado; ^cgliose difusa; ^dgliose focal; ^etumefação dos núcleos das células endoteliais; ^fcorpúsculo de inclusão; ^ghemorragia; ^hedema da neurópila; ⁱmeningite; ^jneurônio vermelho; ^kmalacia; ^lneuronofagia; ^mlesão residual; ⁿ0 ausente, 1 discreto, 2 moderado, 3 acentuado; ^onão examinado; ^pnão se aplica.

Anexo 12 – Localização e intensidade das alterações histológicas no sistema nervoso central de bovino afetado pela meningoencefalite por herpesvírus bovino tipo-5.

V-455-03													
Alterações													
	TI ^a	Int ^b	GD ^c	GF ^d	TNCE ^e	CI ^f	Hem ^g	EN ^h	Men ⁱ	NV ^j	Mal ^k	NF ^l	LR ^m
Seção													
Óbex	mono	1 ⁿ	0	0	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Ponte	misto	1	0	1	1	não	0	0	0	0	0	0	0
Mesencéfalo	mono	1	1	1	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Tálamo	misto	2	3	1	1	não	0	3	1	2	2	0	0
	<i>c/</i>												
	<i>gitter</i>												
Cerebelo	0	0	0	1	0	não	0	0	1	0	0	0	0
Hipocampo	0	0	0	0	0	não	0	1	0	0	0	0	0
Córtex occipital	0	0	0	0	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Córtex parietal	misto	2	3	1	1	não	0	3	0	3	2	0	0
	<i>c/</i>												
	<i>gitter</i>												
Córtex frontal	misto	3	3	0	1	não	0	3	1	0	3	0	3
	<i>c/</i>												
	<i>gitter</i>												
Núcleos da base	misto	2	2	2	1	não	0	3	n/a ^o	1	0	1	0
G. Gasser	0	0	0	0	0	não	0	n/a	n/a	0	0	0	0

^atipo do infiltrado inflamatório; ^bintensidade do infiltrado; ^cgliose difusa; ^dgliose focal; ^etumefação dos núcleos das células endoteliais; ^fcorpúsculo de inclusão; ^ghemorragia; ^hedema da neurópila; ⁱmeningite; ^jneurônio vermelho; ^kmalacia; ^lneuronofagia; ^mlesão residual; ⁿ0 ausente, 1 discreto, 2 moderado, 3 acentuado; ^onão se aplica.

Anexo 13 – Localização e intensidade das alterações histológicas no sistema nervoso central de bovino afetado pela meningoencefalite por herpesvírus bovino tipo-5.

V-464-03													
Seção	Alterações												
	TI ^a	Int ^b	GD ^c	GF ^d	TNCE ^e	CI ^f	Hem ^g	EN ^h	Men ⁱ	NV ^j	Mal ^k	NF ^l	LR ^m
Óbex	mono	1 ⁿ	0	0	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Ponte	mono	1	1	1	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Mesencéfalo	mono	1	1	1	1	não	0	0	0	0	0	0	0
Tálamo	misto	2	1	1	1	não	0	1	0	0	0	0	0
Cerebelo	0	0	0	0	0	não	0	0	1	0	0	0	0
Hipocampo	0	0	0	0	1	não	0	0	0	0	0	0	0
Córtex occipital	0	0	0	0	0	não	0	0	1	0	0	0	0
Córtex parietal	0	0	0	0	0	não	0	0	1	0	0	0	0
Córtex frontal	misto c/ <i>gitter</i>	3	3	0	3	não	0	3	3	2	3	0	3
Núcleos da base	misto c/ <i>gitter</i>	3	3	3	3	não	0	3	n/a ^o	0	3	0	1
G. Gasser	0	0	0	0	0	não	0	n/a	n/a	0	0	0	0

^atipo do infiltrado inflamatório; ^bintensidade do infiltrado; ^cgliose difusa; ^dgliose focal; ^etumefalção dos núcleos das células endoteliais; ^fcorpúsculo de inclusão; ^ghemorragia; ^hedema da neurópila; ⁱmeningite; ^jneurônio vermelho; ^kmalacia; ^lneuronofagia; ^mlesão residual; ⁿ0 ausente, 1 discreto, 2 moderado, 3 acentuado; ^onão se aplica.

Anexo 14 – Localização e intensidade das alterações histológicas no sistema nervoso central de bovino afetado pela meningoencefalite por herpesvírus bovino tipo-5.

V-488-03													
Alterações													
	TI ^a	Int ^b	GD ^c	GF ^d	TNCE ^e	CI ^f	Hem ^g	EN ^h	Men ⁱ	NV ^j	Mal ^k	NF ^l	LR ^m
Seção													
Óbex	mono	2 ⁿ	1	2	1	não	0	1	1	0	0	1	0
Ponte	misto	1	1	1	1	não	0	0	0	0	0	0	0
Mesencéfalo	mono	2	1	2	1	não	0	1	0	0	0	0	0
Tálamo	mono	2	2	2	1	não	0	2	n/r ^o	0	0	1	0
Cerebelo	misto	2	1	1	1	não	0	1	1	0	0	0	0
Hipocampo	n/e ^p	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e
Córtex occipital	misto	2	1	1	1	não	0	3	2	0	0	0	0
Córtex parietal	mono	1	1	1	1	não	0	1	1	0	0	0	0
Córtex frontal	misto c/ gitter	3	3	0	1	não	0	3	3	3	3	0	1
Núcleos da base	mono	3	3	2	1	não	0	2	n/a ^q	0	0	0	0
G. Gasser	0	0	0	0	0	não	0	n/a	n/a	0	0	0	0

^atipo do infiltrado inflamatório; ^bintensidade do infiltrado; ^cgliose difusa; ^dgliose focal; ^etumefação dos núcleos das células endoteliais; ^fcorpúsculo de inclusão; ^ghemorragia; ^hedema da neurópila; ⁱmeningite; ^jneurônio vermelho; ^kmalacia; ^lneuronofagia; ^mlesão residual; ⁿ0 ausente, 1 discreto, 2 moderado, 3 acentuado; ^onão representado; ^pnão examinado; ^qnão se aplica.

Anexo 15 – Localização e intensidade das alterações histológicas no sistema nervoso central de bovino afetado pela meningoencefalite por herpesvírus bovino tipo-5.

V-119-04													
Alterações													
	TI ^a	Int ^b	GD ^c	GF ^d	TNCE ^e	CI ^f	Hem ^g	EN ^h	Men ⁱ	NV ^j	Mal ^k	NF ^l	LR ^m
Seção													
Óbex	mono	1 ⁿ	0	2	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Ponte	mono	1	1	2	0	não	0	0	0	1	0	0	0
Mesencéfalo	mono	1	2	1	1	não	0	1	0	1	0	0	0
Tálamo	misto	3	2	0	1	não	0	2	n/r ^o	3	1	0	0
	<i>c/ gitter</i>												
Cerebelo	mono	1	0	1	0	não	0	0	1	0	0	0	0
Hipocampo	mono	1	0	1	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Córtex occipital	mono	1	0	1	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Córtex parietal	mono	1	1	1	0	não	0	1	n/r	1	0	0	0
Córtex frontal	misto	3	3	0	1	não	0	3	n/r	2	3	0	0
	<i>c/ gitter</i>												
Núcleos da base	mono	1	1	1	1	não	0	2	n/a ^p	2	0	0	0
G. Gasser	0	0	0	0	0	não	0	n/a	n/a	0	0	0	0

^atipo do infiltrado inflamatório; ^bintensidade do infiltrado; ^cgliose difusa; ^dgliose focal; ^etumefação dos núcleos das células endoteliais; ^fcorpúsculo de inclusão; ^ghemorragia; ^hedema da neurópila; ⁱmeningite; ^jneurônio vermelho; ^kmalacia; ^lneuronofagia; ^mlesão residual; ⁿ0 ausente, 1 discreto, 2 moderado, 3 acentuado; ^onão representado; ^pnão se aplica.

Anexo 16 – Localização e intensidade das alterações histológicas no sistema nervoso central de bovino afetado pela meningoencefalite por herpesvírus bovino tipo-5.

Vn-158-04													
Alterações													
	TI ^a	Int ^b	GD ^c	GF ^d	TNCE ^e	CI ^f	Hem ^g	EN ^h	Men ⁱ	NV ^j	Mal ^k	NF ^l	LR ^m
Seção													
Óbex	misto	2 ⁿ	3	3	2	não	0	1	0	0	0	0	0
Ponte	misto	2	3	3	2	não	2	1	0	0	0	0	0
Mesencéfalo	misto	2	3	2	2	não	0	1	0	0	0	0	0
Tálamo	mono	1	1	1	1	não	0	0	0	0	0	0	0
Cerebelo	mono	2	3	3	2	não	0	1	2	0	0	0	0
Hipocampo	mono	1	2	1	1	não	0	0	0	0	0	0	0
Córtex occipital	mono	2	3	2	3	não	0	2	1	0	0	2	0
Córtex parietal	mono	2	3	3	3	não	0	1	0	1	0	1	0
Córtex frontal	mono	2	3	2	3	não	0	2	1	1	0	1	0
Núcleos da base	mono	2	2	1	3	não	0	2	n/a ^o	0	0	0	0
G. Gasser	n/e ^p	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e

^atipo do infiltrado inflamatório; ^bintensidade do infiltrado; ^cgliose difusa; ^dgliose focal; ^etumefação dos núcleos das células endoteliais; ^fcorpúsculo de inclusão; ^ghemorragia; ^hedema da neurópila; ⁱmeningite; ^jneurônio vermelho; ^kmalacia; ^lneuronofagia; ^mlesão residual; ⁿ0 ausente, 1 discreto, 2 moderado, 3 acentuado; ^onão se aplica; ^pnão examinado.

Anexo 17 – Localização e intensidade das alterações histológicas no sistema nervoso central de bovino afetado pela meningoencefalite por herpesvírus bovino tipo-5.

Vn-166-04													
Alterações													
	TI ^a	Int ^b	GD ^c	GF ^d	TNCE ^e	CI ^f	Hem ^g	EN ^h	Men ⁱ	NV ^j	Mal ^k	NF ^l	LR ^m
Seção													
Óbex	misto	1 ⁿ	0	1	1	não	0	0	0	0	0	0	0
Ponte	mono	1	0	1	1	não	0	0	0	0	0	0	0
Mesencéfalo	mono	3	0	0	1	não	2	0	0	0	0	0	0
Tálamo	mono	3	2	2	2	não	0	2	0	3	0	0	0
Cerebelo	0	0	0	0	0	não	0	0	1	0	0	0	0
Hipocampo	misto	2	2	1	1	não	0	3	0	0	0	0	0
Córtex occipital	mono	1	1	0	1	não	0	0	1	0	0	0	0
Córtex parietal	mono	1	1	0	2	não	0	1	1	0	0	0	0
Córtex frontal	mono	2	1	0	2	não	0	3	1	2	0	0	0
Núcleos da base	mono	3	2	1	2	não	0	3	n/a ^o	3	0	0	0
G. Gasser	0	0	0	0	0	não	0	n/a	n/a	0	0	0	0

^atipo do infiltrado inflamatório; ^bintensidade do infiltrado; ^cgliose difusa; ^dgliose focal; ^etumefação dos núcleos das células endoteliais; ^fcorpúsculo de inclusão; ^ghemorragia; ^hedema da neurópila; ⁱmeningite; ^jneurônio vermelho; ^kmalacia; ^lneuronofagia; ^mlesão residual; ⁿ0 ausente, 1 discreto, 2 moderado, 3 acentuado; ^onão se aplica.

Anexo 18 – Localização e intensidade das alterações histológicas no sistema nervoso central de bovino afetado pela meningoencefalite por herpesvírus bovino tipo-5.

Vn-258-04													
Alterações													
	TI ^a	Int ^b	GD ^c	GF ^d	TNCE ^e	CI ^f	Hem ^g	EN ^h	Men ⁱ	NV ^j	Mal ^k	NF ^l	LR ^m
Seção													
Óbex	mono	2 ⁿ	2	0	1	não	0	0	1	0	0	0	0
Ponte	mono	2	1	1	1	não	0	0	1	0	0	0	0
Mesencéfalo	mono	2	2	2	1	não	0	0	1	0	0	0	0
Tálamo	mono	3	3	3	0	não	0	2	0	0	0	1	0
Cerebelo	mono	1	1	0	0	não	0	0	2	0	0	0	0
Hipocampo	mono	2	1	2	1	não	0	0	2	0	0	0	0
Córtex occipital	mono c/ <i>gitter</i>	3	2	2	1	não	0	2	2	0	1	0	0
Córtex parietal	mono c/ <i>gitter</i>	3	0	0	1	não	0	1	3	0	2	0	0
Córtex frontal	mono c/ <i>gitter</i>	3	0	0	0	não	1	3	3	0	3	0	0
Núcleos da base	mono	3	2	2	3	não	0	2	3	3	0	0	0
G. Gasser	0	0	0	0	0	não	0	n/a ^o	n/a	0	0	0	0

^atipo do infiltrado inflamatório; ^bintensidade do infiltrado; ^cgliose difusa; ^dgliose focal; ^etumefação dos núcleos das células endoteliais; ^fcorpúsculo de inclusão; ^ghemorragia; ^hedema da neurópila; ⁱmeningite; ^jneurônio vermelho; ^kmalacia; ^lneuronofagia; ^mlesão residual; ⁿ0 ausente, 1 discreto, 2 moderado, 3 acentuado; ^onão se aplica.

Anexo 19 – Localização e intensidade das alterações histológicas no sistema nervoso central de bovino afetado pela meningoencefalite por herpesvírus bovino tipo-5.

Vn-270-04													
Alterações													
	TI ^a	Int ^b	GD ^c	GF ^d	TNCE ^e	CI ^f	Hem ^g	EN ^h	Men ⁱ	NV ^j	Mal ^k	NF ^l	LR ^m
Seção													
Óbex	mono	1 ⁿ	0	1	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Ponte	mono	1	0	3	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Mesencéfalo	mono	2	1	3	0	não	0	1	0	0	0	0	0
Tálamo	mono	2	3	2	0	não	0	1	n/r ^o	1	0	0	0
Cerebelo	mono	1	1	2	0	não	0	0	2	0	0	0	0
Hipocampo	mono	1	1	2	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Córtex occipital	0	0	0	2	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Córtex parietal	mono	1	1	1	0	não	0	0	1	0	0	0	0
Córtex frontal	mono c/ gitter	3	3	2	0	não	0	3	3	0	3	0	0
Núcleos da base	mono	3	3	3	2	não	0	3	n/a ^p	2	0	0	0
G. Gasser	0	0	0	0	0	não	0	n/a	n/a	0	0	0	0

^atipo do infiltrado inflamatório; ^bintensidade do infiltrado; ^cgliose difusa; ^dgliose focal; ^etumefação dos núcleos das células endoteliais; ^fcorpúsculo de inclusão; ^ghemorragia; ^hedema da neurópila; ⁱmeningite; ^jneurônio vermelho; ^kmalacia; ^lneuronofagia; ^mlesão residual; ⁿ0 ausente, 1 discreto, 2 moderado, 3 acentuado; ^onão representado; ^pnão se aplica.

Anexo 20 – Localização e intensidade das alterações histológicas no sistema nervoso central de bovino afetado pela meningoencefalite por herpesvírus bovino tipo-5.

Vn-271-04													
Alterações													
	TI ^a	Int ^b	GD ^c	GF ^d	TNCE ^e	CI ^f	Hem ^g	EN ^h	Men ⁱ	NV ^j	Mal ^k	NF ^l	LR ^m
Seção													
Óbex	mono	1 ⁿ	1	2	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Ponte	mono	1	1	1	0	não	0	0	1	0	0	0	0
Mesencéfalo	mono	2	1	2	0	não	0	0	0	2	0	1	0
Tálamo	mono	2	2	2	0	não	3	1	0	2	1	1	0
	<i>c/</i>												
	<i>gitter</i>												
Cerebelo	mono	1	1	2	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Hipocampo	mono	1	2	1	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Córtex occipital	mono	0	0	0	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Córtex parietal	mono	3	3	3	0	não	0	3	2	3	3	0	0
	<i>c/</i>												
	<i>gitter</i>												
Córtex frontal	mono	3	3	3	0	não	0	3	3	3	3	0	0
	<i>c/</i>												
	<i>gitter</i>												
Núcleos da base	mono	3	3	3	0	não	0	3	n/a ^o	0	0	0	0
G. Gasser	0	0	0	0	0	não	0	n/a	n/a	0	0	0	0

^atipo do infiltrado inflamatório; ^bintensidade do infiltrado; ^cgliose difusa; ^dgliose focal; ^etumefação dos núcleos das células endoteliais; ^fcorpúsculo de inclusão; ^ghemorragia; ^hedema da neurópila; ⁱmeningite; ^jneurônio vermelho; ^kmalacia; ^lneurionofagia; ^mlesão residual; ⁿ0 ausente, 1 discreto, 2 moderado, 3 acentuado; ^onão se aplica.

Anexo 21 – Localização e intensidade das alterações histológicas no sistema nervoso central de bovino afetado pela meningoencefalite por herpesvírus bovino tipo-5.

V-1029-05													
Alterações													
	TI ^a	Int ^b	GD ^c	GF ^d	TNCE ^e	CI ^f	Hem ^g	EN ^h	Men ⁱ	NV ^j	Mal ^k	NF ^l	LR ^m
Seção													
Óbex	n/e ⁿ	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e
Ponte	misto	2 ^o	2	3	2	não	0	0	0	0	0	0	0
Mesencéfalo	misto	1	2	2	0	não	0	0	0	0	0	1	0
Tálamo	misto	1	1	2	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Cerebelo	mono	1	1	1	0	não	0	0	1	0	0	0	0
Hipocampo	0	0	1	0	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Córtex occipital	0	0	0	0	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Córtex parietal	mono	1	0	0	0	não	0	0	0	1	0	1	0
Córtex frontal	mono	1	0	0	0	não	0	0	0	0	0	0	0
Núcleos da base	mono	2	1	1	0	não	0	0	n/a ^p	0	0	0	0
G. Gasser	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e

^atipo do infiltrado inflamatório; ^bintensidade do infiltrado; ^cgliose difusa; ^dgliose focal; ^etumefação dos núcleos das células endoteliais; ^fcorpúsculo de inclusão; ^ghemorragia; ^hedema da neurópila; ⁱmeningite; ^jneurônio vermelho; ^kmalacia; ^lneuronofagia; ^mlesão residual; ⁿnão examinado; ^o0 ausente, 1 discreto, 2 moderado, 3 acentuado; ^pnão se aplica.

