

Diagnóstico diferencial das doenças neurológicas dos bovinos no estado do Paraná¹

Gustavo R. Queiroz², Rodrigo A.M. de Oliveira³, Karina K.M.C. Flaiban⁴,
Giovana W. Di Santis⁴, Ana Paula F.R.L. Bracarense⁴, Selwyn A. Headley⁴,
Amauri A. Alfieri⁴ e Júlio A.N. Lisbôa^{5*}

ABSTRACT.- Queiroz G.R., Oliveira R.A.M., Flaiban K.K.M.C., Di Santis G.W., Bracarense A.P.F.R.L., Headley S.A., Alfieri A.A. & Lisbôa J.A.N. 2018. [**Differential diagnosis of neurologic diseases of cattle in the state of Paraná.**] Diagnóstico diferencial das doenças neurológicas dos bovinos no estado do Paraná. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 38(7):1264-1277. Departamento de Clínicas Veterinárias, Centro de Ciências Agrárias, Universidade Estadual de Londrina, Campus Universitário, Cx. Postal 6001, Londrina, PR 86051-990, Brazil. E-mail: janlisboa@uel.br

The aim of this study was to identify the neurological diseases that affected cattle in Paraná state between the years 2009 and 2015. The investigation took place, preferably, in the farms where cases occurred. Information on the evolution of the diseases in the affected cattle of the herd was recorded, and the probable risk factors were identified. All general and neurological examination procedures were performed systematically for the characterization of the neurological syndrome in each case. Samples of blood and CSF for laboratory exams were also collected. According to the evolution features and the severity of the observed clinical signs, the diseased cattle were kept alive to follow the progress of the disease, or were submitted to euthanasia followed by necropsy. Fragments of tissues from nervous system and other organs were collected for histopathological examination. Direct immunofluorescence test and biological test were performed on all the cattle that died, in order to confirm or rule out the diagnosis of rabies. Specific virology, bacteriology and toxicology laboratory methods were used as complementary exams in order to establish differential diagnosis. A total of 236 cattle with neurological disease were investigated, 85 cases of individual occurrence and 151 cases distributed by outbreaks that occurred in 79 herds. Encephalopathies (180/236, 76.2%) predominated over mielopathies (27/236, 11.4%). Inflammatory diseases caused by infections (98/236, 41.5%) and the toxic diseases (91/236, 38.6%) were the main causes, while degenerative (10/236, 4.2%), metabolic (9/236; 3.8%), physical (9/236, 3.8%), neoplastic (4/236, 1.7%), and congenital defects (1/236, 0.4%) occurred less often. The inconclusive cases were 5.9% (14/236). BoHV-5 meningoencephalitis and rabies were diseases of higher frequency and may be considered the most important. Among the toxic causes, plant poisonings were highlighted (63/91, 69.2%) and were responsible for 26.6% of all cases. Polioencephalomalacia, thrombotic meningoencephalitis caused by *Histophilus somni* and botulism were also highlighted. This information helps veterinarians to adopt more effective diagnostic and preventive approaches and is valuable to the state's official epidemiological surveillance system.

INDEX TERMS: Differential diagnosis, neurologic diseases, cattle, Paraná, encephalopathies, rabies, BoHV-5 encephalitis, poisoning plants.

¹ Recebido em 20 de junho de 2017.

Aceito para publicação em 29 de junho de 2017.

Parte da Tese de Doutorado em Ciência Animal do primeiro autor, Universidade Estadual de Londrina.

² Universidade Norte do Paraná (Unopar), Rua Marselha 183, Londrina, PR 86041-140, Brasil.

³ Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais (Cescage), Rua Balduino Taques 810, Ponta Grossa, PR 84010-000, Brasil.

⁴ Departamento de Medicina Veterinária Preventiva, Centro de Ciências Agrárias (CCA), Universidade Estadual de Londrina (UEL), Campus Universitário, Cx. Postal 6001, Londrina, PR 86051-990.

⁵ Departamento de Clínicas Veterinárias, CCA-UEL, Londrina, PR 86051-990.
*Autor para correspondência: janlisboa@uel.br

RESUMO. O objetivo deste trabalho foi identificar as doenças neurológicas que acometeram bovinos no estado do Paraná entre os anos de 2009 e 2015. A investigação aconteceu, preferencialmente, nas propriedades rurais onde os casos ocorreram. Foram registradas as informações sobre a evolução das doenças nos bovinos afetados do rebanho, e os prováveis fatores de risco foram identificados. Todos os procedimentos de exame físico geral e neurológico foram realizados sistematicamente para a caracterização da síndrome neurológica presente. Amostras de sangue e de líquor foram colhidas para a realização de exames laboratoriais. De acordo com o tempo de evolução e com a gravidade dos sinais clínicos observados, os bovinos doentes eram mantidos vivos para acompanhamento da evolução ou da resposta ao tratamento, ou eram submetidos à eutanásia seguida de necropsia. Fragmentos do sistema nervoso e dos demais órgãos foram colhidos para exame histopatológico. O exame de imunofluorescência direta e a prova biológica em camundongos foram realizados em todos os bovinos que morreram, com a finalidade de confirmar ou descartar o diagnóstico de raiva. Métodos laboratoriais específicos das rotinas de virologia, bacteriologia e toxicologia foram empregados, como complementares, para o estabelecimento do diagnóstico diferencial. Foram investigados 236 bovinos com doença neurológica, sendo 85 casos de ocorrência individual e 151 casos distribuídos por surtos que ocorreram em 79 rebanhos. As encefalopatias (180/236; 76,2%) predominaram sobre as mielopatias (27/236; 11,4%). As doenças inflamatórias determinadas por infecções (98/236; 41,5%) e as doenças tóxicas (91/236; 38,6%) foram as principais, enquanto as causas degenerativas (10/236; 4,2%), metabólicas (9/236; 3,8%), físicas (9/236; 3,8%), neoplásicas (4/236; 1,7%), e os defeitos congênitos (1/236; 0,4%) ocorreram menos frequentemente. Os casos inconclusivos somaram 5,9% (14/236). A meningoencefalite por BoHV-5 e a raiva foram as doenças de frequência maior e podem ser consideradas as mais importantes. Dentre as causas tóxicas, as intoxicações por plantas se destacaram (63/91; 69,2%) e foram responsáveis por 26,6% de todos os casos. Destacaram-se ainda a polioencefalomalácia, a meningoencefalite trombótica por *Histophilus somni* e o botulismo. Essas informações contribuem para que os médicos veterinários adotem condutas mais efetivas de diagnóstico e de prevenção, e são valiosas para o sistema oficial de vigilância epidemiológica do estado.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Diagnóstico diferencial, doenças neurológicas, bovinos, Paraná, encefalopatias, raiva, encefalite por BoHV-5, plantas tóxicas.

INTRODUÇÃO

As doenças do sistema nervoso central (SNC) dos bovinos constituem um grupo de enfermidades importantes, geralmente fatais, que muitas vezes ocorrem sob a forma de surtos, causando prejuízos econômicos expressivos para a pecuária brasileira (Sanchez et al. 2000, Ribas et al. 2013). Devem ser consideradas como um conjunto de enfermidades porque se manifestam por distúrbios neurológicos comuns, variáveis e inespecíficos. Desta maneira, confundem-se entre si, o que torna o diagnóstico diferencial uma necessidade e um desafio. As causas podem ser infecciosas, tóxicas, físicas, metabólicas, congênitas e neoplásicas, as quais produzem processos de

natureza inflamatória, vascular e degenerativa no encéfalo ou na medula espinhal (Barros et al. 2006).

A importância do estudo das doenças neurológicas aumentou a partir de 1986 com o aparecimento da encefalopatia espongiiforme dos bovinos (EEB) (Wells et al. 1987) que, além de sua relevância na sanidade animal, foi associada ao aparecimento de uma nova variante da doença de Creutzfeldt-Jacob (vCJD) em humanos na Inglaterra (Will et al. 1996, Almond & Pattison 1997).

No Brasil, existem poucos levantamentos sobre a ocorrência dessas doenças em bovinos. Podem ser citados sete levantamentos, sendo três no estado do Rio Grande do Sul (Sanchez et al. 2000, Barros 2009, Rissi et al. 2010), dois no estado do Mato Grosso do Sul (Lemos et al. 2001, Ribas et al. 2013), um envolvendo Mato Grosso do Sul e São Paulo (Lemos 2005), e o último no semiárido Nordeste (Galiza et al. 2010). Esses levantamentos reforçam o conceito de que a raiva é a doença inflamatória do SNC mais prevalente, e de que as meningoencefalites bacterianas ocorrem com menor frequência do que as de etiologia viral. Ao contrário dos países de clima frio, a listeriose é uma doença de prevalência reduzida em bovinos.

O Brasil tem dimensões continentais, e possui o maior rebanho bovino comercial do mundo, com aproximadamente 200 milhões de cabeças (Brasil 2017a). Os sete estudos mencionados demonstraram a ocorrência das enfermidades neurológicas dos bovinos em apenas seis estados. É incerto que as informações geradas por esses levantamentos possam ser extrapoladas para as demais regiões ou estados brasileiros. A sua abrangência deve ser limitada à região estudada porque algumas destas doenças têm caráter regional, principalmente aquelas causadas por plantas tóxicas. Assim sendo, esse tipo de levantamento deve ser encorajado nos diferentes estados. O reconhecimento das frequências das enfermidades em um estado ou região é o primeiro passo para orientar ações futuras e estratégicas de prevenção.

As doenças neurológicas já relatadas no estado do Paraná são a raiva (Patrício et al. 2007, 2009, Dognani et al. 2016), a encefalite por BoVH-5 (Claus et al. 2007, Lisbôa et al. 2009, Lunardi et al. 2009), a febre catarral maligna (Batista & Guidi 1988) e a encefalopatia hepática causada pela intoxicação por *Senecio brasiliensis* (Basile et al. 2005). Os autores desconhecem que tenha havido registros sobre a ocorrência de outras doenças no estado, anteriormente ao início deste estudo. O objetivo deste trabalho foi identificar as doenças neurológicas que acometeram bovinos no estado do Paraná, entre os anos de 2009 e 2015, estabelecendo o diagnóstico diferencial entre elas.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo prospectivo foi executado entre fevereiro de 2009 e dezembro de 2015, após aprovações pela CEUA/UEL sob os protocolos 04/2009 e 32340.2012.04. Em todos os casos investigados, foram obedecidas as normas relacionadas à vigilância epidemiológica da raiva e da Encefalopatia Espongiiforme Bovina (EEB), segundo as normativas: MAPA nº 05, de 1º de março de 2002 (Brasil 2009) e MAPA SDA nº 018, de 15 de fevereiro de 2002 (Brasil 2017b), respectivamente. A parceria técnica com a Agência de Defesa Agropecuária do Paraná (ADAPAR) e com colaboradores de diferentes Instituições de Ensino Superior do estado foi estabelecida para a execução do estudo.

As investigações aconteceram, preferencialmente, nas propriedades rurais onde os casos ocorreram. Após a notificação de ocorrências de surtos ou de casos isolados com suspeita de doença neurológica, a equipe de pesquisadores se deslocava até o local. Eventualmente, o trabalho foi conduzido no âmbito do Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina e de outras Instituições parceiras nos casos em que os animais doentes foram encaminhados. A investigação se iniciou com a caracterização do problema e com a determinação dos prováveis fatores de risco envolvidos. Foram registradas todas as informações sobre a evolução das doenças nos bovinos afetados do rebanho e sobre as características do manejo sanitário, nutricional e a ocorrência de doença prévia na propriedade. Todos os procedimentos como exame físico geral e neurológico foram realizados sistematicamente para a caracterização da síndrome neurológica presente e para a determinação da suspeita clínica.

Em todos os casos, amostras de sangue foram colhidas, por meio da punção da veia jugular, utilizando-se frascos à vácuo com anticoagulante EDTA para a realização do hemograma, e frascos sem anticoagulante para exames de bioquímica sérica e frascos com heparina para o exame quantitativo de chumbo, quando necessário. O líquido cefalorraquidiano (LCR) foi colhido por meio de punção no espaço atlanto-occipital (Scott 2004), utilizando-se a agulha metálica do cateter intravenoso 18G, com 5cm de comprimento. A colheita foi realizada por gotejamento espontâneo desprezando-se o volume inicial de 3mL. Todo o material foi mantido refrigerado até a chegada ao laboratório.

De acordo com o tempo de evolução e com a gravidade dos sinais clínicos observados, os bovinos doentes eram mantidos vivos para serem acompanhados clinicamente com visitas futuras ou eram submetidos à eutanásia. Tentativas de tratamento foram adotadas em número pequeno de animais. O protocolo de eutanásia consistia em administração intravenosa de cloridrato de xilazina (0,2mg/kg), seguido por cetamina (6mg/kg) e solução de KCl 20% administrada em volume suficiente para provocar a parada cardíaca (Brasil 2013).

A necropsia compreendia a avaliação macroscópica de todos os órgãos seguida da colheita de fragmentos. O encéfalo foi removido por completo, assim como, o conjunto dos gânglios do nervo trigêmeo (GNT), *rete mirabile* e hipófise. Conforme o caso, a medula espinhal também era retirada. Fragmentos de tálamo, córtex occipital, cerebelo e medula cervical foram colhidos, mantidos refrigerados e encaminhados, posteriormente, para o diagnóstico de raiva. Nos bovinos com 24 meses de idade ou mais, amostras do tronco encefálico foram fixadas em solução de formol a 10% e também encaminhadas para o diagnóstico histopatológico da EEB. Os seguintes fragmentos do Sistema Nervoso (SN) foram sistematicamente colhidos, mantidos congelados e, posteriormente, submetidos à reação em cadeia da polimerase (PCR) para a detecção dos genomas de BoHV-5, BoHV-1, OvHV-2, *Histophilus somni* e *Listeria monocytogenes*: telencéfalo (córtex frontal, parietal, temporal e occipital), cerebelo, tálamo, ponte e GNT. As demais porções do SN e os fragmentos colhidos dos outros órgãos eram fixados em solução de formalina tamponada a 10% para os exames histopatológicos.

Os componentes do eritrograma e a contagem total de leucócitos foram determinados em analisador hematológico (MS4® Melet Scholoesing Laboratories, Laborsys). A contagem diferencial de leucócitos foi realizada em esfregaços sanguíneos corados pela técnica de Romanowsky (Panótico Rápido LB®; Laborclin) (Jain 1993). A determinação da concentração da proteína plasmática total foi realizada por refratometria e a concentração do fibrinogênio plasmático foi determinada pelo método da precipitação pelo calor seguido da leitura refratométrica (Kaneko & Smith 1967).

As concentrações de creatinina e de ureia e as atividades séricas das enzimas aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina, gamaglutamiltransferase, e creatina quinase foram mensuradas por técnicas cinéticas a 37°C. As mensurações das concentrações de proteína total e das bilirrubinas total e direta no soro sanguíneo foram realizadas por métodos colorimétricos. Empregaram-se reagentes comerciais específicos (Dimension Flex® Reagent Cartridge) e leitura espectrofotométrica, utilizando-se aparelho de bioquímica úmida (Dimension Xpand Plus®, Siemens). A concentração da bilirrubina indireta foi calculada por subtração entre os valores da bilirrubina total e da bilirrubina direta.

O LCR foi analisado empregando-se os métodos rotineiros (Welles et al. 1992, Scott 2004). Na análise física foram avaliados o aspecto, a coloração e a densidade por refratometria. A contagem de células foi realizada em câmara de Fuchs-Rosenthal (Stöber 1993). Para a contagem diferencial das células e para a avaliação da morfologia celular foi utilizada a coloração de Romanowsky (Panótico Rápido LB®; Laborclin). As concentrações de glicose (Glucose Flex®, Siemens) e de proteínas (Urinary/Cerebrospinal Fluid Protein Flex®, Siemens) foram determinadas por método enzimático colorimétrico, e a concentração de sódio foi mensurada por método de eletrodo íon seletivo (QuikLYTE® Integrated Multisensor, Siemens), com leitura em analisador bioquímico (Dimension Xpand Plus, Siemens).

Os fragmentos dos órgãos e do SN fixados em formol foram submetidos à desidratação em soluções crescentes de álcoois, diafanização em xilol e inclusão em parafina. Cortes de 5µm de espessura foram corados pelo método de hematoxilina-eosina (HE). Foram confeccionadas lâminas dos seguintes cortes histológicos: córtex (frontal, parietal, occipital e temporal), tálamo, colículo rostral e caudal, ponte, óbex, cerebelo, GNT, *rete mirabile* carotídea, hipófise e medula espinhal, assim como dos outros órgãos colhidos (músculo cardíaco e esquelético, pulmão, fígado, rins, baço, intestinos e linfonodos).

As pessoas envolvidas na colheita e no processamento das amostras do SN e do LCR eram obrigatoriamente imunizadas contra a raiva. Em todas as situações, equipamentos de proteção individual foram utilizados com rigor sistemático para impedir a exposição ao *Lyssavirus*.

Os exames realizados para a confirmação do diagnóstico de raiva foram a imunofluorescência direta (IFD) (Dean et al. 1996) e a prova biológica de inoculação intracerebral em camundongos (Koprowski 1996), ambas realizadas no Centro de Diagnóstico Marcus Enrietti (CDME), tendo a histopatologia caráter complementar. A confirmação do diagnóstico de meningoencefalite por BoHV-5 ou por BoHV-1 baseou-se na histopatologia e na confirmação da presença do DNA viral no SN por meio da PCR (Claus et al. 2007); as alterações observadas no LCR tiveram caráter complementar. Nos casos de febre catarral maligna (FCM) o diagnóstico foi confirmado por meio da histopatologia e da PCR em fragmentos do encéfalo (Headley et al. 2013a). Os diagnósticos de meningoencefalite trombótica por *Histophilus somni* foram confirmados a partir do exame histopatológico e da PCR em material do encéfalo (Headley et al. 2015). A listeriose foi diagnosticada por meio da histopatologia e da PCR em fragmento do tronco encefálico (Headley et al. 2014a). A confirmação do diagnóstico dos processos provocados por agentes bacterianos não específicos envolvendo o encéfalo ou a medula baseou-se nos achados macroscópicos durante a necropsia e na histopatologia; as alterações hematológicas, a hiperfibrinogenemia e as alterações observadas no LCR foram informações relevantes complementares. Nos casos de Babesiose cerebral, as hemácias parasitadas foram detectadas em esfregaços sanguíneos e em decalques do telencéfalo corados

(Barros et al. 2006). O diagnóstico de neosporose foi confirmado por detecção do DNA do protozoário no tecido nervoso por PCR (Macedo et al. 2013) e por histopatologia do SNC.

Nos casos de intoxicação por plantas, foram observadas as presenças das plantas nas propriedades e as evidências de que tenham sido ingeridas, complementando-se com a identificação botânica, quando era necessário. Os resultados das dosagens bioquímicas séricas e da histopatologia permitiram a conclusão do diagnóstico. Nas intoxicações por nitrato/nitrito, o diagnóstico foi confirmado com a prova da difenilamina (Radostits et al. 2007). Para descartar o diagnóstico de intoxicação por chumbo, em alguns casos, utilizou-se a dosagem no sangue por meio da espectrofotometria de absorção atômica (Stair et al. 1995). Nas intoxicações por organofosforado e carbamato foram consideradas a resposta ao tratamento com atropina e a presença destas substâncias no fígado confirmada por cromatografia de camada delgada (método qualitativo) (Frank et al. 1991). Para a confirmação do diagnóstico de botulismo empregou-se a prova de inoculação intraperitoneal em camundongos, utilizando, como inóculo, o extrato de fígado do bovino acometido (Dutra et al. 1993). O diagnóstico dos casos de tétano baseou-se nas manifestações clínicas características. A intoxicação por cloreto de sódio (NaCl) foi confirmada pela concentração de sódio no LCR maior do que 144mmol/L (Mackay & Van Metre 2015).

Os casos de polioencefalomalácia (PEM) foram concluídos por meio do exame histopatológico nos bovinos que morreram e por meio da resposta rápida ao tratamento com tiamina nos bovinos que sobreviveram. Em relação à causa provável, a ingestão de enxofre em excesso foi confirmada pela mensuração desse elemento em componentes da dieta empregando-se espectrofotometria de absorção atômica. O metabolismo alterado da tiamina foi admitido quando a ingestão excessiva de enxofre, a intoxicação por chumbo e a intoxicação por NaCl foram descartadas como a causa.

O diagnóstico dos casos de trauma envolvendo o crânio ou a coluna vertebral baseou-se na presença de hemácias crenadas no LCR, nas evidências anátomo e histopatológicas e, eventualmente, na resposta ao tratamento com tiamina e com dexametasona. O diagnóstico de acetonemia e de hipocalcemia foram concluídos com dosagens da bioquímica sérica e com a resposta positiva aos tratamentos com glicose e com soluções contendo sais de cálcio, respectivamente. Para as causas neoplásicas, a histopatologia teve a maior importância, e o teste de imunodifusão em gel de ágar foi também confirmatório no caso da leucose enzoótica bovina (Leuzzi Júnior et al. 2003).

As doenças diagnosticadas, nesta pesquisa, foram arbitrariamente divididas em categorias de acordo com a sua natureza: inflamatória/infeciosa, tóxica, degenerativa, física, metabólica, neoplásica e defeitos congênitos. Os casos inconclusivos compuseram um grupo único e consistiam de doenças do SN, nas quais não se conseguiu estabelecer a etiologia.

Foi determinada a distribuição de frequências de cada enfermidade. Coeficientes de morbidade e de letalidade foram calculados para algumas doenças inflamatórias ou tóxicas que ocorreram na forma de surtos. O teste do Qui-quadrado foi empregado para verificar se havia associação dos meses do ano com a ocorrência de raiva, de encefalite por BoHV-5 e de intoxicações por plantas (n=39), incluindo, em conjunto: *Senna obtusifolia*, *Crotalaria* spp., *Senecio brasiliensis*, *Tabernaemontana catharinensis*, *S. occidentalis*, *Acanthocladus brasiliensis*, *Ateleia glazioviana* e *Baccharis megapotamica*. Admitiu-se a probabilidade de erro de 5%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período que compreendeu o estudo foram acompanhados 236 casos de bovinos acometidos por doença neurológica. Foram visitadas 126 propriedades rurais localizadas em 79 municípios, distribuídos nas 10 mesorregiões do estado do Paraná (Fig.1). Esta pesquisa conseguiu abranger todas as mesorregiões do estado, contudo, a distribuição dos casos não foi uniforme. O maior número ocorreu nas mesorregiões que se localizam ao norte do estado, devido à interação maior com os médicos veterinários da ADAPAR, o que resultou na geração de notificação mais numerosa e frequente. Os animais investigados eram, em maioria, bovinos de corte (186/236; 78,8%) manejados extensivamente. Isso é coerente com a abrangência geográfica alcançada, pois as mesorregiões Noroeste, Norte Central e Norte Pioneiro concentram os maiores efetivos de bovinos com aptidão para corte, que somados representam 52,2% de todos os criados no estado (Oliveira et al. 2015). As notificações de casos em bovinos leiteiros, os quais se concentram nas mesorregiões Oeste, Sudoeste e Centro Sul, ocorreram menos frequentemente (50/236; 21,2%).

Dos 236 casos investigados, 85 (36,1%) foram casos individuais dentro do rebanho e 151 (63,9%) foram casos distribuídos por surtos que ocorreram em 79 rebanhos. A maioria dos casos teve a morte como desfecho (193/236; 81,7%). As encefalopatias (180/236; 76,2%) predominaram sobre as mielopatias (27/236; 11,4%) e essas últimas se apresentaram, principalmente, como casos individuais. As causas inflamatórias determinadas por infecções e as causas tóxicas foram as principais enfermidades, somando 80,1% de todos os casos (Quadro 1). As causas degenerativas, metabólicas, físicas, neoplásicas e os defeitos congênitos ocorreram menos frequentemente, somando 9,7% de todos os casos. Não foram diagnosticados casos de EEB durante o período estudado. As doenças inflamatórias e as doenças tóxicas possuem destaque não somente porque foram mais frequentes, mas, sobretudo, porque ocorreram, muitas vezes, sob a forma de surtos com mais de um animal acometido no rebanho (Quadro 2). Foram responsáveis, portanto, por gerar prejuízo econômico maior. Dentre as demais causas, somente as degenerativas, representadas pela PEM, aconteceram como surtos. Relatos de outros pesquisadores do Rio Grande do Sul (Sanchez et al. 2000, Barros 2009, Rissi et al. 2010), do Mato Grosso do Sul (Lemos et al. 2001, Lemos 2005, Ribas et al. 2013) e do semiárido nordestino (Galiza et al. 2010) condizem com o resultado de que as doenças inflamatórias e tóxicas do SN são as mais frequentes em suas regiões.

Os casos sem diagnóstico etiológico foram classificados como inconclusivos e somaram 5,9% da casuística geral desse estudo. Esse resultado é muito inferior aos outros levantamentos de doenças do SN em bovinos, nos quais a percentagem de casos inconclusivos foi 26,6% (Sanchez et al. 2000), 32,9% (Lemos et al. 2001), 16,5% (Galiza et al. 2010) e 46,2% (Ribas et al. 2013), devendo-se destacar que, ao contrário do presente estudo, todos os demais foram estudos retrospectivos. Dois fatores relacionados aos procedimentos adotados no estudo podem explicar o pequeno número de casos inconclusivos comparado com outras pesquisas. A investigação clínico-patológica realizada nas propriedades rurais em que os casos estavam acontecendo possibilitou a caracterização epidemiológica mais fiel, a detecção dos fatores de risco prováveis, a interpretação correta das manifestações

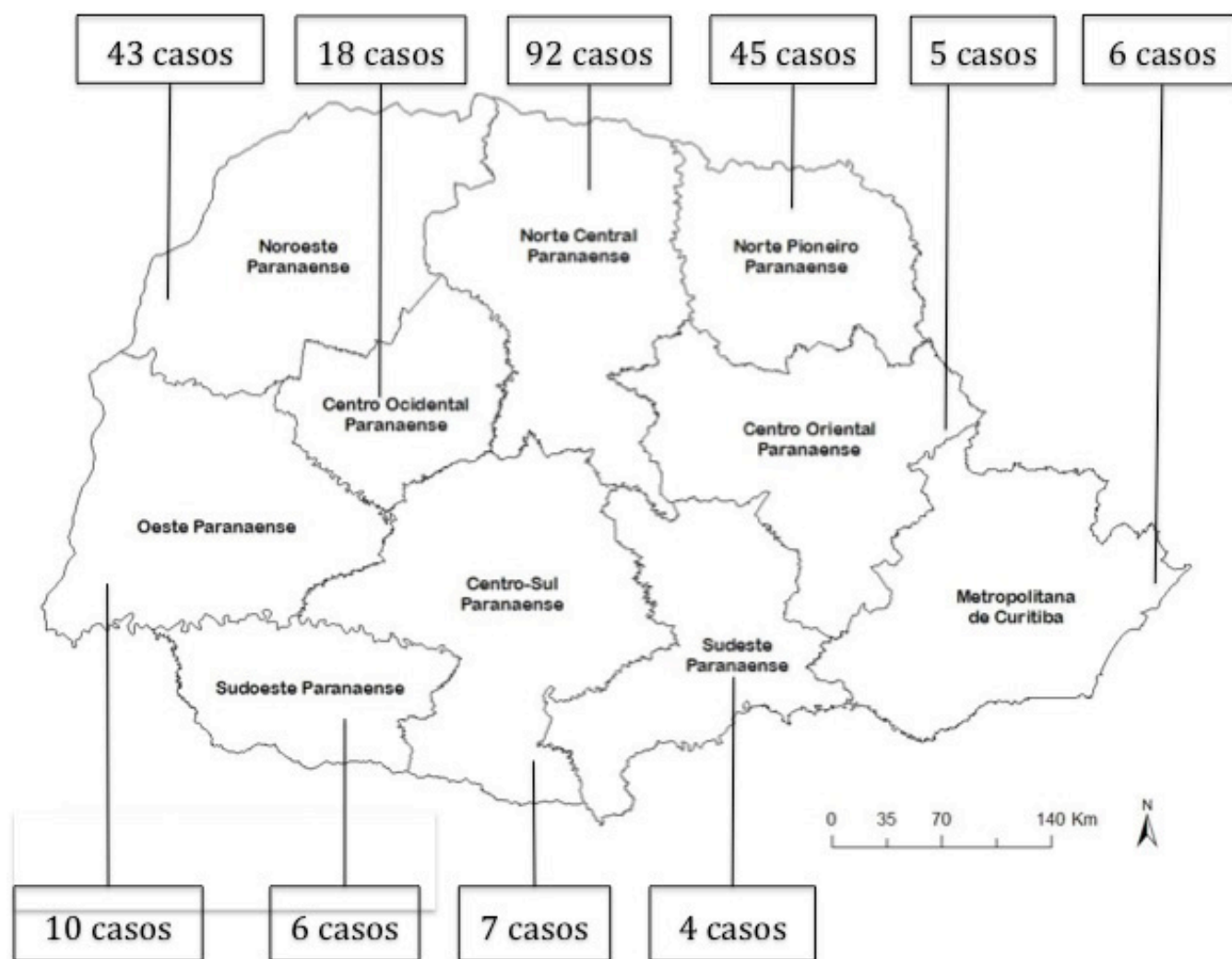


Fig.1. Distribuição dos 236 casos de doenças neurológicas em bovinos de acordo com as mesorregiões do estado do Paraná, entre 2009 e 2015.

Quadro 1. Diagnóstico diferencial das doenças neurológicas dos bovinos (n=236) no estado do Paraná, entre 2009 e 2015

Causas	Diagnóstico	n	%
Inflamatórias		98	41,5
	Encefalite não supurativa por BoHV-5	30	12,71
	Raiva	28	11,86
	Meningoencefalite trombótica por <i>Histophilus somni</i>	8	3,39
	Febre catarral maligna	5	2,12
	Babesiose cerebral	5	2,12
	Encefalite bacteriana	4	1,69
	Sepse	3	1,27
	Piogranuloma no canal medular com compressão medular	3	1,27
	Encefalite não supurativa por BoHV-1	2	0,85
	Abscesso cerebral	2	0,85
	Listeriose	2	0,85
	Mielite bacteriana	2	0,85
	Neosporose	1	0,42
	Abscesso no canal vertebral com compressão medular	1	0,42
	Osteomielite bacteriana com compressão medular	1	0,42
	Abscesso paravertebral com neurite	1	0,42

Quadro 1. Continuação...

Causas	Diagnóstico	n	%
Tóxicas		91	38,6
	Intoxicação por <i>Senna obtusifolia</i>	18	7,63
	Intoxicação por <i>Tabernaemontana catharinensis</i>	11	4,66
	Botulismo	8	3,39
	Intoxicação por nitrato/nitrito	7	2,97
	Intoxicação por <i>Crotalaria</i> spp.	6	2,54
	Intoxicação por <i>Senecio brasiliensis</i>	6	2,54
	Síndrome tremorgênica (<i>Cynodon nlemfuensis</i>)	5	2,12
	Intoxicação por NaCl	5	2,12
	Intoxicação por <i>Senna occidentalis</i>	4	1,69
	Tétano	3	1,27
	Síndrome tremorgênica (<i>Cynodon dactylon</i>)	3	1,27
	Intoxicação por <i>Acanthocladus brasiliensis</i>	3	1,27
	Intoxicação por <i>Ateleia glazioviana</i>	3	1,27
	Intoxicação por <i>Baccharis megapotamica</i>	2	0,85
	Intoxicação por <i>Brachiaria decumbens</i>	2	0,85
	Intoxicação por carbamato	2	0,85
	Intoxicação por ureia	1	0,42
	Intoxicação por fosforado	1	0,42
	Micotoxicose	1	0,42
Degenerativas		10	4,2
	Polioencefalomalácia	9	3,81
	Metabolismo alterado da tiamina (n=6)		
	Excesso de enxofre na dieta (n=3)		
	Mielopatia degenerativa	1	0,42
Metabólicas		9	3,8
	Deficiência nutricional crônica	2	0,85
	Encefalopatia urêmica	2	0,85
	Hipocalcemia não puerperal	2	0,85
	Acetonemia nervosa	1	0,42
	Hipocalcemia puerperal	1	0,42
	Prematuridade	1	0,42
Físicas		9	3,8
	Trauma cranioencefálico	5	2,12
	Trauma de coluna com compressão medular	3	1,27
	Paralisia obstétrica materna	1	0,42
Neoplásicas		4	1,7
	Leucose esporádica juvenil atípica	2	0,85
	Leucose enzoótica com compressão medular	1	0,42
	Carcinoma de células escamosas no tronco encefálico	1	0,42
Defeitos congênitos		1	0,4
	Hidrocefalia por infecção com BVDV	1	0,42
Inconclusivos		14	5,9
	Encefalopatia a esclarecer	4	1,69
	Encefalite com vasculite multifocal a esclarecer	1	0,42
	Tetraparesia flácida a esclarecer	6	2,54
	Espongiose a esclarecer	2	0,85
	Convulsão a esclarecer	1	0,42

clínicas e das lesões macroscópicas presentes, e a realização apropriada da colheita e da conservação das amostras de material biológico selecionadas para exames laboratoriais. O segundo fator diferencial desse estudo se relaciona à participação efetiva de uma equipe multidisciplinar envolvida, aumentando a probabilidade de sucesso na definição do diagnóstico devido à aplicação racional e conjunta de rotinas laboratoriais das diferentes áreas do conhecimento.

Dentre as doenças inflamatórias, a meningoencefalite por BoHV-5 e a raiva foram as que se destacaram, representando 59,1% (58/98) (Quadro 1). De acordo com os resultados apresentados por Dognani et al. (2016), a raiva deve ser considerada a doença do SN dos bovinos mais importante no estado do Paraná, ocorrendo em três de cada dez bovinos que morreram com sinais de disfunção neurológica. Durante os anos de vigência do presente estudo, os dados do Serviço Oficial indicaram que a raiva foi confirmada em 511 bovinos cujos materiais de encéfalo foram processados para o diagnóstico. Esta é, de fato, a doença inflamatória do SNC mais relevante em bovinos no Brasil, conforme as evidências em diferentes estados (Sanchez et al. 2000, Lemos et al. 2001, Reis et al. 2003, Lima et al. 2005, Barros 2009, Galiza et al. 2010, Lucena et al. 2010, Rissi et al. 2010, Pedroso et al. 2012, Ribas et al. 2013). Os casos de raiva não predominaram nesse estudo porque, obedecendo aos termos de acordo da parceria, os médicos veterinários da ADAPAR conduziam os casos quando suspeitavam de raiva e não faziam a notificação para a equipe de pesquisadores. Reforçando os resultados de Dognani et al. (2016), a ocorrência da raiva não variou entre os meses do ano ($p=0,199$). Nos 13 surtos investigados observaram-se coeficientes de morbidade muito variáveis (Quadro 2). A raiva ocorreu em rebanhos com aptidão para corte ou para leite, sem predileção por sexo ou por idade, acometendo bovinos de 9 meses a 10 anos, e causando a morte após 2 a 12 dias de evolução. Estas informações epidemiológicas são condizentes com os relatos de outros autores (Lima et al. 2005, Marcolongo-Pereira et al. 2011, Pedroso et al. 2012). Alguns bovinos raivosos iniciavam o quadro com fraqueza muscular, exclusivamente, e passavam

a manifestar sinais mais típicos de envolvimento do encéfalo depois com a evolução (6/28). A maioria, no entanto, exibiu sinais combinados ou não, de síndromes cerebral, cerebelar, mesencefálica e pontinobulbar desde o início (22/28), predominando os sinais de depressão (22/28) sobre os de excitação (6/28).

A meningoencefalite por BoHV-5 deve ser considerada, depois da raiva, a doença de maior importância causadora de distúrbios neurológicos em bovinos. Foi diagnosticada apenas em bovinos jovens e de aptidão para corte, com idade variando entre 5 e 20 meses. Nos oito surtos acompanhados, a morbidade também foi variável (Quadro 2), mas predominaram taxas menores do que 1%. A doença foi quase sempre fatal (24/30; 80%), com o tempo de evolução até a morte entre 2 e 15 dias. Os casos se distribuíram pelos meses do ano sem padrão definido ($p=0,068$). Distintamente da raiva, todos os bovinos acometidos exibiam sinais de síndrome cerebral desde o início da evolução, com predomínio da depressão (28/30) sobre a excitação (2/30). Esses resultados são coerentes com as descrições anteriores da doença de ocorrência natural (Rissi et al. 2006, 2008, Lisboa et al. 2009, Lunardi et al. 2009, Ribas et al. 2013). Ao contrário dos relatos de Rissi et al. (2006, 2008), apenas dois bovinos examinados no presente estudo apresentavam secreção nasal e a pneumonia não foi observada em nenhum caso.

Os bovinos que sobreviveram foram medicados com tiamina na dose de 20mg/kg, por via intramuscular, a cada 12 horas, durante dois ou três dias. O tratamento foi tentado exclusivamente nos animais que estavam em início da evolução e que não apresentavam distúrbios neurológicos acentuados. O sucesso foi alcançado em seis das nove tentativas. A velocidade de resposta foi variável entre os animais, mas, de forma geral, foi gradativa ao longo de 7 dias e sequelas como diminuição da acuidade visual e movimentos involuntários repetidos da orelha foram observadas. A certeza de que se tratavam de casos de encefalite por BoHV-5 e não de PEM baseou-se nas presenças de pleiocitose mononuclear moderada no LCR (entre 50 e 200 células/ μ L) e de hiperproteínoorraquia (>40 mg/dL), assim como, no fato desses animais fazerem

Quadro 2. Coeficiente de morbidade e de letalidade de surtos por doenças inflamatórias do sistema nervoso ou por intoxicações em bovinos no estado do Paraná, entre 2009 e 2015

Diagnóstico	Surtos (n=40)	Bovinos sob risco	Bovinos acometidos	Morbidade (%)	Letalidade (%)
Raiva	13	4.359	86	0,1 a 17,4	100
Encefalite por BoHV-5	8	4.850	47	0,2 a 6,2	66,7 a 100
Febre catarral maligna	1	125	4	3,2	100
Meningoencefalite trombótica por <i>Histophilus somni</i>	1	300	2	0,6	100
Intoxicação por <i>Senna obtusifolia</i>	1	200	20	10,0	95,0
Botulismo	1	20	5	25,0	100
Intoxicação por nitrato	1	156	45	28,8	91,1
Intoxicação por <i>Crotalaria</i> spp.	1	223	30	13,4	100
Intoxicação por <i>Senecio brasiliensis</i>	1	360	4	1,1	100
Intoxicação por <i>Tabernaemontana catharinensis</i>	2	350	19	3,3 e 40,0	0 e 36,3
Síndrome do tremor (<i>Cynodon nlemfuensis</i>)	3	87	69	47,0 a 100	0 a 3,3
Intoxicação por <i>Senna occidentalis</i>	1	27	3	11,1	100
Intoxicação por <i>Acanthocladus brasiliensis</i>	2	346	36	6,1 e 45,9	82,3 e 100
Intoxicação por NaCl	4	891	18	0,6 a 7,8	33,3 a 100
Intoxicação por <i>Brachiaria decumbens</i>	1	450	2	0,4	100

parte de um surto confirmado da doença. É incerto, contudo, que a tiamina tenha sido realmente decisiva para a melhora observada nos bovinos e que possa ser admitida como medida de tratamento aplicada. Nessa enfermidade, existe a possibilidade de os bovinos se recuperarem espontaneamente (Lisbôa et al. 2009).

A ocorrência da encefalite causada por BoHV-5 já era reconhecida no estado do Paraná (Claus et al. 2007, Lisbôa et al. 2009, Lunardi et al. 2009) e esse estudo reforça a relevância dessa enfermidade. A confirmação da infecção latente com o vírus em bovinos de corte sadios criados em diferentes mesorregiões do estado indica a circulação ampla do agente e é importante ressaltar que as maiores taxas de prevalência foram observadas nas mesorregiões localizadas ao norte, destacando-se a Noroeste e Norte Central (Oliveira et al. 2015). No presente estudo, 80% dos casos de encefalite por BoHV-5 foram observados nas mesorregiões Norte Central (11/30) e Norte Pioneiro (13/30).

Somente dois casos de meningoencefalite por BoHV-1 foram diagnosticados, e ocorreram de maneira isolada dentro do rebanho, sendo um garrote de corte com 18 meses de idade e uma vaca leiteira com aproximadamente 6 anos. Casos de doença nervosa em bovinos provocados por BoHV-1 não são comuns (Silva et al. 2007, Rissi et al. 2008) e, comparados aos relacionados à infecção com BoHV-5, devem ser considerados raros (Arruda et al. 2010).

Foram diagnosticados oito casos de meningoencefalite trombótica (METE) por *Histophilus somni*. Os casos ocorreram, normalmente, de forma isolada dentro do rebanho e quatro dos mesmos já foram descritos por Headley et al. (2015). Acompanhou-se apenas um surto desta doença e nenhum bovino foi medicado como tentativa de tratamento. Todos os bovinos acometidos tinham aptidão para corte, eram mantidos em regimes de manejo extensivo ou semi-intensivo e variavam de 11 a 84 meses de idade, sendo que a maioria tinha 24 meses ou menos. METE é uma doença comum nos confinamentos dos Estados Unidos e, geralmente, acomete bovinos até os dois anos de idade (Mackay & Van Metre 2015). Dentre os levantamentos de doenças neurológicas em bovinos realizados no país, apenas dois relataram a ocorrência de METE e o número de casos foi reduzido (Lemos 2005, Galiza et al. 2010). Os resultados do presente estudo se distinguem, indicando que essa é uma enfermidade do SN relevante nos bovinos criados no Paraná. Recentemente no Brasil, *Histophilus somni* foi associado a doença reprodutiva em vacas (Headley et al. 2013a) e a doença respiratória em bovinos confinados (Headley et al. 2014a).

O diagnóstico de FCM foi confirmado em cinco ocasiões, sendo três casos isolados, um deles já relatado (Headley et al. 2013b), e dois pertencentes ao mesmo surto. Quatro bovinos afetados eram jovens (entre 10 e 18 meses de idade) e tinham aptidão para corte. Casos de FCM em bovinos já foram descritos nos estados do Rio Grande do Sul (Sanches et al. 2000, Rech et al. 2005, Rissi et al. 2010), Mato Grosso do Sul (Lemos et al. 2001, Lemos et al. 2005, Ribas et al. 2013), Mato Grosso (Mendonça et al. 2008), Rio Grande do Norte (Döbereiner & Tokarnaia 1959), Paraíba (Macêdo et al. 2007, Galiza et al. 2010) e São Paulo (Marques et al. 1986, Lemos et al. 2005). Um surto de FCM associado ao contato com ovinos, num rebanho com 237 bovinos, foi descrito no estado do Paraná, e as taxas de morbidade e de letalidade foram 24,9%

e 94,9%, respectivamente (Batista & Guidi 1988). Os bovinos diagnosticados, no presente estudo, não tinham contato com ovinos, exceto no rebanho em que ocorreu o surto. Casos de FCM em bovinos sem o contato com ovinos já foram relatados anteriormente (Lemos et al. 2005). Um aspecto clínico e patológico interessante sobre os bovinos investigados é o fato de nenhum deles ter apresentado os sinais e lesões clássicos descritos na literatura, como secreção nasal e ocular, erosões na narina, língua, boca e esôfago, lesões na borda coronária e opacidade de córnea (Lemos et al. 2005, Rech et al. 2005, Macêdo et al. 2007, Mendonça et al. 2008). Os sinais observados foram sempre de síndrome cerebral aguda evoluindo para a morte em 48 a 96 horas.

Os casos de babesiose cerebral ocorreram, predominantemente, em bovinos de raças taurinas e foram três casos isolados, em bovinos de corte, e dois na forma surto, em rebanhos leiteiros. Em relação aos bovinos de corte, o perfil epidemiológico era sempre o mesmo, sendo os animais oriundos de áreas de instabilidade enzoótica para anaplasmoses e/ou babesioses e introduzidos, recentemente, em área de estabilidade enzoótica para essas doenças. A idade dos bovinos acometidos variou entre 12 e 24 meses. A evolução da doença foi sempre aguda, causando a morte em 24 a 36 horas, o que é coerente com outros relatos (Estima-Silva et al. 2016). Os casos de babesiose cerebral têm maior relevância epidemiológica nos levantamentos de doença nervosa no estado do Rio Grande do Sul (Sanches et al. 2000, Barros 2009, Rissi et al. 2010), pois uma parte deste estado está na área de instabilidade enzoótica para o *Rhipicephalus microplus*, além de haver predomínio da criação de raças europeias, consideradas mais susceptíveis. Ao contrário disso, as frequências de babesiose cerebral foram mais reduzidas nos levantamentos realizados em outros estados, como o Mato Grosso do Sul (Lemos et al. 2001, Ribas et al. 2013) e o semiárido nordestino (Galiza et al. 2010), observando-se 0,75% e 0,9%, respectivamente.

A listeriose foi ocorrência rara, somando apenas dois casos, em bovinos jovens (com 10 e 13 meses de idade), um de rebanho leiteiro e o outro de rebanho de corte, os quais já foram descritos (Headley et al. 2014b). Os outros levantamentos de doença neurológica em bovinos sustentam a afirmação de que essa doença é um problema esporádico e ocasional aqui no Brasil (Sanches et al. 2000, Lemos 2005, Barros 2009, Galiza et al. 2010), ao contrário da situação encontrada em países do hemisfério norte, onde a *L. monocytogenes* é a principal causadora de doença nervosa em bovinos (Morin 2004). As outras doenças bacterianas inespecíficas envolvendo o encéfalo ou a medula foram observadas em número reduzido de casos (Quadro 1) e ocorreram esporadicamente dentro dos rebanhos. Essas observações reforçam os outros estudos brasileiros (Sanches et al. 2000, Barros 2009, Galiza et al. 2010, Ribas et al. 2013), com exceção do levantamento realizado nos estados nordestinos, no qual os abscessos cerebrais figuraram como a segunda doença de importância, atrás somente da raiva (Galiza et al. 2010).

Os casos de piogranuloma no canal vertebral com compressão da medula espinhal aconteceram em uma única propriedade, envolvendo oito bovinos. O problema foi desencadeado por erro durante a vacinação contra a febre aftosa, com aplicação da vacina na musculatura *Longissimus dorsi* próximo à coluna vertebral, causando a infiltração do veículo oleoso da vacina na musculatura e para o interior do canal vertebral, o que

levava à formação do piogranuloma. A compressão envolvia os segmentos medulares da região lombar e os sinais consistiam de paraparesia que se agravava gradualmente evoluindo, finalmente, para o decúbito preferencial. Os sinais de incoordenação motora se iniciavam, aproximadamente, 40 dias após a vacinação. As observações encontradas nesse surto são condizentes com as relatadas por outros autores (Ubiali et al. 2011, Marques et al. 2012). O problema já ocorria na propriedade há três anos consecutivos e sempre se repetia nos meses de dezembro e de janeiro, gerando prejuízo econômico significativo.

Dentre as causas tóxicas, as intoxicações por plantas se destacaram (63/91; 69,2%) e foram responsáveis por 26,6% da casuística geral deste estudo (Quadro 1). As intoxicações por plantas ocorreram entre os meses de fevereiro e setembro, com maior concentração dos casos nos meses de maio, julho e agosto ($p < 0,001$), o que tem relação com a escassez de forragem. Foram observados surtos e casos isolados das intoxicações por *Senna obtusifolia*, *Crotalaria* spp., *Senecio brasiliensis* e *Senna occidentalis*. As intoxicações por nitrito, *Tabernaemontana catharinensis*, *Acanthocladus brasiliensis*, *Baccharis megapotamica*, *Ateleia glazioviana*, *Brachiaria decumbens* e a síndrome do tremor associada às pastagens de *Cynodon nlemfuensis* e *Cynodon dactylon* aconteceram somente na forma de surtos. Intoxicações por plantas têm importância destacada como causas de doença e de mortalidade em bovinos no Brasil (Silva et al. 2006, Pedrosa et al. 2007, Rissi et al. 2007, Lucena et al. 2010, Mello et al. 2010, Schons et al. 2012, Souza et al. 2015), e as espécies de plantas tóxicas variam de acordo com a região geográfica e o ecossistema predominante (Tokarnia et al. 2012). Algumas intoxicações descritas neste estudo envolveram plantas que causam lesões primárias ou efeitos diretos no SN, como: *Polygala klotzschii*, *Ateleia glazioviana* e a síndrome do tremor (Tokarnia et al. 2012). Outras envolveram plantas que determinam lesão no fígado e encefalopatia hepática, como *Senecio brasiliensis* (Rissi et al. 2010), *Crotalaria incana* (Queiroz et al. 2013), *Baccharis megapotamica* e *Brachiaria decumbens* (Tokarnia et al. 2012). Por fim, foram incluídas as plantas miotóxicas, como *Senna obtusifolia* e *Senna occidentalis* (Tokarnia et al. 2002), porque provocam paresia e decúbito permanente, sendo obrigatório estabelecer o diagnóstico diferencial com as doenças neurológicas.

As intoxicações por *Senna obtusifolia* ocorreram na forma de surto, relatado anteriormente (Queiroz et al. 2012), e como casos isolados, sendo relevante mencionar que alguns desses bovinos apresentavam encefalopatia hepática e manifestavam depressão acentuada, devido à necrose observada no fígado. Nos casos da intoxicação por *S. occidentalis*, a incapacidade funcional muscular foi a manifestação clássica e os sinais de envolvimento do encéfalo não estavam presentes. Os sinais clínicos e os achados macroscópicos e histológicos foram condizentes com as observações de outros autores (Carmo et al. 2011). As intoxicações provocadas por ambas as espécies de *Senna* foram quase sempre fatais (Quadro 2).

A intoxicação por nitrito foi observada como causadora de taxa elevada de letalidade (Quadro 2) e no surto acompanhado, já descrito (Romão et al. 2012), ocorreu a morte de 41 bovinos introduzidos em uma pastagem recém formada, o que determinou prejuízo econômico considerável. Merece destaque o fato de os animais manifestarem sinais de síndrome cerebral aguda

acompanhados por dispneia, e evoluírem para a morte em até 24 horas. Os achados epidemiológicos, clínicos e patológicos observados neste surto são semelhantes às informações encontradas em relatos de intoxicação natural e experimental por nitrito (Jönck et al. 2013).

Os dois surtos, nos quais se suspeitou fortemente de intoxicação por *Tabernaemontana catharinensis*, ocorreram em duas propriedades, uma localizada na mesorregião Sudoeste e a outra na mesorregião Norte Central. Na primeira propriedade o surto ocorreu em maio em um rebanho de bovinos de corte manejados extensivamente, e quatro dos 11 animais doentes morreram. A segunda era uma propriedade de agricultura de subsistência com um rebanho leiteiro composto por 20 animais. O surto ocorreu no mês de agosto e oito bovinos adoeceram, recuperando-se posteriormente. Em ambas as propriedades havia escassez de forragens e os pastos estavam degradados. *T. catharinensis* estava presente, em abundância, como planta invasora e os arbustos eram ingeridos avidamente pelos bovinos. Intoxicaram-se bovinos de várias faixas etárias, a partir dos 18 meses. Os principais sinais clínicos foram incoordenação motora, de graus 2 e 3, segundo a classificação preconizada por Borges et al. (2000), e quedas, predominando sinais de ataxia como balançar da pelve, abdução exagerada, hipermetria ou espasticidade com hipometria e posturas anormais. Os que adotaram decúbito permanente foram submetidos à eutanásia ou evoluíram para a morte. A atividade sérica das enzimas aspartato aminotransferase (342 ± 328 UI/L) e creatino quinase (3.460 ± 2.664 UI/L) estava aumentada em sete dos nove bovinos examinados que não adotaram o decúbito. Os achados de necropsia, realizada em dois bovinos, foram pequenas manchas brancas assimétricas nas musculaturas esquelética e cardíaca e congestão hepática. A histopatologia revelou necrose de músculo esquelético, edema e congestão discreta em telencéfalo, hemorragias discretas no tálamo e no tronco encefálico e degeneração hidrópica no fígado. Foi recomendada a mudança de pasto, para uma área livre da planta, e a suplementação com outra fonte de alimento volumoso. Uma vez cessada a ingestão de *T. catharinensis*, os bovinos apresentaram recuperação gradual que se completou em até 10 dias. Não havia outras plantas conhecidas por causar degeneração e necrose muscular nas propriedades. A *T. catharinensis* é uma planta invasora de pastagens muito comum nos estados do Paraná e de São Paulo, conhecida popularmente como leiteiro (Lorenzi 1991). De acordo com evidências de dois ensaios experimentais, plantas do gênero *Tabernaemontana* não se comprovaram tóxicas para os bovinos (Tokarnia et al. 2012). Contudo, os fatos observados nos dois surtos são fortemente sugestivos de que isso seja possível. Estudos experimentais futuros são necessários para caracterizar melhor a intoxicação por *T. catharinensis* em bovinos e esclarecer o motivo da incoordenação motora reversível, visto que a lesão muscular esquelética deve ser acompanhada por paresia e não justifica a ataxia presente.

O diagnóstico de intoxicação por *Acanthocladus brasiliensis*, previamente conhecida como *Polygala klotzschii*, ocorreu em duas propriedades localizadas na mesorregião Noroeste, próximo à divisa com o estado de São Paulo, na região conhecida como Pontal do Paranapanema. Os surtos correram no mês de setembro, acometendo bovinos de corte entre 12 e 20 meses de idade. Nas duas propriedades, havia escassez de forragens e a planta estava presente em grande quantidade invadindo

as pastagens. Havia evidências de que estava sendo ingerida pelos bovinos. Em um rebanho morreram 14 dos 17 doentes e todos os 19 doentes no outro rebanho, com evolução de aproximadamente 36 horas. Os sinais clínicos relatados foram quedas, tremores musculares, torcicolo, depressão e decúbito esternal. No exame físico, detectou-se flacidez muscular com decúbito lateral permanente, depressão, tremores musculares e hipotermia. As lesões observadas em três necropsias foram linfonodos mesentéricos aumentados de tamanho e fígado com coloração ligeiramente alaranjada. Não havia alterações histológicas. São escassos os relatos de intoxicações espontâneas (Camargo et al. 1968) e experimentais (Tokarnia et al. 1976) de bovinos por *A. brasiliensis*. Contudo, as informações epidemiológicas, clínicas e patológicas sustentam a hipótese de intoxicação por esta planta.

Ocorreram quatro surtos de síndrome tremorgênica, três por ingestão de *Cynodon nlemfuensis* (Estrela Roxa) e um por ingestão de *C. dactylon* (Tifton), em bovinos de corte jovens manejados extensivamente. Três surtos ocorreram na mesorregião Norte Central e um na mesorregião Noroeste. Os surtos aconteceram nos meses de maio, junho e julho, durante períodos longos de estiagem. De acordo com os registros de um dos proprietários foi possível calcular o índice pluviométrico na propriedade quando o surto ocorreu, em junho de 2015. Foi constatado que a chuva acumulada nos meses de março, abril, maio e junho foi 37% inferior aos respectivos meses do ano anterior. O coeficiente de morbidade observado foi elevado e a letalidade quase nula (Quadro 2). Os principais sinais clínicos eram: incoordenação motora de graus 1 e 2 (Borges et al. 2000), tremores de intenção da cabeça, tremores musculares e quedas quando estimulados. No único bovino examinado após a morte, constatou-se a ausência de lesões macroscópicas e histológicas. Todos os bovinos afetados foram retirados dos pastos em que o problema se originou e experimentaram melhora gradativa até a remissão completa dos sintomas. Após o fim do período de estiagem, os bovinos foram reintroduzidos nos pastos onde adoeceram e não houve recidiva. A ocorrência da síndrome do tremor em bovinos associada à ingestão de gramíneas do gênero *Cynodon* já foi registrada no estado do Paraná (Riet-Correa et al. 1993). A ingestão de outros tipos de gramínea, como *Enteropogon mollis* e *Choris* spp., na época de seca do ano, também foi associada com a manifestação dessa síndrome, na Paraíba (Pessoa et al. 2010). Os autores do presente estudo desconhecem relatos da doença, no país, associados com a ingestão de *C. nlemfuensis* e *C. dactylon*. Existe evidência de que o fungo *Claviceps cynodontis* seria responsável pela produção de micotoxina na gramínea *C. dactylon* e a visualização dos escleródios na planta infectada seria fácil (Uhligh et al. 2009). Porém, nos surtos investigados, os escleródios do fungo não foram encontrados nos pastos onde o problema estava acontecendo. A possibilidade de a toxina tremorgênica ser produzida por um fungo endófito, semelhante ao que ocorre com *Lolium perenne* (azevém) (Cheeke 1995), foi aventada como hipótese (Liu et al. 2004) e, se correta, explicaria a impossibilidade de visualização do fungo na forragem. Uma informação interessante, é o fato de a doença nunca ter sido observada, anteriormente, nestas propriedades, o que se assemelha com a experiência de Pessoa et al. (2010).

O botulismo não foi observado com frequência elevada e isso condiz com as observações no Rio Grande do Sul (Sanches et al.

2000, Barros 2009) e no Semiárido nordestino (Galiza et al. 2010). Nos levantamentos realizados em Mato Grosso do Sul (Lemos et al. 2001, Ribas et al. 2013), ao contrário, fica claro que a doença possui importância epidemiológica destacada e determina prejuízo econômico muito maior. Na presente investigação, foram acompanhados dois surtos de botulismo e quatro casos isolados, todos em bovinos de corte mantidos em regime de manejo extensivo, com idades variadas acima de 15 meses. Nenhum bovino doente sobreviveu. Nas duas propriedades onde os surtos ocorreram havia grande quantidade de ossos e de tecidos de animais mortos em decomposição espalhados em alguns locais nos pastos e, em uma delas, os animais ingeriam água de uma represa pequena e com volume reduzido, cuja cor era esverdeada e espuma estava presente na superfície. Diferentemente do que se observa nas regiões de cerrado (Lisbôa et al. 1996, Tokarnia et al. 2010), é possível que a deficiência de fósforo não seja um fator de risco importante no Paraná, a julgar pela concentração relativamente elevada desse elemento em amostras de forragens colhidas nas mesorregiões Norte Pioneiro e Norte Central (dados não publicados). Isso poderia explicar a frequência não tão elevada do botulismo. Por outro lado, erros no manejo de suplementação mineral ainda são vistos e não há, no estado, o hábito de vacinar bovinos contra essa enfermidade.

As intoxicações por NaCl aconteceram exclusivamente em bovinos de corte jovens (de 16 a 18 meses), como caso isolado ou na forma de surtos (4/5), sendo dois casos em regime de confinamento. Dois bovinos sobreviveram e um deles foi medicado com tiamina. Os animais manifestavam sinais de síndromes cerebral e cerebelar com aparecimento súbito. As lesões de PEM foram observadas em dois dos três animais em que se realizou a necropsia. No outro não havia alterações histológicas. Nakazato et al. (2000) já descreveram que a PEM pode ser causada pela intoxicação por NaCl em bovinos. Levantamentos de doenças em bovinos realizados nos estados do Rio Grande do Sul (Lucena et al. 2010) e do Mato Grosso do Sul (Souza et al. 2015) encontraram ocorrência reduzida desta doença tóxica. Entretanto, é coerente admitir a possibilidade de que a ocorrência verdadeira seja maior do que a conhecida por causa da dificuldade relacionada com a confirmação do diagnóstico, que requer a colheita de amostras de LCR para a mensuração da concentração de sódio. No presente estudo, o LCR foi colhido sistematicamente dos animais examinados e submetido ao processamento laboratorial. A confirmação foi possibilitada, portanto, sem dificuldade, tanto nos bovinos que morreram, quanto nos que se recuperaram. Se a mensuração da concentração de sódio não tivesse sido realizada no LCR, a PEM, tal como classificada a seguir, seria a conclusão diagnóstica natural e errônea para três desses bovinos.

A PEM relacionada à ingestão de enxofre em excesso ou relacionada ao metabolismo alterado da tiamina, foi classificada, no presente estudo, como doença degenerativa, e se destacou como enfermidade relevante, sendo a quinta mais frequente (Quadro 1). Como causa da ocorrência de surtos, a doença ocupou o terceiro lugar, abaixo apenas da raiva e da encefalite por BoHV-5. A principal causa de PEM foi a alteração no metabolismo da tiamina (6/9), que ocorreu na forma de surtos (n=3) ou como casos isolados (n=2). A PEM causada pelo excesso de enxofre na pastagem ou na ração

total misturada oferecida em confinamento (3/9; 33,3%) foi observada em animais de dois surtos e em um caso isolado. A doença acometeu bovinos de corte mantidos em regime de manejo extensivo, sendo observada em somente um bezerro de raça leiteira. Os animais acometidos eram jovens (entre 1 e 18 meses de idade). Somente em dois casos a PEM foi diagnosticada em vacas adultas, com 4 e 6 anos de idade, as quais pertenciam ao mesmo rebanho. Em nenhum desses casos ou surtos o aparecimento da PEM relacionada ao metabolismo alterado da tiamina sucedeu alguma ocorrência especial de mudança no manejo que pudesse ser apontada como fator de risco desencadeador, tal como mencionado por outros autores (Nakazato et al. 2000, Mendes et al. 2007, Sant'Ana et al. 2009). Independente da causa da PEM, os animais manifestaram sinais de síndromes cerebral e cerebelar aguda, com predomínio dos sinais de depressão, e com amaurose sempre presente. O tratamento foi realizado em sete animais e baseou-se na administração intramuscular de tiamina na dose de 20mg/kg, a cada 12 horas, durante dois ou três dias. Cinco bovinos sobreviveram e dois não responderam ao tratamento. Dentre os acometidos por PEM devido ao metabolismo alterado da tiamina o tratamento foi realizado em cinco e bem sucedido em quatro. Dois bovinos com PEM devido à ingestão de enxofre em excesso foram tratados e somente um sobreviveu. Os resultados epidemiológicos e clínicos são compatíveis com outros relatos da doença de ocorrência natural no país (Nakazato et al. 2000, Mendes et al. 2007, Cunha et al. 2010). Lucena et al. (2010) concluíram que a PEM foi a principal causa de doença degenerativa em bovinos, em um estudo realizado no Rio Grande do Sul. As frequências de PEM observadas em levantamentos anteriores de doenças do SN dos bovinos foram 1,8% (Galiza et al. 2010), 1,9% (Sanches et al. 2000), 3,0% (Barros 2009), 3,9% (Rissi et al. 2010), 4,9% (Lemos 2005), 8,0% (Ribas et al. 2013) e 8,3% (Lemos et al. 2001), o que confirma a importância dessa enfermidade, notadamente no estado de Mato Grosso do Sul.

As doenças metabólicas ocorreram em pequeno número (Quadro 1), indicando que representem uma categoria de enfermidades pouco relevante dentre as causas de distúrbios neurológicos em bovinos. Entretanto, deve-se esclarecer que o presente estudo acabou se concentrando em bovinos de corte e isso deve explicar a frequência baixa de doenças metabólicas. Doenças como a hipocalcemia e a acetonemia são tipicamente observadas em vacas leiteiras de alta produção em início da lactação e podem ser consideradas muito raras nos bovinos de corte (Oetzel 1988, Gerloff 2000). A hipocalcemia não puerperal ocorre em vacas leiteiras mantidas sob pastoreio em gramíneas de inverno (aveia e azevém) e já foi relatada no Paraná (Coneglian et al. 2014). Nos demais levantamentos realizados no Brasil sobre afecções do SN de bovinos, as doenças metabólicas não ocorreram (Lemos et al. 2001, Barros 2009, Galiza et al. 2010, Ribas et al. 2013) ou apareceram raramente (Sanches et al. 2000, Lemos 2005). Esses estudos incluíram exclusivamente bovinos que morreram com distúrbios neurológicos o que pode ser admitido como a justificativa para isso, uma vez que tanto a hipocalcemia quanto a acetonemia costumam responder ao tratamento.

Por fim, as causas físicas, neoplásicas e os defeitos congênitos ocorreram raramente, somando 5,9% de todos os casos (Quadro 1), e figurando como enfermidades que

aparecem como casos isolados dentro do rebanho, e sem importância epidemiológica aparente.

Quanto aos aspectos preventivos aplicados às principais doenças diagnosticadas, cabe destacar que a adoção de imunização dos animais contra a raiva deve ser encorajada nos rebanhos que tenham contato com o morcego hematófago *Desmodus rotundus*, transmissor da infecção. No que se aplica às intoxicações por plantas, de forma geral, a manutenção de manejo nutricional adequado para garantir as necessidades evitando-se o desequilíbrio energético-proteico é, provavelmente, medida eficiente para reduzir as taxas de morbidade e a ocorrência na forma de surtos. A suplementação mineral adequada, o manejo apropriado das carcaças e a imunização contra o botulismo devem ser adotados para evitar a ocorrência dessa enfermidade. A vacinação contra *Histophilus somni* deve ser adotada nos rebanhos em que a doença foi diagnosticada. A PEM associada com a ingestão de enxofre em excesso pode ser prevenida reduzindo-se os teores dietéticos desse nutriente. A prevenção da PEM associada com o metabolismo alterado da tiamina não é uma tarefa fácil a menos que se compreendam os fatores de risco envolvidos em cada situação. A medida de prevenção mais eficiente contra a meningoencefalite por BoHV-5 é a imunização das vacas prenhes e dos bovinos jovens, associada com a adoção de práticas de manejo que garantem o bem-estar dos animais, reduzindo o risco de desenvolverem imunossupressão como resposta a situações estressantes. Na maior parte das vezes, contudo, os pecuaristas acabam sendo refratários a realizarem a vacinação contra o herpesvírus nos bovinos jovens devido ao custo elevado da vacina.

As doenças neurológicas dos bovinos são responsáveis por prejuízos econômicos importantes no estado do Paraná. A partir deste estudo, podem-se conhecer quais são as principais doenças do sistema nervoso dos bovinos e os seus diagnósticos diferenciais, nesse estado. Apesar de a raiva ser a principal doença em todo o país, é necessário conhecer a ocorrência das outras enfermidades. Não se pode extrapolar a frequência de determinada doença de uma região para a outra, pois existem variações entre as regiões do país como: clima, raças e práticas de manejo. A encefalite por BoHV-5 foi a principal causa de morte em bovinos jovens com sinais de distúrbio neurológico. Outro importante diagnóstico diferencial das doenças nervosas em bovinos são as intoxicações por plantas, que, neste estado, foi responsável por mais da metade das causas tóxicas. Doenças como a polioencefalomalácia, a meningoencefalite trombotica por *Histophilus somni* e o botulismo ocorrem com menor frequência do que a raiva e a encefalite por BoHV-5, mas devem sempre figurar na lista de diagnósticos diferenciais mais prováveis. Deve-se salientar a necessidade de estimular a realização de pesquisas dessa natureza, pois as informações geradas contribuem para que os médicos veterinários adotem condutas mais efetivas de diagnóstico e de prevenção, e são valiosas para o sistema oficial de vigilância epidemiológica de cada região.

Agradecimentos.- Ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento e ao CNPq pelo apoio financeiro (CNPq/MAPA/SDA: processo nº 578645/2008-4 e CNPq: processo nº 478254/2012-1). À Priscilla F.V. Pereira, Juliana T.T. Fritzen, Rita C.L. Ribeiro, Fernanda T.N.M.A. Romão, Daisy P. Netto, Mara R.S. Balarin e Antonio C.F. dos Reis pela execução de métodos necessários para a definição do diagnóstico. À Ivan R. de Barros Filho, Thais H.C. Patelli, Mariana M. Coneglian, Rudiger D. Ollhoff e Luiz F.C. da Cunha Filho parceiros

colaboradores de outras Instituições de Ensino Superior paranaenses. À Agência de Defesa Agropecuária do Paraná (ADAPAR) pela parceria durante o período do projeto. Júlio A.N. Lisbôa, Amauri A. Alfieri, Ana Paula F.R.L. Bracarense e Selwyn A. Headley são bolsistas de produtividade em pesquisa do CNPq.

REFERÊNCIAS

- Almond J. & Pattison J. 1997. Human BSE. *Nature* 389(6650):437-438. <<http://dx.doi.org/10.1038/38876>> <PMid:9333228>
- Arruda L.P., Nakazato L., Dutra V., Lemos R.A.A., Nogueira A.P.A., Cruz R.A.S., Pescador C.A. & Colodel E.M. 2010. Detecção molecular de hespesvírus bovino 1 e 5 em amostras de encéfalo conservadas em formol e emblocadas em parafina provenientes de bovinos com doença neurológica. *Pesq. Vet. Bras.* 30(8):646-650. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2010000800007>>
- Barros C.S.L. 2009. Neuropatias bovinas emergentes. *Ciênc. Anim. Bras.* 10(Supl.):1-18. Disponível em <<https://www.revistas.ufg.br/vet/article/view/7667/5440>> Acesso em 13 jan. 2017.
- Barros C.S.L., Driemeier D., Dutra I.S. & Lemos R.A.A. 2006. Doenças do sistema nervoso de bovinos no Brasil. Vallée, Minas Gerais. 207p.
- Basile J.R., Diniz J.M.F., Okano W., Cirio S.M. & Leite L.C. 2005. Intoxicação por *Senecio* spp. (Compositae) em bovinos no sul do Brasil. *Acta Scient. Vet.* 33(1):63-68.
- Batista F.Q. & Guidi P.C. 1988. Febre catarral maligna no estado do Paraná. *Hora Vet.* 8(45):33-37.
- Borges A.S., Mendes L.C.N. & Kuchembuck M.R.G. 2000. Exame neurológico em grandes animais. II. Medula espinhal: equino com incoordenação motora. *Revta Educ. Contin. CRMV-SP* 3(2):3-15.
- Brasil 2009. Controle da raiva dos herbívoros. Disponível em <<http://www.agricultura.gov.br>> Acesso em 28 dez. 2016.
- Brasil 2013. Guia brasileiro de boas práticas para eutanásia em animais: conceitos e procedimentos recomendados. Disponível em <http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/Desenvolvimento_Sustentavel/Producao-Integrada-Pecuaria/Guia%20de%20Boas%20Práticas%20para%20Eutanasia_pdf.pdf> Acesso em 31 jan. 2017.
- Brasil 2017a. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em <<http://www.ibge.gov.br>> Acesso em 5 jan. 2017.
- Brasil 2017b. Instrução normativa SDA nº 018, de 15 de fevereiro de 2002. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Disponível em: <<http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis-consulta/consultarLegislacao.do?operacao=visualizar&id=684>> Acesso em 13 jan. 2017.
- Camargo W.V.A., Mengato W., Platzech F. & Morita T. 1968. Intoxicação de bovinos pela *Polygala klotzchii*, chodat, na região do Pontal (Estado de São Paulo). *Arqs Inst. Biológico, São Paulo*, 34:221-223.
- Carmo P.M.S., Irigoyen L.F., Lucena R.B., Figuera R.A., Kommers G.D. & Barros C.S.L. 2011. Spontaneous coffee senna poisoning in cattle: Report on 16 outbreaks. *Pesq. Vet. Bras.* 31(2):139-146. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2011000200008>>
- Cheeke P.R. 1995. Endogenous toxins and mycotoxins in forage grasses and their effects on livestock. *J. Anim. Sci.* 73(3):909-918. <<http://dx.doi.org/10.2527/1995.733909x>> <PMid:7608026>
- Claus M.P., Alfieri A.F., Médici K.C., Lunardi M. & Alfieri A.A. 2007. Bovine herpesvirus 5 detection by virus isolation in cell culture and multiplex-pcr in central nervous system from cattle with neurological disease in brazilian herds. *Braz. J. Microb.* 38(7):485-490. <<http://dx.doi.org/10.1590/S1517-83822007000300019>>
- Coneglian M.M., Flaiban K.K.M.C. & Lisbôa J.A.N. 2014. Hipocalcemia não puerperal em vacas leiteiras sob pastejo de aveia e azevém: estudo de fatores predisponentes. *Pesq. Vet. Bras.* 34(1):15-23. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2014000100003>>
- Cunha P.H.J., Bandarra P.M., Dias M.M., Borges A.S. & Driemeier D. 2010. Surto de polioencefalomalacia por ingestão excessiva de enxofre na dieta em bezerras no Rio Grande do Sul. *Pesq. Vet. Bras.* 30(8):613-617. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2010000800001>>
- Dean D.J., Alberseth M.K. & Atanasiu P. 1996. The fluorescent antibody test, p.88-93. In: Meslin F.X., Kaplan M.M. & Koprowski H.T. (Eds), *Laboratory Techniques in Rabies*. 4th ed. World Health Organization, Geneve.
- Döbereiner J. & Tokarnaia C.H. 1959. Ocorrência da coriza gangrenosa dos bovinos no município de Serra Negra do Norte, Rio Grande do Norte. *Arqs Inst. Biol. Anim.*, Rio de Janeiro, 2:65-82.
- Dognani R., Pierre E.J., Silva M.C.P., Patrício M.A.C., Costa S.C., Prado J.R. & Lisbôa J.A.N. 2016. Epidemiologia descritiva da raiva dos herbívoros notificados no estado do Paraná entre 1977 e 2012. *Pesq. Vet. Bras.* 36(12):1145-1154. <<http://dx.doi.org/10.1590/s0100-736x2016001200001>>
- Dutra I.S., Weiss H.E., Weiss H. & Döbereiner J. 1993. Diagnóstico do botulismo em bovinos no Brasil pela técnica de microfixação de complemento. *Pesq. Vet. Bras.* 13(3/4):83-86.
- Estima-Silva P., Molarinho K.R., Marcolongo-Pereira C., Soares M.P., Sallis E.S.V., Ladeira S.R.L. & Schild A.L. 2016. Morte súbita em bovinos no Sul do Rio Grande do Sul: epidemiologia e diagnóstico. *Pesq. Vet. Bras.* 36(1):19-23. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2016000100003>>
- Frank R., Braun H.E., Wilkie I. & Ewing R. 1991. A review of insecticide poisonings among domestic livestock in southern Ontario, Canada, 1982-1989. *Can. Vet. J.* 32(4):219-226. <PMid:17423767>
- Galiza G.J.N., Silva M.L.C.R., Dantas A.F.M., Simões S.V.D. & Riet-Correa F. 2010. Doenças do sistema nervoso de bovinos no semiárido nordestino. *Pesq. Vet. Bras.* 30(3):267-276. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2010000300014>>
- Gerloff R.J. 2000. Dry cow management for the prevention of ketosis and fatty liver in dairy cows. *Vet. Clin. N. Am., Food Anim. Pract.* 16(2):283-292. <[http://dx.doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30106-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30106-7)> <PMid:11022341>
- Headley S.A., Oliveira V.H., Figueira G.F., Bronkhorst D.E., Alfieri A.F., Okano W. & Alfieri A.A. 2013a. *Histophilus somni*-induced infections in cattle from Southern Brazil. *Trop. Anim. Health Prod.* 45(3):1579-1588. <<http://dx.doi.org/10.1007/s11250-013-0402-7>> <PMid:23526124>
- Headley S.A., Lisbôa J.A.N., Fritzen J.T.T., Queiroz G.R., Alfieri A.F., Oliveira R.A.M., Bracarense A.P.F.R.L., Flaiban K.K.M.C. & Alfieri A.A. 2013b. Ovine herpesvírus type 2-induced malignant catarrhal fever in a heifer. *Semina, Ciênc. Agrárias* 34(6):3895-3900.
- Headley S.A., Alfieri A.F., Oliveira V.H.S., Beuttemmuller E.A. & Alfieri A.A. 2014a. *Histophilus somni* is a potential threat to beef cattle feedlots from Brazil. *Vet. Rec.* 175(10):249. <<http://dx.doi.org/10.1136/vr.102562>> <PMid:25013084>
- Headley S.A., Fritzen J.T.T., Queiroz G.R., Oliveira R.A.M., Alfieri A.F., Di Santis G.W., Lisbôa J.A.N. & Alfieri A.A. 2014b. Molecular characterization of encephalitic bovine listeriosis from Southern Brazil. *Trop. Anim. Health Prod.* 46(1):19-25. <<http://dx.doi.org/10.1007/s11250-013-0441-0>> <PMid:23832703>
- Headley S.A., Bracarense A.P.F.R.L., Oliveira V.H.S., Queiroz G.R., Okano W., Alfieri A.F., Flaiban K.K.M.C., Lisbôa J.A.N. & Alfieri A.A. 2015. *Histophilus somni*-induced thrombotic meningoencephalitis in cattle from northern Paraná, Brazil. *Pesq. Vet. Bras.* 35(4):329-336. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2015000400003>>
- Jain N.C. 1993. *Shalm's Veterinary Hematology*. 4th ed. Lea and Febiger, Philadelphia. 1220p.
- Jönck F, Gava A., Traverso S.D., Luciola J., Furlan F.H. & Gueller E. 2013. Intoxicação espontânea e experimental por nitrato/nitrito em bovinos alimentados com *Avena sativa* (aveia) e/ou *Lolium* spp. (azevém). *Pesq. Vet. Bras.* 33(9):1062-1070. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2013000900003>>

- Kaneko J.J. & Smith R. 1967. The estimation of plasma fibrinogen and its clinical significance in the dog. *California Veterinarian* 21(4):21-24.
- Koprowski H.T. 1996. The mouse inoculation, p.80-87. In: Meslin F.X., Kaplan M.M. & Koprowski H.T. (Eds), *Laboratory Techniques in Rabies*. 4th ed. World Health Organization, Geneva.
- Lemos R.A.A. 2005. *Enfermidades do sistema nervosa de bovinos de corte das regiões centro-oeste e sudeste do Brasil*. Tese de Doutorado. Disponível em <http://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/103817/lemos_raa_dr_jab.pdf> Acesso em 14 jan. 2017.
- Lemos R.A.A., Rech R.R., Guimarães E.B., Kadri A. & Dutra I.S. 2005. Febre catarral maligna em bovinos no Mato Grosso do Sul e de São Paulo. *Ciência Rural* 35(40):932-934. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0103-84782005000400030>>
- Lemos R.A.A., Brum K.B., Mori A.E., Bonilha M.M., Katayama K.A., Angreves G.M. & Cavallero J.C.M. 2001. Doenças caracterizadas por sintomatologia nervosa em bovinos em Mato Grosso do Sul, p.31-48 In: Barros C.S.L., Lemos R.A.A. & Cavallero J.C.M. (Eds), *Manual de Procedimentos para Diagnóstico Histológico Diferencial da Encefalopatia Espongiforme dos Bovinos (BSE)*. Lemos Editorial, São Paulo. 56p.
- Leuzzi Júnior L.A., Guimarães Junior J.S., Freire R.L., Alfieri A.F. & Alfieri A.A. 2003. Influência da idade e do tamanho do rebanho na soroprevalência de leucose enzoótica bovina em rebanhos produtores de leite tipo B, na região norte do estado do Paraná. *Revta Bras. Ciênc. Vet.* 10(2):93-98.
- Lima E.F., Riet-Correa F., Castro R.S., Gomes A.A.B. & Lima F.S. 2005. Sinais clínicos, distribuição das lesões no sistema nervoso e epidemiologia da raiva em herbívoros na região nordeste do Brasil. *Pesq. Vet. Bras.* 25(4):250-264. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2005000400011>>
- Lisbôa J.A.N., Kuchembuck M.R.G., Dutra I.S., Gonçalves R.C., Almeida C.T. & Barros Filho I.R. 1996. Epidemiologia e quadro clínico do botulismo epizootico dos bovinos no estado de São Paulo. *Pesq. Vet. Bras.* 16(2/3):67-74.
- Lisbôa J.A.N., Isernhagen A.J., Borges A.S., Amorim R.M., Balarin M.R.S., Lunardi M. & Alfieri A.A. 2009. Hematological and cerebrospinal fluid changes in cattle naturally and experimentally infected with the bovine herpesvirus 5. *Braz. Arch. Biol. Technol.* 52(spe):69-76. <<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-89132009000700010>>
- Liu J.Y., Song Y.C., Zhang Z., Wang L., Guo Z.J., Zou W.X. & Tan R.X. 2004. *Aspergillus fumigatus* CY018, and endophytic fungus in *Cynodon dactylon* as a versatile producer of new and bioactive metabolites. *J. Biotechnol.* 114(3):279-287. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jbiotec.2004.07.008>> <PMid:15522437>
- Lorenzi H. 1991. *Plantas Daninhas do Brasil: terrestre, aquática, parasitas, tóxicas e medicinais*. 2ª ed. Plantarum, Nova Odessa. 440p.
- Lucena R.B., Piezezan F., Kommers G.D., Irigoyen L.F., Figuera R.A. & Barros C.S.L. 2010. Doenças de bovinos no Sul do Brasil: 6.706 casos. *Pesq. Vet. Bras.* 30(5):428-434. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2010000500010>>
- Lunardi M., Claus M.P., Lisbôa J.A.N., Amude A.M., Headley S.A., Alfieri A.F. & Alfieri A.A. 2009. Neurological and epidemiological aspects of a BoHV-5 meningoencephalitis outbreak. *Braz. Arch. Biol. Technol.* 52(spe):77-85. <<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-89132009000700011>>
- Macedo C.A.B., Macedo M.F.S.B., Cardim S.T., Paiva M.C.D.C., Taroda A., Barros L.D., Cunha I.A.L., Zulpo D.L. & Garcia J.L. 2013. *Neospora caninum*: evaluation of vertical transmission in slaughtered dairy cows (*Bos taurus*). *Revta Bras. Parasitol. Vet.* 22(1):13-17. <<http://dx.doi.org/10.1590/S1984-29612013000100004>> <PMid:24252950>
- Macêdo J.T.S.A., Riet-Correa F., Simões S.V.D., Dantas A.F.M. & Nobre V.M.T. 2007. Febre catarral maligna em bovinos na Paraíba. *Pesq. Vet. Bras.* 27(7):277-281. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2007000700004>>
- Mackay R.J. & Van Metre D.C. 2015. Disease of the nervous system, p.917-1014. In: Smith B.P. (Ed.), *Large Animal Internal Medicine*. 5th ed. Elsevier, St Louis.
- Marcolongo-Pereira C., Sallis E.S.V., Grecco F.B., Raffi M.B., Soares M.P. & Schild A.L. 2011. Raiva em bovinos na região sul do Rio Grande do Sul: epidemiologia e diagnóstico imuno-histoquímico. *Pesq. Vet. Bras.* 31(4):331-335. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2011000400010>>
- Marques A.L.A., Simões S.V.D., Maia L.A., Silva T.R., Miranda Neto E.G., Pimentel L.A., Afonso J.A.B. & Dantas A.C. 2012. Compressão medular em bovinos associada à vacinação contra febre aftosa. *Ciência Rural* 42(10):1851-1854. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0103-84782012001000021>>
- Marques L.C., Alessi A.C., Bechara G.H., Tomaz B.V., Marques J.A. & Guerra L. 1986. Surto de febre catarral maligna em bovinos no estado de São Paulo. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 38:719-729.
- Mello G.W.S., Oliveira D.M., Carvalho C.J.S., Pires L.V., Costa F.A.L., Riet-Correa F. & Silva S.M.M. 2010. Plantas tóxicas para ruminantes e equídeos no Norte Piauiense. *Pesq. Vet. Bras.* 30(1):1-9. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2010000100001>>
- Mendes L.C.N., Borges A.S., Peiró J.R., Feitosa F.L.F. & Anhesini C.R. 2007. Estudo retrospectivo de 19 casos de polioencefalomalacia, em bovinos, responsivos ao tratamento com tiamina. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 59(1):239-241. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0102-09352007000100038>>
- Mendonça F.S., Dória R.G.S., Schein F.B., Freitas S.H., Nakazato L., Boabaid F.M., Paula D.A.J., Dutra V. & Colodel E.M. 2008. Febre catarral maligna em bovinos no estado de Mato Grosso. *Pesq. Vet. Bras.* 28(3):155-160. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2008000300005>>
- Morin D.E. 2004. Brainstem and cranial nerve abnormalities: listeriosis, otitis media/interna, and pituitary abscess syndrome. *Vet. Clin. N. Am., Food Anim. Pract.* 20(2):243-273, vi. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cvfa.2004.02.007>> <PMid:15203225>
- Nakazato L., Lemos R.A.A. & Riet-Correa F. 2000. Polioencefalomalacia em bovinos nos estados de Mato Grosso do Sul e São Paulo. *Pesq. Vet. Bras.* 20(3):119-125. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2000000300006>>
- Oetzel G.R. 1988. Parturient paresis and hypocalcemia in ruminant livestock. *Vet. Clin. N. Am., Food Anim. Pract.* 4(2):351-364. <[http://dx.doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)31053-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0749-0720(15)31053-7)> <PMid:3264754>
- Oliveira R.A.M., Lorenzetti E., Alfieri A.A. & Lisbôa J.A.N. 2015. Prevalência das infecções latentes por BoHV-1 e BoHV-5 em bovinos de corte no estado do Paraná. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 67(5):1217-1225. <<http://dx.doi.org/10.1590/1678-4162-7496>>
- Patrício M.A.C., Dittrich R.L., Sponchiado D., Richartz R.R. & Barros Filho L.R. 2007. Prevalência de raiva em bovinos, ovinos e caprinos no estado do Paraná. *Arch. Vet. Sci.* 12(Supl.):267-268.
- Patrício M.A.C., Richartz R.R.T.B., Willig F.H., Sponchiado D., Dittrich R.L. & Barros Filho L.R. 2009. Prevalência da raiva em bovinos, ovinos e caprinos no ano de 2007 no estado do Paraná. *Ciênc. Anim. Bras.* 10(Supl.):519-523.
- Pedroso P.M.O., Leal J.S., Dalto A.G.C., Oliveira L.G.S. & Driemeier D. 2012. Raiva em bovinos diagnosticados no setor de patologia veterinária da UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil no período de 2002 a 2007. *Acta Scient. Vet.* 40(1):1015.
- Pedroso P.M.O., Pescador C.A., Oliveira E.C., Sonne L., Bandarra P.M., Raymundo D.L. & Driemeier D. 2007. Intoxicações naturais por plantas em ruminantes diagnosticadas no setor de patologia veterinária da UFRGS no período de 1996-2005. *Acta Scient. Vet.* 35(2):213-218.
- Pessoa C.R.M., Medeiros R.M.T., Pessoa A.F.A., Dantas A.F.M., Oliveira O.F. & Riet-Correa F. 2010. Doença tremorgênica em ruminantes e equídeos no semiárido da Paraíba. *Pesq. Vet. Bras.* 30(7):541-546. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2010000700005>>
- Queiroz G.R., Ribeiro R.C.L., Flaiban K.K.M.C., Bracarense A.P.F.R.L. & Lisbôa J.A.N. 2013. Intoxicação espontânea por *Crotalaria incana* em bovinos no norte do estado do Paraná. *Semina, Ciênc. Agrárias* 34(2):823-832.
- Queiroz G.R., Ribeiro R.C.L., Romão F.T.N.M.A., Flaiban K.K.M.C., Bracarense A.P.F.R.L. & Lisbôa J.A.N. 2012. Intoxicação espontânea de bovinos por *Senna obtusifolia* no estado do Paraná. *Pesq. Vet. Bras.* 32(12):1263-1271. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2012001200009>>

- Radostits O.M., Gay C.C., Hinchcliff K.W. & Constable P.E. 2007. Veterinary Medicine: a textbook of the disease of cattle, horses, sheep, pigs and goats. 10th ed. W.B. Saunders, London. 2065p.
- Rech R.R., Schild A.L., Driemeier D., Garmatz S.L., Oliveira F.N., Riet-Correa F. & Barros C.S.L. 2005. Febre catarral maligna em bovinos no Rio Grande do Sul: epidemiologia, sinais clínicos e patologia. *Pesq. Vet. Bras.* 25(2):97-105. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2005000200006>>
- Reis M.C., Costa J.N., Peixoto A.P.C., Figueiredo L.J.C., Menezes R.V., Ferreira M.M. & Sá J.E.U. 2003. Aspectos clínicos e epidemiológicos da raiva bovina apresentados na casuística da clínica de bovinos (Oliveira dos Campinhos, Santo Amaro, Bahia), Universidade Federal da Bahia, durante o período de janeiro de 1990 a dezembro de 1999. *Revta Bras. Saúde. Prod. Anim.* 4(1):12-17.
- Ribas N.L.S., Carvalho R.I., Santos A.C., Valença R.A., Gouveia A.F., Castro M.B., Mori A.E. & Lemos R.A.A. 2013. Doenças do sistema nervoso de bovinos no Mato Grosso do Sul: 1082 casos. *Pesq. Vet. Bras.* 33(10):1183-1194. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2013001000003>>
- Riet-Correa F., Méndez M.C. & Schild A.L. 1993. Intoxicações por plantas e micotoxícoses em animais domésticos. Hemisfério Sul do Brasil, Pelotas, RS. 340p.
- Rissi D.R., Pierezan F., Silva M.S., Flores E.F. & Barros C.S.L. 2008. Neurological disease in cattle in southern Brazil associated with *Bovine herpesvirus* infection. *J. Vet. Diagn. Invest.* 20(3):346-349. <<http://dx.doi.org/10.1177/104063870802000315>> <PMid:18460624>
- Rissi D.R., Oliveira F.N., Rech R.R., Pierezan F., Lemos R.A.A. & Barros C.S.L. 2006. Epidemiologia, sinais clínicos e distribuição das lesões encefálicas em bovinos afetados por meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. *Pesq. Vet. Bras.* 26(2):123-132. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2006000200010>>
- Rissi D.R., Pierezan F., Oliveira Filho J.C., Lucena R.B., Carmo P.M.S. & Barros C.S.L. 2010. Abordagem diagnóstica das principais doenças do sistema nervoso de ruminantes e equinos no Brasil. *Pesq. Vet. Bras.* 30(11):958-967. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2010001100010>>
- Rissi D.R., Rech R.R., Pierezan F., Gabriel A.L., Trost M.E., Brum J.S., Kommers G.D. & Barros C.S.L. 2007. Intoxicações por plantas e micotoxinas associadas a plantas em bovinos no Rio Grande do Sul: 461 casos. *Pesq. Vet. Bras.* 27(7):261-268. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2007000700002>>
- Romão F.T.N.M.A., Pereira P.F.V., Queiroz G.R., Cosenza M., Ribeiro R.C., Wasques D.G., Reis A.C.F. & Lisboa J.A.N. 2012. Intoxicação por nitrito em bovinos. *Ruminantes* 4:10-14.
- Sanches A.W.D., Langohr I.M., Stigger A.L. & Barros C.S.L. 2000. Doenças do sistema nervoso central em bovinos no Sul do Brasil. *Pesq. Vet. Bras.* 20(3):113-118. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2000000300005>>
- Sant'Ana F.J.F., Rissi D.R., Lucena R.B., Lemos R.A.A., Nogueira A.P.A. & Barros C.S.L. 2009. Polioencefalomalácia em bovinos: epidemiologia, sinais clínicos e distribuição das lesões no encéfalo. *Pesq. Vet. Bras.* 29(7):487-497. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2009000700002>>
- Schons S.V., Lopes T.V., Melo T.L., Lima J.P., Riet-Correa F., Barros M.A.B. & Schild A.L.P. 2012. Intoxicações por plantas em ruminantes e equídeos na região central de Rondônia. *Ciência Rural* 42(7):1257-1263. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0103-84782012005000047>>
- Scott P.R. 2004. Diagnostic techniques and clinicopathologic findings in ruminant neurologic disease. *Vet. Clin. N. Am., Food Anim. Pract.* 20(2):215-230, v. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cvfa.2004.02.004>> <PMid:15203223>
- Silva D.M., Riet-Correa F., Medeiros R.M.T. & Oliveira O.F. 2006. Plantas tóxicas para ruminantes e equídeos no Seridó Ocidental e Oriental do Rio Grande do Norte. *Pesq. Vet. Bras.* 26(4):223-236. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2006000400007>>
- Silva M.S., Brum M.C.S., Weiblen R. & Flores E.F. 2007. Identificação e diferenciação de herpesvírus bovino tipos 1 e 5 isolados de amostras clínicas no Centro-Sul do Brasil, Argentina e Uruguai (1987-2006). *Pesq. Vet. Bras.* 27(10):403-408. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2007001000003>>
- Souza R.I.C., Santos A.C., Ribas N.L.K.S., Colodel E.M., Leal P.V., Pupin R.C., Carvalho N.M. & Lemos R.A.A. 2015. Doenças tóxicas de bovinos em Mato Grosso do Sul. *Semina, Ciênc. Agrárias* 36(3):1355-1368.
- Stair E.L., Kirkpatrick J.G. & Whitenack D.L. 1995. Lead arsenate poisoning in a herd of beef cattle. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 207(3):341-343. <PMid:7628939>
- Stöber M. 1993. Sistema nervoso central, p.341-362. In: Dirksen G., Gründer H.D. & Stöber M. (Eds), *Exame Clínico dos Bovinos*. 3rd ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- Tokarnia C.H., Döbereiner J. & Canella C.F.C. 1976. Intoxicação experimental por *Polygala klotzschii* em bovinos. *Pesq. Agropec. Bras.* 11:73-86.
- Tokarnia C.H., Döbereiner J. & Peixoto P.V. 2002. Poisonous plants affecting livestock in Brazil. *Toxicon* 40(12):1635-1660. <[http://dx.doi.org/10.1016/S0041-0101\(02\)00239-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0041-0101(02)00239-8)> <PMid:12457875>
- Tokarnia C.H., Peixoto P.V., Barbosa J.D., Brito M.F. & Döbereiner J. 2010. Botulismo, p.49-51. In: Tokarnia C.H., Peixoto P.V., Barbosa J.D., Brito M.F. & Döbereiner J. (Eds), *Deficiências Minerais em Animais de Produção*. Helianthus, Seropédica, RJ.
- Tokarnia C.H., Brito M.F., Barbosa J.D., Peixoto P.V. & Döbereiner J. 2012. *Plantas Tóxicas do Brasil*. 2ª ed. Helianthus, Seropédica, RJ. 566p.
- Ubiali D.G., Cruz R.A.S., Lana M.V.C., Meireles Y.S., Néspoli P.B., Souza M.A., Colodel E.M. & Pescador C.A. 2011. Spinal cord compression in cattle after the use of an oily vaccine. *Pesq. Vet. Bras.* 31(11):997-999. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2011001100010>>
- Uhlig S., Botha C.J., Vrålstad T., Rolén E. & Miles C.O. 2009. Indole-Diterpenes and ergot alkaloids in *Cynodon dactylon* (Bermuda grass) infected with *Claviceps cynodontis* from an outbreak of tremors in cattle. *J. Agric. Food Chem.* 57(23):11112-11119. <<http://dx.doi.org/10.1021/jf902208w>> <PMid:19891432>
- Welles E.G., Tyler J.W., Sorjonen D.C. & Whatley E.M. 1992. Composition and analysis of cerebrospinal fluid in clinically normal adult cattle. *Am. J. Vet. Res.* 53(11):2050-2057. <PMid:1466501>
- Wells G., Scott A., Johnson C., Gunning R., Hancock R., Jeffrey M., Dawson M. & Bradley R. 1987. A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Vet. Rec.* 121(18):419-420. <<http://dx.doi.org/10.1136/vr.121.18.419>> <PMid:3424605>
- Will R.G., Ironside J.W., Zeidler M., Estibeiro K., Cousens S.N., Smith P.G., Alperovitch A., Poser S., Pocchiari M. & Hofman A. 1996. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 347(9006):921-925. <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)91412-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)91412-9)> <PMid:8598754>