



Universidade Federal do  
Recôncavo da Bahia

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS, AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS  
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**JOSÉ EDUARDO GUIMARÃES DA SILVA FILHO**

**MENINGOENCEFALITE POR HERPESVÍRUS BOVINO TIPO 5  
REVISÃO DE LITERATURA**

**CRUZ DAS ALMAS - BAHIA**

**MARÇO - 2018**

**JOSÉ EDUARDO GUIMARÃES DA SILVA FILHO**

**MENINGOENCEFALITE POR HERPESVÍRUS BOVINO TIPO 5 (BHV-5)  
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso submetido ao Colegiado de Graduação de Medicina Veterinária do Centro de Ciências Agrárias, Ambientais e Biológicas da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, como requisito parcial para obtenção do título de Médico Veterinário.

Orientador: Prof. Dr. Joselito Nunes Costa

CRUZ DAS ALMAS - BAHIA

MARÇO – 2018

JOSÉ EDUARDO GUIMARÃES DA SILVA FILHO

**MENINGOENCEFALITE POR HERPESVÍRUS BOVINO TIPO 5 (BHV-5)  
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão submetido ao Colegiado de Graduação de Medicina Veterinária do Centro de Ciências Agrárias, Ambientais e Biológicas da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia como requisito parcial para obtenção do título de Médico Veterinário.



---

Prof. Dr. Carmo Emanuel Biscarde  
Universidade Federal da Bahia



---

Prof. Dr. Luciano Anunciação Pimentel  
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia



---

Prof. Dr. Joselito Nunes Costa  
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

APROVADO: 24 de agosto de 2018.

## **AGRADECIMENTO**

Agradeço inicialmente a Deus pela vida e pela proteção concedida todos os dias. A minha família pelo imenso amor, suporte, apoio nos momentos difíceis e sorrisos nos bons momentos, sem eles nada disso poderia ser possível. Agradecer a Professora Doutora Ana Karina que me acolheu e orientou no início do curso, ao Doutor, médico veterinário e além de tudo amigo Carmo Emanuel Almeida Biscarde por todos os ensinamentos e conselhos e ao professor Doutor Joselito Nunes Costa pela orientação e confiança na reta final da graduação. Agradecer imensamente aos amigos que se foram e aos que permanecem por fazerem desses anos de luta o nosso dia de glória.

***Viva a vida e os bons amigos, pois a vida é curta e os bons amigos são poucos.***

***Lara França.***

## RESUMO

A meningoencefalite por herpesvírus bovino tipo 5 (BHV-5) é uma importante doença viral que acomete o sistema nervoso central de ruminantes, principalmente de bovinos. Sua ocorrência se dá comumente em surtos, possui caráter agudo e letal, embora alguns animais possam sobreviver. O agente etiológico pertence ao gênero *Varicellovirus*, família *Herpesviridae* subfamília *Alphaherpesvirinae*, um vírus DNA de cadeia dupla, com envelope capaz de permanecer em latência nos hospedeiros que resistem à infecção. A enfermidade é caracterizada por causar meningoencefalite não supurativa e necrose do córtex cerebral, acompanhada de vários distúrbios neurológicos. A gravidade do curso clínico, os impactos na cadeia produtiva de bovinos, sua ocorrência em diferentes estados brasileiros e a existência de fatores de risco no país, revelam a necessidade da revisão sobre particularidades fundamentais a sua compreensão. O presente trabalho objetiva rever aspectos importantes da doença, dentre eles, etiologia, epidemiologia, patogenia, achados clínicos e patológicos, diagnóstico, bem como, medidas de controle.

**Palavras-chave:** Sistema nervoso central. Doença viral. Latência.

## ABSTRACT

The Meningoencephalitis by Bovine Herpesvirus Type 5 (BHV-5) it is a important viral disease that affects the central nervous system, mainly in cattle. Its occurrence commonly is in outbreaks, presenting an acute and lethal character, although some animals may survive. The etiologic agent belongs to the genus *Varicellovirus*, *Herpesviridae* family and *Alphaherpesvirinae* subfamily, a double chain virus, DNA, with envelope capable of remaining in laténcy, in hosts that resist infection. An illness characterized by causing non-suppurative meningoencephalitis and cerebral cortex necrosis, besides several neurological disorders. The severity of clínic course, the impacts on the cattle production chain, its occurrence in different Brazilians statés and the existence of risk factors in the country, reveal the need for revision about fundamental particularities for greatér understanding. The present study aims to review important aspects for the formation of the disease, among them, etiology, epidemiology, pathogenesis, clínic and pathological findings, diagnosis, as well as control measures.

**Key-words:** Central nervous system. Viral disease. Latency.

## LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1** - Estrutura do herpesvírus ..... 14
- FIGURA 2** - Dados epidemiológicos dos casos de meningoencefalite por herpesvírus bovino descritos no Brasil..... 19
- FIGURA 3** - Achados macroscópicos em tecidos linfóides de bezerros inoculados com elevada dose de BHV-1 ou BHV-5 (6 dias pós-infecção). A: amígdala de bezerro inoculado experimentalmente. B: amígdala de um bezerro infectado pelo BHV-1; C: presença de petéquias na amígdala de bezerro infectado pelo BHV-5; D e E: hemorragias nos gânglios linfáticos retro-faríngeos, bezerros infectados por BHV-1 e BHV-5 respectivamente.....23
- FIGURA 4** - Achados microscópicos nas amígdalas de bezerros inoculados com BHV-5 (6 dias pós infecção). .....24

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>BHV</b>	Herpesvírus bovino
<b>BHV-1</b>	Herpesvírus bovino tipo 1
<b>BHV-5</b>	Herpesvírus bovino tipo 5
<b>BVD</b>	Diarréia viral bovina
<b>CI</b>	Corpúsculo de inclusão
<b>EEB</b>	Encefalopatia espongiforme bovina
<b>ELISA</b>	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
<b>IN</b>	Intranasal
<b>IT</b>	Intratecal
<b>PCR</b>	Reação em Cadeia de Polimerase
<b>PEM</b>	Polioencefalomalacia
<b>SN</b>	Sistema nervoso
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. OBJETIVO GERAL .....	12
3. REVISÃO DE LITERATURA .....	13
3.1. ETIOPATOGENIA.....	13
3.2. EPIDEMIOLOGIA .....	17
3.3. SINAIS CLÍNICOS .....	19
3.4. ACHADOS DE NECROPSIA E HISTOPATOLÓGICOS.....	21
3.5. DIAGNÓSTICO.....	24
3.6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL .....	25
3.7. CONTROLE E PROFILAXIA .....	26
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	29
REFERÊNCIAS.....	30

## 1. INTRODUÇÃO

O herpesvírus bovino tipo 5 (BHV5) pertence a subfamília ***Alphaherpesvirinae***, família ***Herpesviridae*** e gênero ***Varicellovirus***. O vírus possui cadeia dupla, DNA e é envelopado, (ROIZMAN, 1992; FENNER et al., 1993) e um dos pontos de maior importância na patogenia do BHV-5 é a permanência em estado de latência em gânglios de nervos sensoriais, mais comumente no nervo trigêmeo, sendo reativado principalmente por fatores estressantes (ROCK, 1994; COLODEL et al., 2002).

O herpesvírus bovino (BHV) é um vírus capaz de provocar meningoencefalites em seus hospedeiros e que no início teve classificação similar aos causadores da Vulvovaginite Infecciosa Pustular e Rinotraqueíte Infecciosa Bovina, BHV-1 (FRENCH, 1962). Com o avançar das pesquisas na tipificação genética, este vírus ainda passou por mais uma denominação, BHV-1-3, para enfim ser intitulado BHV-5, devido as diferenças existentes com os demais subtipos quanto as características genotípicas (ROIZMAN, 1992).

A meningoencefalite por BHV-5 é uma enfermidade de grande ocorrência na região sul, sua letalidade é considerada alta, porém em alguns casos os animais sobrevivem, apresentando morbidade variável e exibindo-se comumente em surtos. Não tem predileção por sexo ou raça, nem sazonalidade (COLODEL et al., 2002; PEREZ et al., 2003).

Meningoencefalite não supurativa e necrose do córtex cerebral são características histopatológicas da infecção por BHV-5, que se define por uma enfermidade que acomete o sistema nervoso central (SNC) (RIET CORREIA & SCHILD, 1995). Há relatos de surtos da infecção pelo BHV-5 em vários países, principalmente na América do Sul. A enfermidade atinge bovinos jovens e é caracterizada sinais neurológicos corticais, potencialmente agudo e altamente fatal (COLODEL et al., 2002; ELIAS et al., 2004).

Uma das grandes diferenças entre o BHV-1 e o BHV-5 é a capacidade do BHV-5 em invadir e se replicar no SNC dos indivíduos provocando uma severa doença neurológica enquanto o BHV-1 geralmente não se replica em sistema nervoso central. (MEYER et al., 2001; VOGEL et al., 2004).

O mapeamento geográfico do BHV-5 é dificultado pela reação sorológica cruzada que existe do mesmo com os outros BHV (D'OFFAY et al., 1995). Mesmo com toda dificuldade pesquisadores demonstraram a distribuição mundial do BHV-5. No Brasil, foram descritas enfermidades causadas pelo BHV-5 em alguns estados como Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Paraná, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e São Paulo (COLODEL et al., 2002; SALVADOR et al., 1998; GOMES et al., 2002; WEIBLEN et al., 1989; SOUZA et al., 2002). Com o curso clínico da doença variando de um dia a duas semanas e letalidade podendo chegar a cerca de 100% (COLODEL et al., 2002).

Os sinais que mais podem ser observados na clínica são depressão profunda, tremores, paralisia da língua, sialorreia, isolamento do rebanho, decúbito com movimento de pedalagem, opistótono, corrimento nasal e ocular, andar cambaleante, nistagmo, marcha em círculo, bruxismo e cegueira (HILL et al., 1984; SALVADOR et al., 1998; SANCHES et al., 2000).

Ao realizar o exame de necropsia, as lesões encontradas frequentemente não são significativas. Os principais achados da macroscopia no encéfalo são relatados como congestão e hemorragia, áreas de malacia corticais, protrusão do cérebro pelo forâmen magno e achatamento de circunvoluções (RIET-CORREA et al., 1989; WEIBLEN et al., 1989; SALVADOR et al., 1998).

Meningoencefalite difusa com regiões de necrose não laminar é o achado que mais se encontra na microscopia, ocorrendo com mais frequência na substância cinzenta do córtex frontal do cérebro. Inclusões intranucleares nos neurônios e nos astrócitos também são achados de importância consideráveis (SANCHES et al., 2000).

## **2. OBJETIVO GERAL**

Revisar aspectos importantes para melhor compreensão da enfermidade como, etiologia, epidemiologia, patogenia, sinais clínicos, achados patológicos, diagnóstico, tratamento e profilaxia da doença evidenciando ao máximo suas características e ocorrência no Brasil e no mundo, além de cumprir com os requisitos necessários para aprovação da disciplina TCC.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

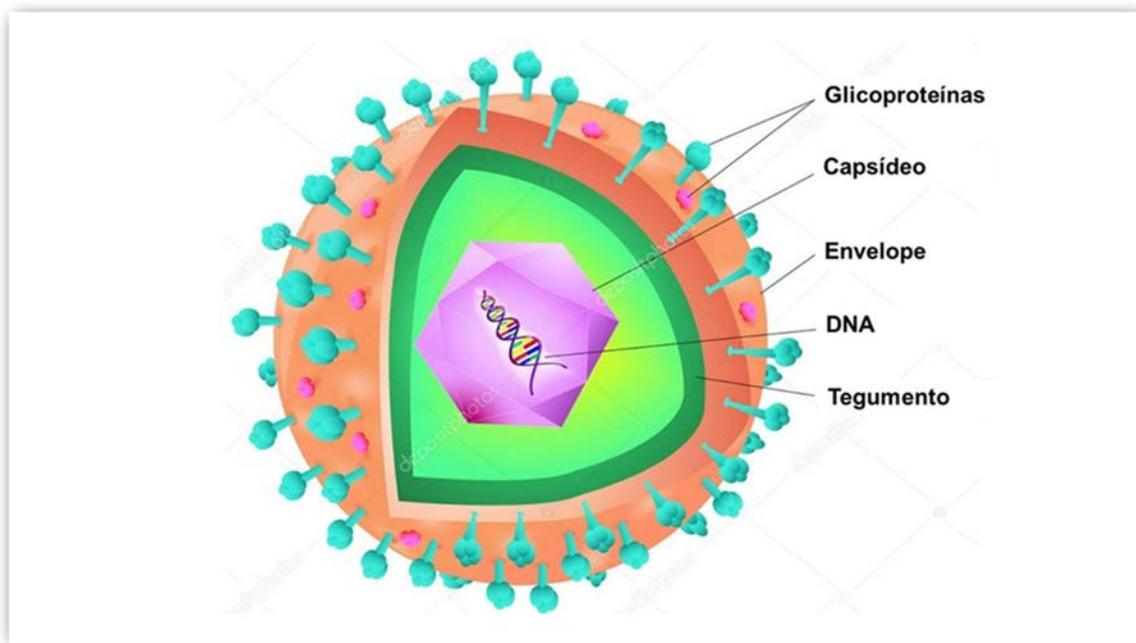
#### 3.1. ETIOPATOGENIA

A enfermidade causada pelo BHV-5 está descrita em diversos países, como sendo uma doença de curso clínico agudo e letalidade alta. Trata-se de uma doença infecciosa causada por um DNA vírus, da família Herpesviridae, de fita dupla e com envelope (BARROS et al., 2006; CUNHA et al., 2009).

Apresenta-se como uma injúria similar a polioencefalomalacia (PEM), descrita por necrose cerebrocortical associada a disfunções no metabolismo da tiamina, porém, pode ocorrer em associação a outras causas, como no envenenamento por chumbo e intoxicação por cloreto de sódio e/ou síndrome da privação hídrica (LEMOS & NAKASATO, 2001). Segundo Nakasato e colaboradores (2000) essas circunstâncias ocorrem em ruminantes em vários estados do Brasil.

O BHV-5 é um vírus que apresenta grande semelhança com vírus causadores de outras enfermidades, como a Rinotraqueite Infecciosa Bovina (IBR) quanto à identidade dos genes. Referente à família dos herpesvírus e em específico a subfamília *Alphaherpesvirinae* BHV-5 causa efeito citopático e apresenta uma rápida replicação, além de estabelecer latência nos hospedeiros que sobrevivem (ROS et al., 2002).

Existem diferenças bem marcantes entre as amostras de BHV-1 e BHV-5 quanto a neuropatogenicidade, distinguindo as proteínas específicas do envelope dos vírus como as glicoproteínas H (Meyer et al., 1999), I (CHOWDHURY et al., 2000a), E (CHOWDHURY et al., 2000a) e C (CHOWDHURY et al., 2000b; LIMAN et al., 2000). Contudo, atualmente os estudos demonstraram diferenças significativas quanto ao genoma dos vírus (MORAES et al., 2001). Sendo assim, é atestável que a neuropatogenicidade viral seja fruto da relação de diversos produtos gênicos (FLORES et al., 1998).

**FIGURA 1** - Estrutura do herpesvírus

**FONTE:** <https://br.depositphotos.com...html>

O vírus responsável pela meningoencefalite se replica no núcleo da célula infectada. Após a maturação viral, que acontece dentro do nucleocapsídeo, ocorre a obtenção do envelope no decorrer do processo de brotamento e a replicação do vírus infeccioso resulta na lise da célula hospedeira (ROIZMAN et al., 1992; FENNER et al., 1993).

O maior número de casos de meningoencefalite por herpesvírus bovino tipo 5 ocorreram depois de práticas de manejo com animais pertencentes a rebanhos já acometidos, confirmando que ocorreu a latência viral e a patogenia, onde o vírus retorna a sua forma ativa e desencadeia novamente a enfermidade após os indivíduos serem submetidos a estresse (HALFEN & VIDOR, 2001; COLODEL et al., 2002; BARUEL et al., 2003). Essas características foram comprovadas com a infecção experimental por BHV-5 pela aplicação de corticóides sintéticos (PEREZ et al., 2002; VOGEL et al., 2003).

David (2002) demonstrou em experimento que os fatores que induzem a polioencefalomalacia podem também reativar o vírus BHV-5 e esclarece também

que casos espontâneos de meningoencefalite por herpesvírus bovino tipo 5 podem ser secundários as lesões da polioencefalomalacia.

Em seus experimentos, Cunha (2010) realizou inoculação em seis bezerros com o BHV-5, pela via intranasal, com 0,5mL do inóculo em cada narina. Durante 30 dias pós-infecção foram realizados exames físicos e testes laboratoriais. Um bezerro apresentou sinais de encefalopatia, e, pleocitose foi identificada no bezerro sintomático e nos assintomáticos. No exame histopatológico notou-se necrose cerebrocortical, encefalite e meningite não supurativa. A infecção experimental com o BHV-5 ocasionou PEM, podendo ser de forma assintomática, nos bezerros, e demonstrando que assim como a PEM pode ocasionar a saída da latência do vírus da BHV-5, a infecção por herpesvírus também pode levar o animal a um quadro de PEM (CUNHA, 2010).

Em estudos experimentais da patogenia da meningoencefalite por BHV-5 em bovinos, foi sugerido que a principal via de entrada do vírus ao sistema nervoso central dos animais susceptíveis é a via olfatória, porém outras vias possam ser usadas (BELTRÃO et al., 2000; MEYER et al., 2001; PEREZ et al., 2002). A transmissão viral ocorre por contato direto, com água e/ou alimento contaminado e principalmente por difusão aérea. O vírus alcança as terminações nervosas dos indivíduos tendo como porta de entrada a mucosa ocular, cavidade nasal e orofaringe, atingindo assim em seguida o sistema nervoso central ou gânglios sensoriais (RISSI et al., 2006).

Estudos utilizando a inoculação em alguns indivíduos demonstraram que na pós infecção do BHV-5 ocorre uma replicação na mucosa do sistema respiratório na pós-infecção intranasal. Até dez dias após a infecção, o vírus pode ser isolado nas excreções nasais e entre o quarto e sexto dia é quando ocorre o pico de eliminação viral (THIRY et al., 2006).

O vírus se dissipa pelo sistema nervoso por via hematogena e também de uma célula para outra. Inicialmente ocorre uma fase de replicação em forma de ciclos nas células do epitélio do sistema respiratório, transpondo então para neurônios periféricos como os do gânglio trigêmeo e do olfatório, resultando em

infecção dos mesmos. O transporte intra-axonal juntamente como mecanismo viral serve de meio de condução do vírus até o sistema nervoso (MEYER et al., 2001).

É muito baixa a porcentagem de indivíduos que sobrevivem à infecção pelo BHV-5. Os animais podem se recuperar, apesar disso estarão definitivamente infectados pelo vírus que permanece em latência, ou seja, não há replicação do microrganismo que se preserva no corpo do hospedeiro por tempo indeterminado. O gânglio trigêmeo é o sítio de localização primordial do vírus, saindo do seu estado de latência em momento de estresse ou injúrias de qualquer origem e também em casos de tratamentos por longos períodos com fármacos que causem imunossupressão (MEYER et al., 2001).

O mecanismo que é desenvolvido pelo agente viral em permanecer de forma latente no hospedeiro ocorre nos gânglios (ENGELS & ACKERMANN, 1996). Estudos experimentais com coelhos constataram que uma das trajetórias de mais eficiência na infecção pelo BHV-5 é o bulbo olfatório (BELTRÃO et al., 2000; DIEL et al., 2005). Além disso, o vírus pode permanecer na forma latente sem refletir sinais de meningoencefalite na infecção primária (MEYER et al., 2001). O local de menor ocorrência de latência viral é o bulbo olfatório, e os de mais ocorrência são medula, gânglio do nervo trigêmeo, ponte, córtex telencefálico, mesencéfalo e cerebelo (VOGEL et al., 2003). Esteves et al. (2003) demonstraram a capacidade do BHV-5 em se disseminar por contato genital detectando-o no sêmen de um bovino isento de sinais clínicos.

Situações de estresse estão bem relacionadas com episódios da infecção viral (ENGELS & ACKERMANN, 1996) e o desmame dos bezerros é um dos principais motivos que possibilita o desenvolvimento da enfermidade (ELIAS et al., 2004). Há uma redução da imunidade passiva na época do desmame e diminuição nas concentrações de anticorpos (GEORGE, 1991). De 12 a 24 horas pós-parto é quando ocorre a maior absorção de anticorpos materno pelo recém-nascido (RADOSTITS et al., 2002) e em torno de dez semanas de vida do bezerro esses teores começam a diminuir (GEORGE, 1991), perdurando aproximadamente até os 180 dias de idade (RADOSTITS et al., 2002).

Estudos demonstraram que uma amostra de BHV-5 (EVI 88/95) é capacitada de penetrar, replicar e se distribuir em diversas regiões do sistema nervoso central tanto por via intratecal (IT) como por via intranasal (IN), essa afirmação foi comprovada por achados virológicos, histopatológicos e clínicos. Essa amostra foi repetidamente isolada de regiões como mesencéfalo, diencéfalo, bulbo olfatório, córtex posterior e anterior depois de inoculação IT e IN comprovando a neurovirulência e neuroinvasividade da amostra (SPILKI et al., 2002).

### **3.2. EPIDEMIOLOGIA**

A epidemiologia e patogenicidade do BHV-5 e BHV-1 apresentam algumas particularidades devido as suas diferenças imunogênicas e genéticas, mas comparando os vírus levando em consideração características biológicas, antigênicas, moleculares e estruturais os mesmos são de grande semelhança (ALEGRE et al., 2001; DELHON et al., 2003; HUBNER et al., 2005a).

Outras espécies podem se infectar naturalmente com o BHV-5, assim como a ovina e caprina (SILVA et al., 1998). Coelhos também podem se infectar, (BELTRÃO et al., 2000; CARON et al., 2002; SPILKI et al., 2002; DIEL et al., 2005), porém na literatura só em bovinos há descrição da enfermidade com sinais clínicos. A espécie caprina é aparentemente mais resistente que os grandes ruminantes, desenvolvendo infecção latente e aguda, mas a doença neurológica não é estabelecida na espécie (DIEL et al., 2007).

Em todas as estações do ano podem ser observados os casos de infecção por herpesvírus bovino tipo 5. O vírus não tem predileção por sexo ou raça, e a idade de maior acometimento é de 2 a 24 meses (ELIAS et al., 2004). Vários surtos da doença foram descritos no Brasil em animais considerados jovens (COLODEL et al., 2002; GOMES et al., 2002) porém, a enfermidade pode eventualmente acometer indivíduos de até 72 meses (SANCHES et al., 2000; COLODEL et al., 2002; GOMES et al., 2002).

A meningoencefalite por BHV-5 tem sido descrita no Rio Grande do Sul (RIET-CORREA et al., 1989; WEIBLEN et al., 1989; SCHILD et al., 1994; ELIAS et

al., 2004), Mato Grosso do Sul (SALVADOR et al., 1998), São Paulo (SALVADOR et al., 1998), Paraná (HALFEN et al., 2000), Mato Grosso (COLODEL et al., 2002), Rio de Janeiro e Minas Gerais (GOMES et al., 2002).

A doença tem sido observada nas Américas do Sul e do Norte (PÉREZ et al., 2003) e, raramente, em outros países como Austrália (HILL et al., 1984), Hungria (BARTHA et al., 1969), Itália (MORETTI et al., 1964) e Escócia (WATT et al., 1981). No Brasil, já foram relatados surtos em alguns estados das regiões Norte (RIET-CORREA et al., 2006), Sul (RIET-CORREA et al., 1989), Sudeste (GOMES et al., 2002) e Centro-Oeste (DE PAULA et al., 2005).

Vários estudos visam à diferenciação precisa das amostras de BHV de infecções naturais por BHV-5 (SOUZA et al., 2002; KUNRATH et al., 2004; OLDONI et al., 2004; HUBNER et al. 2005b), pois apesar da distribuição do BHV-1 ser ampla no rebanho bovino do Brasil, os casos de infecção por BHV-5 não é documentada devidamente, comprovando a dificuldade da diferenciação sorológica entre as cepas (ROEHE et al., 1998).

Países da América latina como Brasil e Argentina apresentam maior ocorrência da infecção por BHV-5 se comparado com países norte americanos, devido à maior prática de vacinação dos animais nesses países contra infecção por BHV-1, tornando os animais imunizados pela reação cruzada que há entre os vírus (THIRY et al., 2006).

Num estudo retrospectivo afim de identificar as doenças que afetam o SNC de bezerros até 12 meses de idade Santos (2016) relatou em bezerros a partir dos 10 até os 12 meses a babesiose, a raiva e a encefalite por herpes vírus foram as mais importantes como causa de morte.

Práticas de manejo que provoquem qualquer tipo de estresse tem sido relacionada a surtos da enfermidade no território brasileiro como troca de piquetes e alimentação, vacinação, castração, desmame (ELIAS et al., 2004) ou até mesmo a chegada de um novo indivíduo no rebanho (COLODEL et al., 2002). Rissi et al. (2006) observaram que mesmo em propriedades em que não havia uma possível falha na transferência de imunidade passiva, 75% dos casos de meningoencefalite por BHV-5 em bezerros foi provocado pelo estresse do desmame.

David e colaboradores (2007) descreveram novamente a relação da PEM com casos de reativação da meningoencefalite por herpesvírus bovino tipo 5 em um caso no estado do Mato Grosso do Sul, onde os agentes causadores da polioencefalomalacia tornam ativo o BHV-5 anteriormente latente, demonstrando a relação epidemiológica das duas enfermidades. A infecção acidental por BVD também pode ter influência aumentando os sinais clínicos da infecção por BHV-5 e quantidade de partícula viral excretada por via nasal (SPILKI et al., 2006), logo, é sugestivo que tanto a PEM como BVD alteram a infecção por BHV-5 em casos naturais (RISSI et al., 2007). Os dados epidemiológicos de casos até 2006 estão evidenciados na figura 2.

**FIGURA 2** - Dados epidemiológicos dos casos de meningoencefalite por herpesvírus bovino descritos no Brasil.

Estado	Evolução clínica (dias)	Idade (meses)	Morbidade (%)	Mortalidade (%)	Letalidade (%)	Referência
RS	nc <sup>a</sup>	1	30	22,5	75	Riet-Correa et al. 1983 <sup>b</sup>
RS	15	2	0,7	0,7	100	Méndez et al. 1987 <sup>c</sup>
RS	4-7	0,5-1	31,7	24,4	76,9	Riet-Correa et al. 1989 <sup>d</sup>
RS	nc	1	nc	nc	nc	Weiblen et al. 1989 <sup>c</sup>
RS	6	30	nc	nc	100	Vasconcelos et al. 1993 <sup>c</sup>
RS	3-4	18	3,8	3,8	100	Schild et al. 1994 <sup>b</sup>
MS, SP	1-15	6-60	0,05-5	0,05-5	100	Salvador et al. 1998 <sup>d</sup>
MT	3-7	2-72	0,1-13,3	0,1-13,3	100	Colodel et al. 2002 <sup>d</sup>
RS	2-15	2-24	0,8	0,8	22,2-100	Elias et al. 2004 <sup>d</sup>
GO	9	9	nc	nc	nc	De Paula et al. 2005 <sup>c</sup>
PA	3-4	12-24	nc	nc	nc	Riet-Correa et al. 2006 <sup>d</sup>
RS	1-15	1-18	3,9	3,7	92,6	Rissi et al. 2006 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Não consta, <sup>b</sup>surto, <sup>c</sup>caso isolado, <sup>d</sup>surto e caso isolado.

**FONTE:** RISSI et al., (2007).

### 3.3. SINAIS CLÍNICOS

Tremores musculares, febre, pressão da cabeça contra objetos e incoordenação são alguns dos sinais clínicos apresentados por indivíduos infectados, além de bruxismo, andar em círculo, dispnéia, desidratação, marcha para

trás, agressividade ou depressão, cegueira, decúbito lateral com opistótono e sialorréia. A duração do curso clínico da enfermidade é de um a quinze dias e nos animais que sobrevivem por mais de sete dias observa-se emagrecimento progressivo (ELIAS et al., 2004).

Nos animais afetados são muitas as alterações neurológicas que podem ser observadas, desde depressão profunda alternada com momentos de cegueira e excitação, sinais que indicam lesões no córtex cerebral e diencéfalo, abrangendo a região occipital, até mesmo sintomas como tremores musculares e incoordenação que estão relacionados com lesões na medula cervical, tronco encefálico e cerebelo (RIET-CORREA et al., 2002).

Os sinais que mais podem ser observados na clínica são depressão profunda, tremores, paralisia da língua, salivação excessiva, isolamento do rebanho, decúbito com movimento de pedalagem, opistótono, corrimento nasal e ocular, andar cambaleante, nistagmo, marcha em círculo, bruxismo e cegueira (SALVADOR et al., 1998; SANCHES et al., 2000).

São poucos os casos de recuperação da meningoencefalite por BHV-5, por se tratar de uma afecção infectocontagiosa considerada fatal, embora haja descrições de animais que sobreviveram e se recuperaram de surtos da infecção (ELIAS et al., 2004; RISSI et al., 2006). O curso clínico da infecção varia de 1 a 15 dias (SALVADOR et al., 1998; COLODEL et al., 2002; ELIAS et al., 2004; DE PAULA et al., 2005; RIET-CORREA et al., 2006; RISSI et al., 2006).

Os bovinos que são acometidos sofrem com sinais como febre, ranger dos dentes, alguns podem sofrer quedas e permanecem em decúbito, pressão da cabeça contra objetos, nistagmo e disfagia também pode ser observado. Movimentos de pedalagem e convulsões também fazem parte dos sinais clínicos. Existem sinais considerados inespecíficos como melena, taquipnéia, taquicardia, anorexia e dor na região abdominal que são relatados na literatura como validos para casos de BHV-5 (DE PAULA et al., 2005; RIET-CORREA et al., 2006; RISSI et al., 2006).

O isolamento do rebanho, apatia e permanência imóvel em estação com olhar fixo e cabeça baixa podem ser observados, além de presença de secreção

serosa ocular e nasal que tem evolução para muco purulenta com o decorrer da doença (RISSI et al., 2007). No início da infecção o sinal mais marcante observado que caracteriza a enfermidade é o estado de depressão profunda (HALFEN & VIDOR 2001; RISSI et al., 2006).

### **3.4. ACHADOS DE NECROPSIA E HISTOPATOLÓGICOS**

Colodel et al. (2002) juntamente com Perez et al. (2003) relataram a lesão histológica da infecção por BHV-5 como meningoencefalite não-supurativa com áreas de necrose no córtex cerebral. Corpúsculos de inclusão intranucleares são encontrados em astrócitos e neurônios (SANCHES et al., 2000; COLODEL et al., 2002).

Nos casos espontâneos de meningoencefalite por herpesvírus bovino tipo 5 são constantemente relatadas lesões macroscópicas como hemorragias submeníngeas e malacia do córtex cerebral caracterizadas por áreas deprimidas e amareladas (COLODEL et al., 2002).

Lesões de malacia do córtex cerebral são observadas tanto em animais que apresentaram um curso clínico da enfermidade de 48 a 72 horas como em bovinos que sobreviveram por mais de sete dias e isto demonstra que as alterações macroscópicas presentes no sistema nervoso central dos indivíduos acometidos pela doença não tem correlação com o tempo de evolução da mesma (ELIAS et al., 2004).

No córtex cerebral de animais acometidos pode-se observar repetidamente ampliadas áreas de malacia associadas a células “gitter” ou necrose neuronal e degeneração (PEREZ et al., 2003).

Histologicamente, a enfermidade causa lesões difusas, acometendo com intensidade variável da porção frontal do telencéfalo até a medula espinhal (ELIAS et al., 2004). Colodel e colaboradores (2002) relataram a vasculite como outro achado histopatológico de importância considerável.

Em países da América do sul como Argentina, Uruguai e Brasil a malacia é um dos achados que é repetidamente descrito no encéfalo de bovinos acometidos

pela enfermidade (COLODEL et al., 2002; ELIAS et al., 2004). Summers e colaboradores (1995) descreveram que o aparecimento de corpúsculo de inclusão (CI) na histopatologia é mais constante em amostras bem conservadas, ou até mesmo como um achado ausente (BARENFUS et al., 1963) ou raro (GEORGE, 1991). Entretanto, Elias et al. (2004) descreveram que o CI intracelular encontrado no exame histopatológico é sugestionado como um achado que confirma o diagnóstico de meningoencefalite por BHV-5. Outros autores relatam ter encontrado CI nas infecções por BHV-5 nas proporções de 85,7% (SALVADOR et al., 1998) e até mesmo 100% (ELIAS et al., 2004).

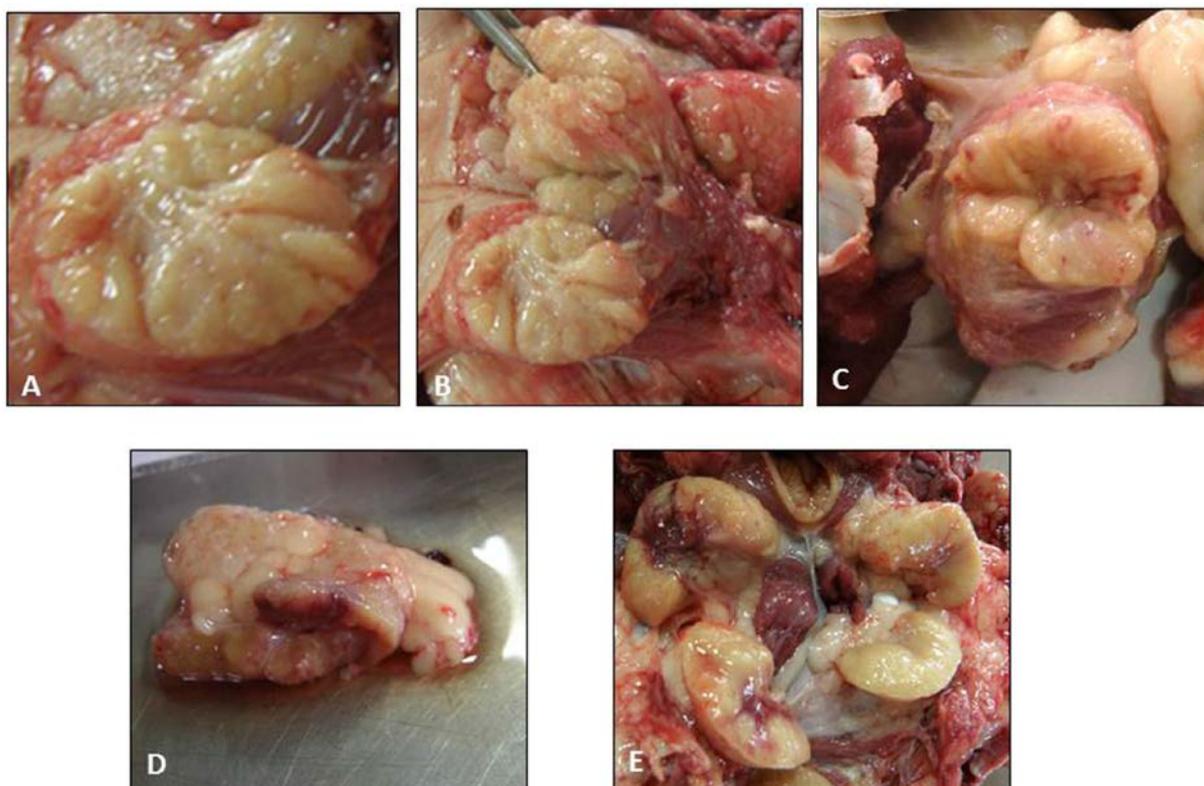
Em pouco mais de duas semanas pós-infecção é admitido que ocorram fases bem desenvolvidas de malacia (STORTS, 1998). Não obstante, há relatos de que a malacia pode surgir após 48 ou 72 horas de evolução clínica da enfermidade (ELIAS et al., 2004) e pode estar relacionada com o tempo de progresso da doença (SALVADOR et al., 1998). Isso demonstra que tanto na meningoencefalite como em outras enfermidades, o tempo de desenvolvimento da alteração é menor como já foi relatado (OLIVEIRA et al., 2005). Estudos experimentais com bovinos evidenciaram a formação de ganglioneurite abrangendo o gânglio do nervo trigêmeo (GT) e o nervo trigêmeo como achados histopatológicos em infecções espontâneas por BHV-5 (MEYER et al., 2001; PEREZ et al., 2002).

Em estudos, Rissi e colaboradores (2006) não constataram nenhum tipo de alteração no gânglio do nervo trigêmeo ou gânglios de Gasser. Em exames de rotina foi observado em bovinos sadios a multiplicação das células satélites dos neurônios do GT e uma concentração discreta de células mononucleares (RECH et al., 2006). A infecção do vírus pela via olfatória pode levar a ausência das lesões no GT, ou seja, as lesões histopatológicas apareceriam com mais evidência no gânglio se a infecção ocorrer através dos pares de nervos cranianos (RISSI et al., 2006). Deste modo, alguns autores não confirmam o envolvimento do GT nem do Gânglio trigeminal nos achados em grande parte dos surtos (COLODEL et al., 2002; ELIAS et al., 2004).

Favier et al., (2014) demonstraram a capacidade do BHV-5 em permanecer de forma latente nas amídalas dos animais infectados e concluíram que a replicação

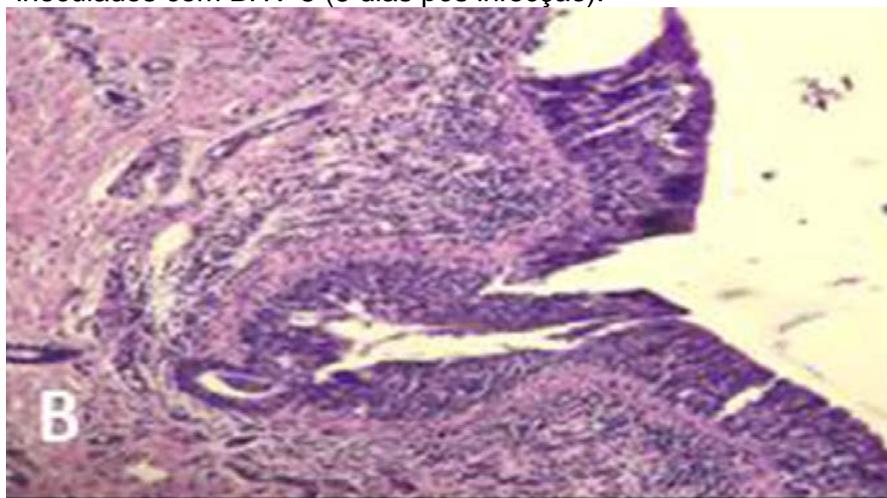
no tecido da amígdala pode contribuir com a reativação do mesmo e contribui também com o aumento da eliminação viral e transmissão durante a infecção aguda.

**FIGURA 3** - Achados macroscópicos em tecidos linfóides de bezerros inoculados com elevada dose de BHV-1 ou BHV-5 (6 dias pós-infecção). A: amígdala de bezerro inoculado experimentalmente. B: amígdala de um bezerro infectado pelo BHV-1; C: presença de petéquias na amígdala de bezerro infectado pelo BHV-5; D e E: hemorragias nos gânglios linfáticos retro-faríngeos, bezerros infectados por BHV-1 e BHV-5 respectivamente.



**FONTE:** P. A. Favier et al., (2014).

**FIGURA 4** - Achados microscópicos nas amídalas de bezerros inoculados com BHV-5 (6 dias pós infecção).



**FONTE:** P. A. Favier et al., (2014).

### 3.5. DIAGNÓSTICO

O BHV-5 é diagnosticado principalmente pela detecção do DNA viral por meio da técnica de PCR em diferentes regiões do sistema nervoso central (CLAUS et al., 2005), por resultados da análise do líquido cefalorraquidiano (ISERNHAGEN, 2005), e também através de achados da histopatologia (RISSI et al., 2006; CUNHA et al., 2009).

A meningoencefalite por herpesvírus bovino do tipo 5 é diagnosticada também baseada em primeiro lugar nos dados de epidemiologia, sinais clínicos, achados de necropsia e sinais característicos no exame histopatológico, além da confirmação por imunofluorescência, detecção do vírus em cultivo celular e por fim PCR (RISSI et al., 2006). Corpúsculos de inclusão intracelulares eosinofílicos em associação a outras lesões histológicas são sinais característicos de infecção pelo vírus da meningoencefalite, refletindo assim em um diagnóstico da enfermidade, mesmo em casos em que o vírus não tenha sido isolado (ELIAS et al., 2004).

Técnicas moleculares como ensaios de análise de restrição e PCR são utilizadas como uma alternativa secundária de diagnóstico. Entretanto, os testes sorológicos acabam tendo sua eficiência prejudicada, devido às reações cruzadas que podem ocorrer entre os vírus BHV-1 e o BHV-5. Depois de analisar todos os resultados de exames como histopatológico, necropsia, achados clínicos e

epidemiológicos, o isolamento viral pode ser empregado como uma técnica confirmatória de diagnóstico. O vírus pode ser isolado de secreção nasal ou encéfalo, fazendo posteriormente uma identificação com anticorpos monoclonais (RISSI, 2007).

Na confirmação do BHV-5 são utilizadas técnicas com o isolamento viral de secreções nasais ou encéfalo (D'OFFAY et al., 1995), técnicas moleculares como a PCR (ASHBAUGH et al., 1997; ALEGRE et al., 2001; CLAUS et al., 2005; DEL MEDICO ZAJAC et al., 2009), identificação do agente por anticorpos monoclonais (ROEHE et al., 1998; SOUZA et al., 2002; KUNRATH et al., 2004; OLDONI et al., 2004), e imunistoquímica (ORDONEZ, 2003; HUBNER et al., 2005b; DE PAULA et al., 2005).

A imunofluorescência e o cultivo celular possibilitam o diagnóstico do BHV-5 juntamente com achados de lesões histopatológicas e a intensidade de ocorrência da enfermidade em cada região, possibilitando o diagnóstico presuntivo e diferenciando-o dos casos de infecção por BHV-1 (que são mais raros), já que a PCR é a única técnica que confirma o tipo 5 (ROELS et al., 2000; PENNY et al., 2002).

### **3.6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

A morfologia das lesões observadas nos encéfalos dos indivíduos acometidos pelo BHV-5 possibilita diferenciar a enfermidade em questão das demais encefalites causadas por vírus, como febre catarral maligna e raiva (SANCHES et al., 2000) e com menos frequência a pseudo-raiva (NÉSPOLI et al., 2003). Além da PEM que é um complexo de etiologia variada e provoca nos animais acometidos sinais neurológicos que podem ser semelhante a infecção por BHV-5 (SANT'ANA et al., 2009). Por mais que as doenças acima citadas desenvolvam uma encefalite não-supurativa, a meningoencefalite por BHV-5 causam lesões patognomônicas vistas macroscopicamente como áreas de malacia no córtex das regiões frontais do encéfalo (RISSI et al., 2006).

A anamnese é uma ferramenta de fundamental importância para se obter o direcionamento necessário para o diagnóstico de qualquer que seja a enfermidade, e nessa etapa do exame clínico há informações que podem diferenciar a infecção por BHV-5 de outras enfermidades que cursam com sinais neurológicos e comprometam o sistema nervoso central (CLAUS et al., 2002).

São diversas as doenças que podem acometer e prejudicar o sistema nervoso central dos ruminantes, logo, a dificuldade em diferenciar o diagnóstico em conjunto com as similaridades nos sinais neurológicos pode muitas vezes confundir a interpretação dos achados e induzir um diagnóstico errôneo. Isso justifica a escassez de relatos de casos isolados ou surtos de BHV-5 em determinada região (AQUINO NETO, 2009).

É de suma importância a observação minuciosa das lesões macroscópicas relevantes no SNC antes de se obter um diagnóstico definitivo. Portanto no diagnóstico diferencial da meningoencefalite por BHV-5, devem ser consideradas enfermidades infecciosas como listeriose, raiva, enterotoxemia, EEB e até mesmo a PEM que tem etiologia variada (CLAUS et al., 2002).

Considera-se notável a importância do diagnóstico diferencial da infecção por BHV-5 de doenças como a raiva e outras que fazem com que o animal apresente sintomatologia neurológica, pois o diagnóstico correto confirma a verdadeira ocorrência não só da meningoencefalite, bem como a casuística de demais enfermidades que acometem o SNC de bovinos em determinada região (RIET-CORREA, 2006).

### **3.7. CONTROLE E PROFILAXIA**

A quantidade de animais acometidos pela meningoencefalite bovina tipo 5 que se recuperam de um surto e/ou caso isolado é próximo a zero (RISSI et al., 2006), logo, não há tratamento específico para a enfermidade (GEORGE, 1991). Medidas que possam prevenir ou controlar não são descritas exclusivamente para casos de BHV-5, não obstante, proteção cruzada e reações sorológicas envolvendo

BHV-1 e BHV-5 são descritas em diversos trabalhos (CASCIO et al., 1999; BELTRÃO et al., 2000; VOGEL et al., 2002; DEL MÉDICO ZAJAC et al., 2006).

A reação sorológica cruzada do BHV-1 e do BHV-5 foi comprovada em testes *in vitro*, demonstrando que proteínas que neutralizam o BHV-1 respondem e tem ação neutralizante também contra o BHV-5, e reciprocamente (VOGEL et al., 2002). Del Médico et al. (2006) comprovaram a mesma reatividade *in vivo*.

Em diluições equivalentes os vírus tipo 1 e 5 podem ser neutralizados a partir de anticorpos presentes no soro de bovinos vacinados com BHV-1 (VOGEL et al., 2002) e pesquisas mais recentes também apontam que bovinos vacinados de forma adequada contra BHV-1 permanecem imunizados da infecção por BHV-5 (DEL MÉDICO et al., 2006).

As vacinas fabricadas e comercializadas no mercado nacional apresentam em sua composição antígenos contra o BHV-1 e BHV-5, porém por conterem antígenos inativados a concentração adequada para se obter bons resultados requer muitas aplicações (RISSI et al., 2007).

As medidas de controle e profilaxia não são usadas especificamente contra o vírus BHV-5 e sim associadas à contenção do BHV-1, até mesmo a vacinação, logo, é de suma importância a necessidade do teste sorológico para os indivíduos que serão introduzidos no rebanho, isolando os infectados e evitar ao máximo o estresse desses animais (CASCIO et al., 1999).

A reação cruzada que ocorre entre os anticorpos que agem contra os vírus BHV-1 e BHV-5 é um problema que se enfrenta devido à semelhança dos vírus. A infecção inicial pelo vírus da Rinotraqueíte Infecciosa dos Bovinos promove uma redução dos sinais clínicos da meningoencefalite por induzir uma proteção contra o agente do mesmo (CASCIO et al., 1999).

Em estudo, Claus et al. (2002) testaram vacinas inativadas com intuito de avaliar a capacidade imunogênica do BHV-5 com dois tipos de adjuvantes (oleoso e hidróxido de alumínio) fabricadas com uma amostra isolada de um surto do Rio Grande do Sul. As vacinas foram classificadas como seguras, devido ao fato de não demonstrar em reações sistêmicas e/ou localizadas. A vacina com adjuvante oleoso

teve melhor resultado, pois os indivíduos que a receberam demonstraram resposta sorológica significativa depois da terceira aplicação com intervalos de um mês entre elas (HALFEN et al., 2000; CLAUS et al., 2002).

A redução do número de casos ou até mesmo a não existência da enfermidade pode ser alcançada através da utilização de medidas de controle e melhorias do manejo nas propriedades, com intuito de minimizar os prejuízos que a infecção por BHV-5 pode acarretar. Essas medidas incluem a realização de teste sorológico nos animais recém adquiridos, diminuição de fatores que possibilitem estresse, principalmente no período do desmame e isolamento ou até mesmo descarte dos animais positivos (RISSI et al., 2007).

As reações sorológicas entre os vírus BHV-1 e BHV-5 são bastante comuns por causa das semelhanças moleculares e biológicas dos mesmos, devido essa igualdade entre os agentes, as vacinas fabricadas com intuito de controlar a infecção contra o BHV-1 é utilizada como escolha para o controle de surtos da meningoencefalite provocada pelo BHV-5 (FENNER et al., 1993; ROMERA et al., 1998; HALFEN et al., 2000).

Cascio et al. (1999) evidenciaram em estudos que terneiros infectados de forma natural ou previamente imunizados com cepas de BHV-1 não apresentaram sinais neurológicos nem qualquer evidência de meningoencefalite ou doença clínica após serem inoculados com amostra de BHV-5 por via IN. O teste também foi realizado em coelhos previamente imunizados com amostras de BHV-1 ou de BHV-5 e não desenvolveram nenhum tipo de injúria após inoculação com BHV-5 (BELTRÃO et al., 2000).

Portanto como forma de diminuir os prejuízos provocados pela infecção do BHV seja do tipo 1 ou tipo 5, mesmo na carência de imunização exclusiva contra o BHV-5, a vacinação com anticorpos neutralizantes do BHV-1 seria uma opção (SALVADOR et al., 1998; RISSI et al., 2007).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente trabalho, importantes aspectos para compreensão da instalação e curso da enfermidade foram revistos, demonstrando que apesar de baixa morbidade, a mesma apresenta-se de forma aguda e altamente letal, em torno de 100%, causando diversos impactos na criação de bovinos. Os achados sobre epidemiologia e patogenia revelaram aspectos ainda não totalmente elucidados, fazendo-se necessário novas pesquisas a respeito da doença.

A semelhança dos sinais neurológicos com outras doenças que acometem o SN torna o diagnóstico da meningoencefalite por BHV-5 complexo, podendo apresentar maior índices de equívocos, representados na maioria das vezes através das subnotificações em algumas regiões do país. Logo, é de relevante importância a necessidade de maior atenção às características epidemiológicas e sinais clínicos, além do uso de técnicas específicas para confirmação do diagnóstico.

Uma medida importante para o controle da ocorrência dessa doença no país seria uma maior atenção para sua inserção como diagnóstico diferencial para outras afecções de caráter neurológico em bovinos.

O investimento na confirmação do diagnóstico e diferenciação das outras formas de BHV traria uma maior segurança e veracidade nos dados epidemiológicos do país proporcionando medidas profiláticas que resultaria no controle da enfermidade e conseqüentemente na diminuição dos prejuízos que a mesma dissemina.

A realização do exame clínico de forma minuciosa é imprescindível para o exato diagnóstico da meningoencefalite por BHV-5, pois os sinais clínicos observados são semelhantes ou até mesmo idênticos aos de outras doenças de curso clínico neurológico, além da atenção no momento do exame pós morte e coleta de material para histopatologia no tempo correto e com uma boa técnica de conservação da amostra para que o diagnóstico não seja comprometido.

## REFERÊNCIAS

01. ALEGRE M., NANNI M. & FONDEVILA N. 2001. **Development of a multiplex polymerase chain reaction for the differentiation of bovine herpesvirus-1 and 5.** J. Vet. Med. 48:613-621.
02. AQUINO NETO HM, CARVALHO AU, FACURY FILHO EJ, FERREIRA PM, BARBOSA-STANCIOLI EF, LOBATO ZIP, ALVARENGA MR, SERRANO AL, MARTINS RA, AFONSO DAF. 2009. **Meningoencefalite por herpesvírus bovino 5 em Minas Gerais: relato de caso clínico.** Arqu. Bras. Med. Vet. Zootec.;61(1):1-5.
03. ASHBAUGH S.E., THOMPSON K.E., BELKNAP E.B., SCHULTHEISS P.C., CHOWDHURY S. & COLLINS J.K. 1997. **Specific detection of shedding and latency of bovine herpesvirus 1 and 5 using a nested polymerase chain reaction.** J. Vet. Diag. Invest. 9:387-394.
04. BARENFUS M., DELLI QUADRI C.A., MCINTYRE R.W. & SCHROEDER R.J. 1963. **Isolation of infectious bovine rhinotracheitis virus from calves with meningoencephalitis.** J. Am. Vet. Med. Assoc. 143:725-728.
05. BARROS, C. S. L.; DRIEMEIER, D.; DUTRA, I. S.; LEMOS, R. A. A. 2006. **Doenças do sistema nervoso de bovinos no Brasil.** Montes Claros, MG: Vallée,.
06. BARTHA, A.; HADJU, G.; AIDASY, P. et al. 1969. **Ocurrence of encephalitis caused by infectious rhinotracheitis virus in calves in Hungary.** Acta Vet. Hung., v.19, p.145-151,.
07. BARUEL C. GOMES R. F., FISCHER G., QUINCOSES C., OLIVEIRA L.S., FERREIRA L.N. & VIDOR T. 2003. **Herpes vírus bovino tipo 1 e 5: caracterização de dois surtos na região do Sul do estado do Rio Grande do Sul.** Anais 23º Congr. Bras. Microbiologia, Florianópolis, SC, Resumo vi 010/Seção Virologia.
08. BELTRÃO N., FLORES E.F., WEIBLEN R., SILVA A.M., ROEHE P.M. & IRIGOYEN L.F. 2000. **Acute infection and neurological disease by bovine herpesvírus type-5 (BHV-5): rabbits as an experimental model.** Pesq. Vet. Bras. 20(4):144-150.
09. CARON L., FLORES E.F., WEIBLEN R., SCHERER C.F., IRIGOYEN L.F., ROEHE P.M., ODEON A. & SUR J.H. 2002. **Latént infection by bovine herpesvirus type-5 in experimentally infected rabbits: virus reactivation, shedding and recrudescence of neurological disease.** Vet. Microbiol. 84:285-295.
10. CASCIO, K. E., BELKNAP, E. B., SCHULTHEISS, P. C., AMES, A. D., COLLINS, J. K. 1999. **Encephalitis induced by bovine herpesvirus 5 and**

- protection by prior vaccination or infection with bovine herpesvirus 1.**  
Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, 11, 134-139,
11. CHOWDHURY S.I., LEE B.J., ONDERCI M, WEISS M.L. & MOSIER D. 2000b. **Neurovirulence of glycoprotein C(gC)-deleted bovine herpesvirus type-5 (BHV-5) and BHV-5 expressing BHV-1 gC in a rabbit seizure model.** J.Neurovirol. 6:284-95.
  12. CHOWDHURY S.I., LEE B.J., OZKUL A. & WEISS M.L. 2000a. **Bovine herpesvirus 5 glycoprotein E is important for neuroinvasiveness and neurovirulence in the olfactory pathway of the rabbit.** J. Virol. 74:2094-106.
  13. CLAUS, M. P.; ALFIERI, A. F.; FOLGUERAS-FLATSCHART, A. V.; WOSIACKI, S. R.; MÉDICI, K. C.; ALFIERI, A. A. 2005. **Rapid detection and differentiation of bovine herpesvirus 1 and 5 glycoprotein C gene in clinical specimens by multiplex-PCR.** Journal of Virological Methods, Amsterdam, v. 128, p. 183–188.
  14. CLAUS, M.P.; ALFIERI, A.F.; ALFIERI, A.A. 2002. **Herpesvírus bovino tipo 5 e meningoencefalite herpética bovina 1 Meningoencephalitis by Herpesvirus Type 5.** Semina: Cienc. Agrar., v.23, p.131-141.
  15. COLODEL M.E., NAKAZATO L., WEIBLEN R., MELLO R.M., SILVA R.P., SOUZA M.A., OLIVEIRA J.A. & CARON L. 2002. **Meningoencefalite necrosante em bovinos causada por herpesvírus bovino no estado de Mato Grosso, Brasil.** Ciência Rural, Santa Maria, 32(2):293-298.
  16. CUNHA P.H.J., DELFIOL D.J.Z., CAGNINI Q.D., BADIAL P.R., OLIVEIRA FILHO J.P., OLIVO G., AMORIM R.M. & BORGES A.S. 2009. **Identificação molecular do herpesvirus bovino tipo 5 em um bovino confinado associado com diagnóstico diferencial laboratorial de outras causas de polioencefalomalacia.** Anais 8º Congresso Brasileiro de Buiatria, Belo Horizonte, MG. Ciênc. Anim. Bras. (Supl.1):93-98.
  17. CUNHA, PAULO HENRIQUE JORGE DA. 2010. **Polioencefalomalacia experimentalmente induzida pela ingestão de dieta com alto teor de enxofre ou pelo herpesvírus bovino 5 em bovinos/ Paulo Henrique Jorge da Cunha. – Botucatu [128].**
  18. DAVID N. 2002. **Associação de meningoencefalite por herpesvírus bovino-5 com polioencefalomalacia.** Dissertação de Mestrado, Faculdade de Veterinária, UFPel, Pelotas, RS, 55 p.
  19. DAVID N., HÜBNER S.O., RIET-CORREA F., HALFEN D. & LEMOS R.A. 2007. **Reactivation of latent bovine herpesvirus type 5 in cattle with polioencephalomalacia induced by ammonium sulphaté.** Pesq. Vet. Bras.
  20. DE PAULA, R.R.; SOUZA, M.A.; COLODEL, E.M. et al. 2005. **Meningoencefalite causada pelo BHV-5 em um bovino no estado de Goiás.** Arq.Bras. Med. Vet. Zootec., v.57, supl. 1, p.2.

21. DE SANT'ANA, FABIANO JF et al. 2009. **Polioencephalomalacia in ruminants**. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 29, n. 9, p. 681-694.
22. DEL MÉDICO ZAJAC M.P., LADELFA M.F., KOTSIAS F., MUYLKENS B., THIRY J., THIRY E. & ROMERA S.A. 2009. **Biology of bovine herpesvirus 5**. Vet. J. doi:10.1016/j.tvjl.2009.03.035.
23. DEL MÉDICO ZAJAC M.P., PUNTEL M., ZAMORANO P.I., SADIR A.M. & ROMERA S.A. 2006. **BHV-1 vaccine induces cross-protection against BHV-5 disease in cattle**. Res. Vet. Sci. 81:327-334.
24. DELHON G., MORAES M.P., LU Z., AFONSO C.L., FLORES E.F., WEIBLEN R., KUTISH G.F. & ROCK D.L. 2003. **Genome of bovine herpesvirus 5**. J. Virol. 77:10339-10347.
25. DIEL D.G., ALMEIDA S.R., BRUM M.C.S., DEZENGRINI R., WEIBLEN R. & FLORES E.F. 2007. **Acute and latent infection by bovine herpesvirus type 5 in experimentally infected goats**. Vet. Microbiol.
26. DIEL D.G., FONSECA E.T., SOUZA S.F., MAZZANTI A., BAUERMANN F., WEIBLEN R. & FLORES E.F. 2005. **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**. Pesq. Vet. Bras. 25:164-170.
27. D'OFFAY, J.M., ELY, R.W., BALDWIN, C.A., et al. 1995. **Diagnosis of encephalitic bovine herpesvirus type 5 (BHV-5) infection in cattle: virus isolation and immunohistochemical detection of antigen in formalin-fixed brain tissues**. J Vet. Diagn. Invest. v.7, p.247-251.
28. ELIAS F, SCHILD AL, RIET-CORREA F. 2004. **Bovine herpesvirus type-5 meningoencephalitis and malacia: Histological lesions distribution in the central nervous system of naturally infected cattle**. Pesq Vet Bras. 24:123-131.
29. ENGELS M. & ACKERMANN M. 1996. **Pathogenesis of ruminant herpesvirus infections**. Vet. Microbiol. 53:3-15.
30. ESTEVES P.A., SPILKI F.R., FRANCO A.C., SILVA T.C., OLIVEIRA E.A.S., MOOJEN V., ESMERALDINO A.M. & ROEHE P.M. 2003. **Bovine herpesvirus type 5 in the semen of a bull not exhibiting clinical signs**. Vet. Rec. 24:658-659.
31. FAVIER, PAULA ARIELA et al. 2014. **Latency of bovine herpesvirus type 5 (BoHV-5) in tonsils and peripheral blood leukocytes**. The Veterinary Journal, v. 202, n. 1, p. 134-140.
32. FENNER, F. et al. 1993. **Veterinary Virology**. 2.ed. London: Academic Press.
33. FLORES, E.F.; SILVA, A.M.; WEIBLEN, R. 1998. **Neuropatogenicidade do Herpesvirus Bovino tipo 5 (HBV-5) (Avaliação de ovinos e coelhos como**

- modelos experimentais**). Simpósio Internacional sobre Herpesvirus Bovino (tipo 1 y 5) e vírus da Diarréia Viral Bovina (BVDV).
34. FRENCH E.L.A. 1962. **A specific virus encephalitis in calves: isolation and characterization of the causal agent**. Aust. Vet. J. 38:216-221.
  35. GEORGE L.W. 1991. **Understanding the encephalitic form of infectious bovine rhinotracheitis**. Vet. Med. 335-337.
  36. GOMES L.I., ROCHA M.A., COSTA E. A., LOBATO Z. I. P., MENDES L.C.N., BORGES A.S., LEITE R.C. & BARBOSA-STANCIOLI E.F. 2002. **Deteção de herpesvírus bovino 5 (BHV-5) em bovinos do sudeste brasileiro**. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec. 54(2):217-220.
  37. HALFEN D.C & VIDOR T. 2001. Meningoencefalite por herpesvírus tipo 5, p. 97-108. In Riet-Correa F., Schild A. L., Méndez M. C. & Lemos R. A. A.(ed) **Doenças de Ruminantes e Equinos**. Vol. 1. 2ª ed. Editora Varela, São Paulo, SP.
  38. HALFEN, D.C. et al. 2000. **Imunogenicidade do herpesvírus bovino tipo 5 (BHV-5) em vacinas inativadas de diferentes formulações**. Ciência Rural, v.30, n.5, p.851-856.
  39. HUBNER S.O., OLIVEIRA A.P., FRANCO A.C., ESTEVES P.A., SILVA A.D., SPILKI F.R., RIJSEWIJK F.A.M. & ROEHE P.M. 2005a. **Experimental infection of calves with a gI, gE, US9 negative bovine herpesvirus type 5**. Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis. 28:187-196.
  40. HUBNER S.O., PESCADOR C., CORBELLINI L.G., DRIEMEIER D., SPILKI F.R. & ROEHE P.M. 2005b. **Otimização da imunoistoquímica para detecção de herpesvírus bovino tipo 5 (BHV-5) em tecidos do sistema nervoso central fixados com formaldeído**. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec. 57:1-6.
  41. INNES J.R.M. & SAUNDERS L.Z. 1962. **Encephalomalacia and Myelomalacia**, p.607-624. In: Ibid. (ed.) Comparative Neuropathology. Academic Press, New York . 837p.
  42. ISERNHAGEN, A. J. 2005. **Meningoencefalite herpética em bezerros: evolução clínica e diagnóstico**. 80p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal). Universidade Estadual de Londrina, Londrina.
  43. KUNRATH C.F., VOGEL F.S.F., OLDONI I., FLORES E.F., WEIBLEN R., DEZENGRINI R., TORRES F.D. & PAN K.A. 2004. **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, Santa Maria, 34:1877-1883.
  44. LEMOS R.A.A. & NAKASATO, L. 2001. Polioencefalomalacia, p. 547-553. In: RIET-CORREA F., SCHILD A. L., MENDEZ M. C. & LEMOS R.A.A. (ed) **Doenças de Ruminantes e Equinos**. Vol. 2. 2ª Ed. Varela, São Paulo, SP.

45. LIMAN A., ENGELS M., MEYER G. & ACKERMANN M. 2000. **Glycoprotein C of bovine herpesvirus 5 (BHV-5) confers a distinct heparin-binding phenotype to BHV-1.** Arch. Virol. 145:2047-59.
46. MEYER, G., BARE O. & THIRY E. 1999. **Identification and characterization of bovine herpesvirus type 5 glycoprotein H gene and gene products.** J. Gen. Virol. 80: 2849-2859.
47. MEYER, G., LEMAIRE, M., ROS, C., BELAK K., GABRIEL, A., CASSART, D., COIGNOUL, F., BELAK, S., THIRY, E. 2001. **Comparative pathogenesis of acute and latent infection of calves with bovine herpesvirus types 1 and 5.** Archives of Virology, v. 146, 633-652.
48. MORAES M.P., LU Z., AFONSO C.L., FLORES E.F., WEIBLEIN R., ROCK D. & KUTISH G.F. 2001. **The genome of bovine herpesvirus type 5: comparison with bovine herpesvirus type 1.** Virus Rev. and Res. 6 (Suppl.1):119.
49. MORETTI, B.; ORFEI, Z.; MONDINO, G. et al. 1964. **Infectious bovine rhinotracheitis clinical observations and isolation of virus.** Vet. Ital., v.15, p.676.
50. NAKAZATO L., LEMOS R. & RIET-CORREA F. 2000. **Polioencefalomalacia em bovinos nos estados de Mato Grosso do Sul e São Paulo.** Pesq. Vet. Bras. 20:119-125.
51. NÉSPOLI J.B., NÉSPOLI P.B., COLODEL E.M., LIMA D.A., MOURA ESTEVÃO P.C.N. & GONÇALVES J.A. 2003. **Surto de pseudo-raiva (doença de Aujeszky) bovina no Estado do Mato Grosso.** 5º Congr. Bras. Buiatria, Salvador, p. 45. (Resumo)
52. OLDONI I., WEIBLEN R., INKELMANN M.A. & FLORES E.F. 2004. **Production and characterization of monoclonal antibodies to a Brazilian bovine herpesvirus type 5.** Braz. J. Med. Biol. Res. 37:213-221.
53. OLIVEIRA F.N., RECH R.R., RISSI D.R., BARROS R.R. & BARROS C.S.L. 2005. **Intoxicação em suínos pela ingestão de sementes de *Aeschynomene indica*.** Pesq. Vet. Bras. 25:135-142.
54. ORDONEZ F.J. 2003. **Caracterização imunoistoquímica da reação inflamatória no sistema nervoso central de bovinos naturalmente infectados com herpes vírus bovino tipo 5 (BoHV-5).** Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, SP.40p.
55. PENNY C.D., HOWIE F., NETTLETON P.F. & SCHOCK A. 2002. **Upper respiratory disease and encephalitis in neonatal beef calves caused by bovine herpesvirus type 1.** Vet. Rec. 151:89-91.
56. PEREZ S.E., BRETSCHEIDER G., LEUNDA M.R., OSORIO E.A., FLORES E.F. & ODEON A.C. 2002. **Primary infection, latency, and reactivation of bovine herpesvirus type 5 in bovine nervous system.** Vet. Pathol. 39:437-444.

57. PÉREZ, S.E.; VAGNOZZI, A.; SUR, J.H. et al. 2003. **Retrospective analysis of cases with a diagnosis of cerebrocortical necrosis and its relation with type 5 bovine herpesvirus.** *Rev. Arg. Microbiol.*, v.35, p.69-73.
58. RADOSTITS O.M., GAY C.C., BLOOD D.C. & HINCHCLIFF K.W. 2002. Doenças virais caracterizadas por sinais nervosos, p.1069-1113. In: *Ibid.* (ed.) **Clínica Veterinária: Um Tratado de Doenças dos Bovinos, Ovinos, Suínos, Caprinos e Eqüinos.** 9ª ed. Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro. p 1737.
59. RECH R.R, RISSI D.R., SILVA M.C., INKELMANN M.A. & BARROS C.S.L. 2006. **Histomorfologia do gânglio de Gasser, da rete mirabile carotídea e da hipófise de bovinos: estudo de 199 casos.** *Pesq. Vet. Bras.* 26(2):105-111.
60. RIET- CORREA F. & SCHILD A. L. 1995. **Doenças Diagnosticadas pelo Laboratório Regional de Diagnóstico no ano de 1994 e comentários sobre algumas doenças.** Boletim no. 15, Laboratório Regional de Diagnósticos. Editora Universitária, Pelotas, p.7-9.
61. RIET-CORREA F., RIET-CORREA G. & SCHILD A.L. 2002. **Importância do exame clínico para o diagnóstico das enfermidades do sistema nervoso em ruminantes e eqüídeos.** *Pesq. Vet. Bras.* 22(4):161-168.
62. RIET-CORREA, F.; VIDOR, T.; SCHILD, A.L. et al. 1989. **Meningoencefalite e necrose do córtex cerebral em bovinos causadas por herpesvírus bovino 1.** *Pesq. Vet. Bras.*, v.9, p.13-16.
63. RIET-CORREA, GABRIELA et al. 2006. **Meningoencefalite e polioencefalomalacia causadas por Herpesvírus bovino Herpesvírus bovino-5 no Estado do Pará.** *Pesq. Vet. Bras.*, v. 26, n. 1, p. 44-46,
64. RISSI D.R., OLIVEIRA F.N., RECH R.R., PIEREZAN F., LEMOS R.A.A. & BARROS C.S.L. 2006. **Epidemiology, clinical signs and distribution of the encephalic lesions in cattle affected by meningoencephalitis caused by bovine herpesvirus-5.** *Braz. J. Vet. Res.* 26(2):123-132.
65. RISSI, D. R., RECH, R. R., FLORES, E. F., KOMMERS, G. D., BARROS, C. S. L. 2007. **Menongoencefalite por herpesvírus bovino 5.** *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 27, n. 7,
66. ROCK D. 1994. **Latént infection with bovine herpesvirus type-1.** *Semin Virol*, v.5, p.233-240.
67. ROEHE P.M., TEIXEIRA M.F.B. & ALMEIDA R.S. 1998. Situação do BHV-1 e BHV-5 no Brasil, p.89-96. In: **Anais Simpósio Internacional sobre Herpesvírus Bovino (Tipo 1 e 5) e Vírus da Diarréia Viral Bovina (BVDV)**, Santa Maria. Pallotti, Santa Maria, RS.
68. ROELS S., CHARLIER G., LETELLIER C., MEYER G., SCHYNTS F., KERKHOFS P., THIRY E. & VANOPDENBOSCH E. 2000. **Natural case of bovine herpesvirus 1 meningoencephalitis in an adult cow.** *Vet. Rec.* 146:586-588.

69. ROIZMAN, B. 1992. **The family Herpesviridae: an updaté.** ArchVirol, v.123, p.432-445,
70. ROMERA, S. et al. 1998. Different vaccines against BHV-1: a long term evaluation of immune response induced in calves. In: **simpósio internacional sobre herpesvírus bovino (tipo 1 e 5), vírus da diarreia viral bovina (bvdv)**, 1998, Santa Maria. Anais... Santa Maria: Universidade Federal de Santa Maria, p.157.
71. ROS, C., BELAK, S. 2002. **characterization of the glycoprotein B gene from ruminant alphaherpesviruses.** Virus genes, v. 24, 55-65.
72. SALVADOR S.W.C., LEMOS R.A.A., RIET-CORREA F., ROEHE P.M. & OSÓRIO A.L.A.R. 1998. **Meningoencefalite em bovinos causada por herpesvírus bovino-5 no Mato Grosso do Sul e São Paulo.** Pesq. Vet. Bras. 18:76-83.
73. SANCHES A. W. D., LANGOHR I. M., STIGGER A. L. & BARROS C. S. L. 2000. **Doenças do sistema nervosa central em bovinos no Sul do Brasil.** Pesq.Vet.Bras. 20(3):113-118.
74. SANTOS, BIANCA LEMOS DOS. 2016. **Doenças do sistema nervoso central que afetam bezerros até 12 meses de idade no Sul do Rio Grande do Sul: estudo retrospectivo.** 2016. 58f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.
75. SCHILD A.L., RIET-CORREA F., PEREIRA D.B., LADEIRA R., RAFFI M.B., ANDRADE G.B. & SCHUCH L.F. 1994. **Doenças diagnosticadas pelo Laboratório Regional de Diagnóstico no ano de 1993 e comentários sobre algumas doenças.** Boletim do Laboratório Regional de Diagnóstico no.14, Pelotas. 97p.
76. SILVA A.M., FLORES E.F., WEIBLEN R., BOTTON S.A., IRIGOYEN L.F., ROEHE P.M., BRUM M.C.S. & CANTO M.C. 1998. **Infecção aguda e latente em ovinos inoculados com herpesvírus bovino 5 (BHV-5).** Pesq. Vet. Bras. 18:99-106.
77. SOUZA V.F., MELO S.V., ESTEVES P.A., SCHMIDT C.S., GONÇALVES D.A., SCHAEFER R., SILVA T.C., ALMEIDA R.S., VICENTINI F., FRANCO A.C., OLIVEIRA E.A., SPILKI F.R., WEIBLEN R., FLORES E.F., LEMOS R.A., ALFIERI A.A., PITUCO E.M. & ROEHE P.M. 2002. **Caracterização de herpesvírus bovinos tipos 1 (BHV-1) e 5 (BHV-5) com anticorpos monoclonais.** Pesq. Vet. Bras. 22:13-18.
78. SPILKI F.R., SILVA T.C., ESTEVES P.A., TEIXEIRA M.B., BATISTA H.B.C.R., CHIMINAZZO C., DRIEMEIER D., FRANCO A.C. & ROEHE P.M. 2006. **Co-infections with bovine herpesvirus type 5 and bovine viral diarrhoea virus.** Arq. Bras. Med. Vet. Zootec. 5:699-707.

79. SPILKI, F.; ESTEVES, P.; FRANCO, A.; et al. 2002. **Neurovirulence and Neuroinvasiveness of Bovine Herpesvirus Type 1 and 5 in Rabbits.** *Pesq. Vet. Bras.* Apr./June, vol.22, no.2:58-63.
80. STORTS R.W. 1998. **O sistema nervoso**, p.353-416. In: McGavin M.D. & Carlton W.W. (ed.) *Patologia Especial de Thomson*. 2ª ed. ArtMed, Porto Alegre. 672p.
81. SUMMERS B.A., CUMMINGS, J.F. & DE LAHUNTA A. 1995. **Inflammatory diseases of the central nervous system.** p. 95-188. In: *Ibid* (ed.) *Veterinary Neuropathology*. Mosby, Saint Louis. 527p.
82. THIRY, J., KEUSER, V., MUYLKENS, B., MEURENS, F., GOGEV, S., VANDERPLASSCHEN, A., THIRY, E. 2006. **Ruminant alphaherpesvirus related to bovine herpesvirus 1.** *Veterinary Research*, 37, 169-190.
83. VOGEL F.S., CARON L., FLORES E.F., WEIBLEN R., WINKELMANN E.R., MAYER S.V. & BASTOS R.G. 2003. **Distribution of bovine herpesvirus type 5 DNA in the central nervous system of latently, experimentally infected calves.** *J. Clin. Microbiol.* 41(10):4512-4520.
84. VOGEL F.S.F., FLORES E.F., WEIBLEN R. & KUNRATH C.F. 2002. **Atividade neutralizante anti-herpesvírus bovino tipos 1 (BHV-1) e 5 (BHV-5) no soro de bovinos imunizados com vacinas contra o BHV-1.** *Ciência Rural*, Santa Maria, 32:881-883.
85. VOGEL F.S.F., LIMA M., FLORES E.F., WEIBLEN R., WINKEMANN R., MAYER S.V., MAZZUTTI K.C., ARENHART S. 2004. **Viral replication and shedding during acute infection and after dexamethasone induced reactivation of latency in calves inoculated with bovine herpesvirus type 1 (BHV1) and 5 (BHV-5).** *Ciência Rural* 34:1619-1621.
86. WATT, J.A.; JONSTON, W.S.; BARLOW, R.M. 1981. **Infectious bovine rhinotracheitis and encephalitis.** *Vet. Rec.*, v.108, p.63.
87. WEIBLEN, R., BARROS, C.S.L., CANABARRO, T.F., et al. 1989. **Bovine meningoencephalitis from IBR virus.** *VetRec*, v.124, p.666-667.