

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**EFICÁCIA DE PROTOCOLOS PREVENTIVOS
PARA AS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS DOS
BOVINOS CONFINADOS**

Layane Queiroz Magalhães
Médica Veterinária

UBERLÂNDIA – MG – BRASIL

Dezembro - 2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

**EFICÁCIA DE PROTOCOLOS PREVENTIVOS
PARA AS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS DOS
BOVINOS CONFINADOS**

Layane Queiroz Magalhães

Orientador: Prof. Dr. João Paulo Elsen Saut

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária – UFU, como parte das exigências para a obtenção de título de mestre em Ciências Veterinárias (Saúde Animal).

UBERLÂNDIA – MG – BRASIL

Dezembro - 2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

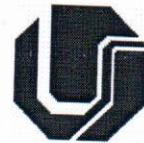
M188e Magalhães, Layane Queiroz, 1989-
2017 Eficácia de protocolos preventivos para as doenças respiratórias dos
 bovinos confinados / Layane Queiroz Magalhães. - 2017.
 65 f. : il.

 Orientador: João Paulo Elsen Saut.
 Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
 Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias.
 Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2017.94>
 Inclui bibliografia.

 1. Veterinária - Teses. 2. Bovinos - Doenças respiratórias - Teses. 3.
 Agentes bacterianos - Teses. 4. Lesões pulmonares - Teses. I. Saut, João
 Paulo Elsen. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-
 Graduação em Ciências Veterinárias. III. Título.



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS



Ata da defesa de Dissertação de Mestrado Acadêmico junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia.

Defesa de: Dissertação de mestrado acadêmico nº PPGCV/031/2017

Data: 18/12/2017

Discente: *Layane Queiroz Magalhães* – Matrícula – 11612MEV015

Título da Dissertação: **EFICÁCIA DE PROTOCOLOS PREVENTIVOS PARA AS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS DOS BOVINOS CONFINADOS**

Área de concentração: SAÚDE ANIMAL

Linha de pesquisa: CLÍNICA MÉDICA E INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA

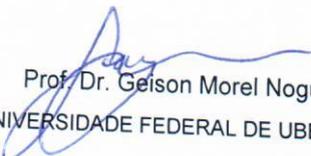
Projeto de Pesquisa de vinculação: ESTUDOS DE EPIDEMIOLOGIA DE NOVAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO E PREVENÇÃO DE DOENÇAS BACTERIANAS EM ANIMAIS DOMÉSTICOS E SELVAGENS

No dia 18 de dezembro do ano de 2017 às 14:00 horas na sala 2D54 – Bloco 2D – Campus Umuarama da Universidade Federal de Uberlândia, reuniu-se a Comissão Julgadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, composta pelos Professores(as)/Doutores(as): **Geison Morel Nogueira** – UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA; **Emílio César Martins Pereira** – FACULDADE DA CIDADE DE COROMANDEL e **João Paulo Elsen Saut** orientador(a) do(a) candidato(a).

Iniciando os trabalhos o(a) presidente da comissão Dr./Dra. João Paulo Elsen Saut concedeu a palavra ao(a) candidato(a) para uma exposição do seu trabalho, contando com o tempo máximo de 50 minutos. A seguir o(a) senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos examinadores, que passaram a argüir o(a) candidato(a), durante o prazo máximo de (30) minutos, assegurando-se ao mesmo igual prazo para resposta. Ultimada a argüição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Comissão Julgadora, em sessão secreta, considerou o(a) candidato(a) APROVADA.

Esta defesa de dissertação de mestrado é parte dos requisitos necessários à obtenção do título de mestre. O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme Regulamento do Programa, Legislação e a Regulamentação Interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar o(a) Presidente encerrou os trabalhos às 16 horas e 00 minutos, lavrou esta ata que será assinada por todos os membros da Comissão Examinadora. Uberlândia, 18 de Dezembro de 2017.


Prof. Dr. Geison Morel Nogueira
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA


Prof. Dr. Emílio César Martins Pereira
FACULDADE DA CIDADE DE COROMANDEL


Prof. Dr. João Paulo Elsen Saut
ORIENTADOR

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Layane Queiroz Magalhães – nascida na cidade de Patos de Minas, estado de Minas Gerais, aos quinze dias do mês de julho de um mil novecentos e oitenta e nove. Ingressou no curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Viçosa (UFV) em março do ano de 2009, tendo concluído o curso em março de 2014. Em fevereiro de 2014 foi aprovada no Programa de Residência Uniprofissional em Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), na área de Clínica Médica e Cirúrgica de Grandes Animais, concluindo em março de 2016. Neste mesmo mês, após a aprovação, ingressou no curso de Mestrado pelo programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da UFU, na subárea de Clínica Médica e Investigação Etiológica, sendo bolsista pela Comissão de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (CAPES) durante todo o período do curso. Foi docente no Centro Universitário de Patos de Minas (Unipam), onde ministrou a disciplina de Diagnóstico por Imagem nos semestres 2016/2 e 2017/1. Trabalhou com doenças respiratórias dos bovinos (DRB), buscando identificar a prevalência e a importância econômica desta doença nos rebanhos de bovinos de corte no Brasil, além de empenhar no entendimento dos principais fatores de risco e estudo de alguns métodos preventivos para as DRB.

“O alvo é mais amplo que o céu.”

(Emily Dickinson)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me permitir seguir este caminho junto a pessoas tão fantásticas.

Meus pais, Alda e Alaerson, que sempre acreditaram e nunca mediram esforços para que meus sonhos fossem alcançados.

Meu esposo, Gabriel, que por mais difícil que fossem os dias conseguiu torna-los mais suaves com seu carinho e cuidado.

Meu orientador, Prof. Dr. João Paulo Elsen Saut, que é exemplo de profissional e de pessoa para mim, agradeço por permitir meu crescimento durante este período, por acreditar em meu trabalho e confiar em minhas habilidades.

Professores do Setor de Grandes Animais, Prof. Dr. Diego Delfiol e Prof. Dr. Geison Nogueira, que participaram e contribuíram com minha formação profissional.

Meus colegas de HV-UFU e de LASGRAN, Residentes Brenda, Eriky, Fernanda, Kamila, Raíssa e Tatiane e colega de residência e mestrado, Bruna, que muitas vezes me ajudaram, muitas vezes nos ajudamos com conversas intermináveis, e sempre estiveram presentes por mais corrido que o dia estivesse. A todos os alunos de graduação que participaram de inúmeras idas a fazendas, manejo de animais ou procedimentos laboratoriais, Karin, Lays, Marco Antônio, Mariana, Rafaela, Sara, Victor, Willian que sempre fizeram tudo mais divertido. Minha amiga, Isadora Naves, que esteve disponível a ajudar sempre que precisei, principalmente nesta reta final. Às colegas de pós-graduação, Amanda e Paula, por nunca negarem ajuda, mesmo estando fora do país e ao colega Anderson por abrir as portas na Fazenda Santos Reis para a realização de nossos trabalhos.

A toda a equipe da AC Proteína, em especial ao Guilherme Menezes e ao Pedro Fonseca pelo apoio e contribuição ao longo do período.

À Universidade Federal de Uberlândia e a todos os setores do HV-UFU que permitiram e contribuíram com os procedimentos de nossa pesquisa, em

especial ao Laboratório Clínico, nas pessoas do Prof. Dr. Antônio Vicente Mundim e da Residente Amanda Bizare.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias da UFU por proporcionar minha qualificação e a Célia Regina, secretária do Programa, por toda paciência com os pós-graduandos e por solucionar muitos dos nossos problemas e dificuldades.

À equipe dos Laboratórios de Virologia Animal e do Laboratório de Patologia Animal da Universidade Estadual de Londrina por contribuírem com nossas pesquisas.

Aos zeladores, Sr. Joaquim, Kafu e Marlon por trazer mais alegria nos bons dias recebidos e por terem tanto cuidado com nossos animais.

Ao Conselho Nacional de Pesquisa e desenvolvimento (CNPq) e à Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (Fapemig) por financiarem os projetos realizados ao longo deste período e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa ofertada.

Sumário

CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS	11
REFERÊNCIAS	16
CAPÍTULO 2- EFEITO DO USO DE PROTOCOLOS METAFILÁTICOS SEGUNDO O RISCO DE DOENÇA RESPIRATÓRIA BOVINA EM CONFINAMENTOS	22
INTRODUÇÃO	23
METODOLOGIA.....	24
Grupos experimentais	25
Terapia medicamentosa e classificação da doença pulmonar	25
Identificação molecular dos patógenos selecionados associados à DRB ..	26
Análises estatísticas.....	26
RESULTADOS	27
DISCUSSÃO	28
CONCLUSÕES	30
REFERÊNCIAS	31
CAPÍTULO 3 - VACINAÇÃO PRÉVIA À ENTRADA NO CONFINAMENTO REDUZ A MORBIDADE POR DOENÇAS RESPIRATÓRIAS EM BOVINOS DE CORTE	40
INTRODUÇÃO	40
METODOLOGIA.....	42
Local de estudo e animais.....	42
Avaliação dos fatores de risco para DRB.....	43
Acompanhamento e manejo dos animais.....	43
Estatística.....	44
RESULTADOS	45

DISCUSSÃO	47
CONCLUSÕES	49
REFERÊNCIAS	50
CAPÍTULO 4 – EFEITO DA PROFILAXIA NO DESEMPENHO DE BOVINOS DE CORTE EM CONFINAMENTO	
INTRODUÇÃO	54
METODOLOGIA.....	55
Local, animais e delineamento experimental.....	56
Monitoramento e coleta de dados	57
Análise estatística	58
RESULTADOS	59
DISCUSSÃO	61
CONCLUSÕES	62
REFERÊNCIAS	63

EFICÁCIA DE PROTOCOLOS PREVENTIVOS PARA AS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS DOS BOVINOS CONFINADOS

RESUMO – As doenças respiratórias dos bovinos (DRB) afetam a produtividade ao comprometer a saúde e o bem-estar dos animais. Dessa forma, os objetivos dos estudos foram relacionados ao uso de protocolos vacinais e metafiláticos na redução da morbidade, além da participação de fatores de risco na ocorrência das DRB. Os estudos foram realizados em um confinamento comercial no noroeste de Minas Gerais. Foram avaliados ocorrência de lesões pulmonares, participação de agentes virais e bacterianos nas DRB, efeito de fatores de risco e de protocolos vacinais e metafiláticos na morbidade por DRB em bovinos machos, não castrados, com média de 20 meses de idade. Os protocolos metafiláticos com oxitetraciclina e tildipirosina a partir do risco de DRB foram eficientes em relação à morbidade e lesões pulmonares. Animais que receberam vacina contra agentes virais das DRB ao chegarem no confinamento tiveram 2,5 vezes menos chance de terem DRB comparado aos animais vacinados com dose-reforço antes da entrada. Observou-se que a vacinação no momento da entrada dos animais contra herpesvírus bovino tipo 1 (BoHV-1), vírus da diarreia viral bovina (BVDV tipo 1 e 2), vírus sincicial respiratório bovino (BRSV), vírus da parainfluenza bovina tipo 3 (BPIV-3), *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida* é eficiente em reduzir a morbidade por DRB e interfere positivamente no rendimento de ganho em bovinos confinados. Portanto, o conhecimento de fatores de risco, dos agentes virais e bacterianos permite propor métodos de prevenção para essas doenças, melhorando o bem-estar animal e reduzindo as perdas econômicas.

Palavras-Chave: agentes bacterianos, doenças respiratórias dos bovinos, lesões pulmonares, metafilaxia

EFFICIENCY OF PREVENTIVE PROTOCOLS TO BOVINE RESPIRATORY DISEASES IN FEEDLOT CATTLE

ABSTRACT – The Bovine Respiratory Diseases (BRD) affect the productivity by compromising the health and welfare of cattle. Thus, the aim of these studies were related to the use of prophylactics and metaphylactics protocols to reduce morbidity of DRB, in addition to the participation of risk factors in the occurrence of BRD. The studies were carried out in a commercial feedlot in the northwest of Minas Gerais. Lung lesions occurrence, the participation of viral and bacterial agents in DRB were evaluated, and verified the effect of risk factors, vaccine and metaphylactic protocols on morbidity of BRD, in uncastrated male bovine with a mean of 20 months of age. The metaphylactic protocols with oxitetracyclin and tildipirosin defined by BRD risk were efficient in relation to morbidity of DRB and lung lesions. Cattle which were vaccinated against BRD viral agents on the entering of feedlot had 2.5 folds more risk of developing BRD, when compared with group that received booster before entry feedlot. It was observed that vaccination at the time of entry of animals against Bovine herpes virus 1 (BoHV-1), Bovine viral diarrhea virus (BVDV), Bovine respiratory syncytial virus (BRSV), Bovine parainfluenza type 3 virus, *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida* is efficient to reduce morbidity of BRD and also has a positive impact in performance of feedlot cattle. Hence, the knowledge of the risk factors, of the viral and bacterial agents allows proposing methods to prevent these diseases and still improve animal welfare and reduce economic losses.

Key words: bacterial agents, bovine respiratory disease, lung lesions, metaphylaxis

CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS

O agronegócio brasileiro apresentou um Produto Interno Bruto (PIB) de R\$ 1.470,2 bilhões no ano de 2016, enquanto no estado de Minas Gerais, a agropecuária correspondeu a 37,7% dos R\$ 203,9 bilhões do PIB deste setor (IBGE, 2016). Isto faz com que o Brasil seja o segundo maior exportador mundial de carne bovina (ABIEC, 2017), sendo Minas Gerais o quinto estado brasileiro que mais produz carne (IBGE, 2016).

Este ambiente econômico interno e externo favorável da carne bovina fez com que aumentasse o número de confinamentos brasileiros. Embora figure entre os maiores produtores mundiais, o Brasil poderia produzir ainda mais, entretanto, tem enfrentado grandes desafios na atividade. Um deles é a prevenção e o tratamento das doenças respiratórias bovinas (DRB), as quais levam a prejuízos diretos na produção de carne bovina.

Em bovinos de corte confinados no Brasil, as causas de morbidade são representadas pelo complexo das doenças respiratórias dos bovinos (DBR), por afecções podais, traumas, clostridioses e polioencefalomalácia (BAPTISTA et al., 2017), sendo a DRB a afecção mais prevalente e desafiadora devido a sua característica multifatorial (EDWARDS, 2010; DEDONDER; APLEY, 2015). A ocorrência da DRB se dá após a interação entre um animal imunossuprimido (GRIFFIN et al., 2010), que certamente passou por momentos estressantes como manejo, transporte e longas viagens antes de chegar ao confinamento (STEP et al., 2008), um novo ambiente, e a presença de inúmeros patógenos, como vírus e bactérias (HODGSON et al., 2012; LUBBERS; TURNIDGE, 2014).

As doenças respiratórias dos bovinos ocorrem devido à interação entre fatores ambientais, susceptibilidade do hospedeiro e presença de agentes virais ou bacterianos (DEDONDER; APLEY, 2015). Apesar de ocorrerem casos subclínicos (FULTON, 2013), as DRB possuem sinais clínicos inespecíficos como apatia, anorexia e aumento da temperatura corporal (WILSON et al., 2015), mas que em bovinos de corte confinados são sugestivos de DRB. Além desses sinais, algumas alterações no sistema respiratório como secreção nasal e ocular, tosse e dispneia são

característicos da doença e podem ser identificados na inspeção dos animais (LOVE et al., 2014; WILSON et al., 2015).

Tendo em vista a sintomatologia das DRB, o *DART system*, ou seja, a inspeção baseada em um escore visual de classificação de *Depression, anorexia, respiratory and temperature system* (Zoetis, Florham Park, NJ), que é estabelecida de 0 a 3, além de identificar o animal com DRB, preconiza o escore 2 já com necessidade de tratamento (PANCIERA; CONFER, 2010), auxiliando na identificação e na decisão de tratamento.

Além dos custos gerados com o tratamento dos bovinos doentes (YOUNG; WOOLUMS, 2014), após a recuperação estes não terão o mesmo desempenho ao serem comparados a animais saudáveis, com boa eficiência alimentar, acabamento de carcaça e ganho de peso diário em menor tempo de confinamento (FULTON et al., 2009; LARSON, 2015). No Brasil, apesar dos dados ainda serem poucos (BRASIL et al., 2013; BAPTISTA et al., 2017; HEADLEY et al., 2017), os custos estimados com animais doentes por DRB são de U\$16.315 para cada 10.000 animais, gerando um gasto anual de U\$6,31 milhões por ano com a doença, enquanto a mortalidade leva a perdas anuais de U\$5,54 milhões no País (BAPTISTA et al., 2017).

Em estudos realizados no noroeste do estado de Minas Gerais, sudeste do Brasil, tem se identificado uma maior prevalência das DRB em bovinos confinados no período de seca, entre os meses de abril e setembro, em que as amplitudes térmicas são maiores, a umidade é baixa e partículas de poeira ficam retidas no ar (BAPTISTA et al., 2017), o que levam a maior ocorrência da doença (MACVEAN et al., 1986; FULTON, 2013). A associação entre poeira e frio ou frio e umidade, bem como amplitudes térmicas altas são fatores que contribuem para a incidência de DRB (TAYLOR et al., 2010), bem como estresse, aerossóis e superlotação (SOETHOUT; MÜLLER; RUTTEN, 2002).

O transporte torna-se fator de risco devido ao estresse a que os animais são submetidos, pois há inúmeros estímulos ambientais, como ruídos, vibrações, aglomeração, contenção, embarque e desembarque, tempo de trânsito, fatores climáticos e privação hídrica e alimentar, que contribuem para a ocorrência de estresse durante as viagens (KNOWLES, 1999; SWANSON; MORROW-TESSCH, 2001). Foi observado por Loneragan et al. (2001) que a origem do gado acarreta em

mudanças no manejo pré-embarque, havendo diferenças no manejo sanitário, estímulos durante o transporte, mudanças nas condições ambientais e manejo da dieta. Tais fatores, isolados ou em conjunto, levam a um comprometimento da resposta imune desses animais.

Nestas condições, àqueles animais imunocompetentes conseguem, por meio da imunidade inata do trato respiratório superior, impedir danos causados por alguns microorganismos (ACKERMANN; DERSCHEID; ROTH, 2010). No entanto, aqueles animais que além de estarem sujeitos a um ambiente repleto de desafios, ainda estiverem com os mecanismos de defesa comprometidos devido, sobretudo, ao estresse, vão estar mais susceptíveis a infecções virais e bacterianas secundárias (RICE; CARRASCO-MEDINA, 2007; ACKERMANN; DERSCHEID; ROTH, 2010; GORDEN; PLUMMER, 2010).

Dentre os agentes virais da DRB, cita-se como agentes primários herpesvírus bovino tipo 1 (BoHV-1), vírus da parainfluenza bovina tipo 3 (BPIV-3) e vírus sincicial respiratório bovino (BRSV) (LOPEZ, 2007; ELLIS, 2009), além do vírus da diarreia viral bovina (BVDV) (HOUE, 1999). Já os agentes bacterianos, *Histophilus somni*, *Mycoplasma bovis*, *Pasteurella multocida* e *Mannheimia haemolytica* alguns comensais do trato respiratório superior (GRIFFIN et al., 2010; PANCIERA; CONFER, 2010; LOVE et al., 2014) que são responsáveis pela maioria das doenças clínicas.

No Brasil, *M. haemolytica*, *P. multocida* e *H. somni* têm sido identificados como agentes importantes na morbidade e mortalidade por DRB em confinamentos (HEADLEY et al., 2014, 2017; BAPTISTA et al., 2017; MAGALHÃES et al., 2017).

Sabendo da participação destes agentes na ocorrência das DRB é de grande importância a instituição de métodos preventivos como os protocolos vacinais e, em casos pontuais, a metafilaxia. A vacinação não é um método que assegura a ausência da doença, mas é a melhor forma de reduzir o número de ocorrências em uma população, principalmente quando identificados os grupos com maior risco para uma doença (RIDPATH, 2013).

As opções de vacinas contra agentes virais das DRB são vivas modificadas (MLV) ou inativadas (KV), havendo controvérsias entre as vantagens e desvantagens no uso de cada uma. No entanto, poucas são as vacinas disponíveis que contêm antígenos bacterianos como *M. haemolytica*, *P. multocida* e *H. somni*.

As vacinas MLV são capazes de estimular tanto a resposta imune humoral quanto a resposta imune celular (WEST et al., 1999; EDWARDS, 2010; RIDPATH, 2013; WOOLUMS et al., 2013), levando a uma rápida resposta, em três a cinco dias (BROCK et al., 2007). No entanto, essas vacinas, contraditoriamente, podem levar a quadros de imunossupressão (MARTIN et al., 1980, 1981; ROTH; KAEBERLE, 1983), além de terem seu uso limitado em vacas prenhes (NEWCOMER; CHAMORRO; WALZ, 2017), sendo patogênicas a bezerros, devido a ocorrências de recombinações e multiplicações gerando cepas desconhecidas e talvez mais patogênicas (JONES; CHOWDHURY, 2010).

As vacinas KV são vacinas mais seguras, que não levam à imunossupressão e não são patogênicas aos fetos quando administradas em vacas gestantes (KELLING et al., 2007). Apesar disso, essas vacinas requerem a administração de múltiplas doses para que consigam estimular com eficácia o sistema imune, tendo uma resposta mais tardia, por volta de quatro a seis semanas após a administração (NEWCOMER; CHAMORRO; WALZ, 2017). São vacinas que estimulam apenas a resposta imune humoral, não levando à memória imunológica por meio de células (JONES; CHOWDHURY, 2010).

Associado à vacinação e práticas de manejo para a redução da morbidade por DRB em grandes confinamentos, a metafilaxia auxilia na redução de desafios sanitários nestes sistemas (NICKELL; WHITE, 2010). O programa de metafilaxia, ou seja, o uso de antimicrobianos para redução de problemas respiratórios no período inicial de confinamento, objetiva o controle da doença aguda, sendo implantado em populações que tenham histórico de doenças, devendo ser realizado antes do início das mesmas (URBAN-CHMIEL; GROOMS, 2012). O tratamento metafilático deve ser realizado quando os bovinos são identificados com alto risco de desenvolverem DRB (IVES; RICHESON, 2015), não tendo por objetivo apenas reduzir casos individuais, mas reduzir a morbidade pela doença, ao observar os sinais clínicos e as taxas no rebanho (NICKELL; WHITE, 2010), reduzindo a severidade da doença individual e as taxas de incidência nos rebanhos (THOMSON; WHITE, 2006).

O pleno entendimento dos fatores predisponentes e mecanismos envolvidos nas DRB permite propor melhores formas de prevenção para essas doenças. Dessa mesma forma, a melhoria no bem-estar animal minimiza a ocorrência dessa doença,

assim como a redução nas perdas econômicas que está inversamente relacionada com a prevalência das mesmas. Portanto, este estudo teve por objetivo avaliar a ocorrência de lesões pulmonares, a participação de agentes virais e bacterianos nas DRB, além verificar o efeito de fatores de risco e a eficácia de protocolos vacinais e metafílicos na morbidade por DRB em bovinos de corte terminados em confinamento.

REFERÊNCIAS

ABIEC. **Perfil da Pecuária no Brasil**. 06 out.

ACKERMANN, M. R.; DERSCHEID, R.; ROTH, J. A. Innate Immunology of Bovine Respiratory Disease. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 26, n. 2, p. 215–228, 2010.

BAPTISTA, A. L.; REZENDE, A. L.; FONSECA, P. D. A.; NOGUEIRA, G. M.; MAGALHÃES, L. Q.; HEADLEY, S. A.; MENEZES, G. L.; ALFIERI, A. A.; SAUT, J. P. E. Bovine respiratory disease complex associated mortality and morbidity rates in feedlot cattle from southeastern Brazil. **Journal of Infection in Developing Countries**, v. 11, n. 10, p. 791–799, 2017.

BRASIL, N. D. A.; HINNAH, F. L.; FISS, L.; SALLIS, E. S. V; GRECCO, F. B.; LADEIRA, S. R. L.; MARCOLONGO-PEREIRA, C.; SCHILD, A. L. Respiratory diseases in calves in southern Rio Grande do Sul: study of 33 outbreaks. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, p. 745–751, 2013.

BROCK, K. V; WIDEL, P.; WALZ, P.; WALZ, H. L. Onset of protection from experimental infection with type 2 bovine viral diarrhoea virus following vaccination with a modified-live vaccine. v. 8, n. 1, p. 88, 2007.

DEDONDER, K. D.; APLEY, M. D. A literature review of antimicrobial resistance in Pathogens associated with bovine respiratory disease. **Animal Health Research Reviews**, v. 16, n. 2, p. 125–134, 2015.

EDWARDS, T. A. Control methods for bovine respiratory disease for feedlot cattle. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 26, n. 2, p. 273–284, 2010.

ELLIS, J. A. Update on viral pathogenesis in BRD. **Animal health research reviews**, v. 10, n. 2, p. 149–153, 2009.

FULTON, R. W. Host response to bovine viral diarrhoea virus and interactions with infectious agents in the feedlot and breeding herd. **Biologicals**, v. 41, n. 1, p. 31–38, 2013.

FULTON, R. W.; BLOOD, K. S.; PANCIERA, R. J.; PAYTON, M. E.; RIDPATH, J. F.; CONFER, A. W.; SALIKI, J. T.; BURGE, L. T.; WELSH, R. D.; JOHNSON, B. J.; RECK, A. Lung pathology and infectious agents in fatal feedlot pneumonias and relationship with mortality, disease onset, and treatments. **Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc**, v. 21, n. 4, p. 464–477, 2009.

GORDEN, P. J.; PLUMMER, P. Control, Management, and Prevention of Bovine Respiratory Disease in Dairy Calves and Cows. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 26, n. 2, p. 243–259, 2010.

GRIFFIN, D. D.; CHENGAPPA, M. M.; KUSZAK, J.; MCVEY, S. D. Bacterial pathogens of the bovine respiratory disease complex. **The Veterinary clinics of North America. Food animal practice**, v. 26, n. 2, p. 381–394, 2010.

HEADLEY, S. A. .; BALBO, L. C. .; BAPTISTA, A. L. .; SAUT, J. P. E. .; ALFIERI, A. A. Bovine respiratory disease associated with Histophilus somni and bovine respiratory syncytial virus in a beef cattle feedlot from Southeastern Brazil. **Semina Ciências Agrárias**, 2016.

HEADLEY, S. A.; ALFIERI, a. F.; OLIVEIRA, V. H. S.; BEUTTEMULLER, E. a.; ALFIERI, a. a. Histophilus somni is a potential threat to beef cattle feedlots from Brazil. **Veterinary Record**, p. 2013–2015, 2014.

HEADLEY, S. A.; BALBO, L. C.; ALFIERI, A. F.; SAUT, J. P. E.; BAPTISTA, A. L.; ALFIERI, A. A. Bovine respiratory disease associated with Histophilus somni and bovine respiratory syncytial virus in a beef cattle feedlot from Southeastern Brazil. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 38, n. 1, p. 283, 2017.

HODGSON, P. D.; AICH, P.; STOOKEY, J.; POPOWYCH, Y.; POTTER, A.; BABIUK, L.; GRIEBEL, P. J. Stress significantly increases mortality following a secondary bacterial respiratory infection. **Veterinary Research**, v. 43, n. 1, p. 1–12, 2012.

HOUE, H. Epidemiological features and economical importance of bovine virus diarrhoea virus (BVDV) infections. **Veterinary Microbiology**, v. 64, p. 89–107, 1999.

IBGE. Indicadores IBGE – Estatística da produção pecuária setembro de 2016.

10 Out 2016. Disponível em:

<ftp://ftp.ibge.gov.br/Producao_Pecuaria/Fasciculo_Indicadores_IBGE/abate-leite-couro-ovos_201602caderno.pdf>.

JONES, C.; CHOWDHURY, S. Bovine herpesvirus type 1 (BHV-1) is an important cofactor in the bovine respiratory disease complex. **Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice**, v. 26, n. 2, p. 303–321, 2010.

KELLING, C. L.; HUNSAKER, B. D.; STEFFEN, D. J.; TOPLIFF, C. L.; ESKRIDGE, K. M. Characterization of protection against systemic infection and disease from experimental bovine viral diarrhoea virus type 2 infection by use of a modified-live noncytopathic type 1 vaccine in calves. **American Journal of Veterinary Research**, v. 68, n. 7, p. 788–796, 2007.

KNOWLES, G. A review of the road transport of cattle. **Veterinary Record**, v. 144, n. 8, p. 197–201, 1999.

LARSON, R. L. Bovine Viral Diarrhoea Virus-Associated Disease in Feedlot Cattle. **Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice**, v. 31, n. 3, p. 367–380, 2015.

LONERAGAN, G. H.; DARGATZ, D. a; MORLEY, P. S.; SMITH, M. a. Trends in mortality ratios among cattle in US feedlots. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 219, p. 1122–1127, 2001.

LOPEZ, A. Respiratory system. In: MCGAVIN MD; ZACHARI JF (Ed.). **Pathologicbasis of veterinary disease**. St. Louis (MO): Mosby, 2007. p. 463.

LOVE, W. J.; LEHENBAUER, T. W.; KASS, P. H.; EENENNAAM, A. L.; ALY, S. S. Development of a novel clinical scoring system for on-farm diagnosis of bovine respiratory disease in pre-weaned dairy calves. **PeerJ**, v. 2, 2014.

LUBBERS, B. V; TURNIDGE, J. Antimicrobial susceptibility testing for bovine respiratory disease: getting more from diagnostic results. **The Veterinary journal**, v. 203, n. 2, p. 149–154, 2014.

- MACVEAN, D. W.; FRANZEN, D. K.; KEEFE, T. J.; BENNETT, B. W. Airborne particle concentration and meteorologic conditions associated with pneumonia incidence in feedlot cattle. **American Journal Veterinary Research**, v. 47, p. 2676–2682, 1986.
- MAGALHÃES, L. Q.; BAPTISTA, A. L.; FONSECA, P. A.; MENEZES, G. L.; NOGUEIRA, G. M.; HEADLEY, S. A.; FRITZEN, J. T. T.; ALFIERI, A. A.; SAUT, J. P. E. Efeito do uso de protocolos metafiláticos segundo o risco de doença respiratória bovina em confinamentos. **Ciência Rural**, v. 47, n. 8, p. 1–6, 2017.
- MARTIN, S. W.; MEEK, A. H.; DAVIS, D. G.; CURTIS, R. A. Factors associated with mortality in feedlot cattle: the Bruce County Beef Cattle Project. **Canadian Journal of Comp Medicine Veterinary Science**, v. 44, p. 1–10, 1980.
- MARTIN, S. W.; MEEK, A. H.; DAVIS, D. G.; JOHNSON, R. A.; CURTIS, R. A. Factors associated with morbidity and mortality in feedlot calves: the Bruce County beef project, year two. **Canadian Journal of Comp Medicine Veterinary Science**, v. 45, p. 103–112, 1981.
- NEWCOMER, B.; CHAMORRO, M.; WALZ, P. Vaccination of cattle against bovine viral diarrhea virus. **Veterinary Microbiology**, v. 206, p. 78–83, 2017.
- PANCIERA, R. J.; CONFER, A. W. Pathogenesis and Pathology of Bovine Pneumonia. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 26, n. 2, p. 191–214, 2010.
- RICE, J. A.; CARRASCO-MEDINA, L. Mannheimia haemolytica and bovine respiratory disease. **Animal Health Research Reviews**, v. 8, n. 2, p. 117–128, 2007.
- RIDPATH, J. Immunology of BVDV vaccines. **Biologicals**, v. 41, n. 1, p. 14–19, 2013.
- ROTH, J. A.; KAEBERLE, M. L. Suppression of neutrophil and lymphocyte function induced by a vaccinal strain of bovine viral diarrhea virus with and without the administration of {ACTH.}. v. 44, n. 12, p. 2366–2372, 1983.
- SOETHOUT, E. C.; MÜLLER, K. E.; RUTTEN, V. P. M. G. Neutrophil migration in the

lung, general and bovine-specific aspects. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 87, n. 3–4, p. 277–285, 2002.

STEP, D. L.; KREHBIEL, C. R.; DEPRA, H. A.; CRANSTON, J. J.; FULTON, R. W.; KIRKPATRICK, J. G.; GILL, D. R.; PAYTON, M. E.; MONTELONGO, M. A.; CONFER, A. W. Effects of commingling beef calves from different sources and weaning protocols during a forty-two-day receiving period on performance and bovine respiratory disease. **Journal of Animal Science**, v. 86, n. 11, p. 3146–3158, 2008.

SWANSON, J. C.; MORROW-TESCH, J. Cattle transport: historical, research, and future perspective. **Journal of Animal Science**, v. 79, p. E102–E109, 2001.

TAYLOR, J. D.; FULTON, R. W.; LEHENBAUER, T. W.; STEP, D. L.; CONFER, A. W. The epidemiology of bovine respiratory disease: What is the evidence for predisposing factors? **The Canadian veterinary journal. La revue vétérinaire canadienne**, v. 51, n. 10, p. 1095–1102, 2010.

WEST, K.; PETRIE, L.; KONOBY, C.; HAINES, D. M.; CORTESE, V.; ELLIS, J. A. The efficacy of modified-live bovine respiratory syncytial virus vaccines in experimentally infected calves. **Vaccine**, v. 18, n. 9, p. 907–919, 1999.

WOOLUMS, A. R.; BERGHAUS, R. D.; BERGHAUS, L. J.; ELLIS, R. W.; PENCE, M. E.; SALIKI, J. T.; HURLEY, K. A. E.; GALLAND, K. L.; BURDETT, W. W.; NORDSTROM, S. T.; HURLEY, D. J. Effect of calf age and administration route of initial multivalent modified-live virus vaccine on humoral and cell-mediated immune responses following subsequent administration of a booster vaccination at weaning in beef calves. **American Journal of Veterinary Research**, v. 74, n. 2, p. 343–354, 2013.

YOUNG, A. E.; WOOLUMS, A. R. Proceedings of the Bovine Respiratory Disease Symposium 2014: New Approaches to Bovine Respiratory Disease Prevention, Management, and Diagnosis. **Animal Health Research Reviews**, v. 15, n. 2, p. 119, 2014..

**EFEITO DO USO DE PROTOCOLOS METAFILÁTICOS SEGUNDO O RISCO DE
DOENÇA RESPIRATÓRIA BOVINA EM CONFINAMENTOS**

Artigo publicado na Revista Ciência Rural

v. 47, n. 8, p. 1–6, 2017

CAPÍTULO 2- EFEITO DO USO DE PROTOCOLOS METAFILÁTICOS SEGUNDO O RISCO DE DOENÇA RESPIRATÓRIA BOVINA EM CONFINAMENTOS

RESUMO – As doenças respiratórias dos bovinos (DRB) afetam negativamente as taxas de produção por comprometer a saúde e o bem-estar do animal afetado. A hipótese deste estudo foi que o uso de protocolos metafiláticos baseados no risco de desenvolver DRB reduziria a morbidade e as lesões pulmonares. Para tanto, objetivou-se avaliar o efeito de dois protocolos metafiláticos sobre a morbidade de bovinos confinados com histórico sanitário conhecido, ocorrência de lesões pulmonares no abate e possível participação de *Mannheimia haemolytica*, *Histophilus somni*, Herpesvírus bovino tipo 1 (BoHV-1) e Vírus sincicial respiratório bovino (BRSV) no desenvolvimento de DRB. Foi desenvolvido um estudo experimental no qual foram agrupados 3.094 bovinos adultos, machos, de acordo com o risco de desenvolvimento de DRB: a) grupo sem metafilaxia ($n=2.104$), animais de baixo risco; b) grupo metafilaxia com oxitetraciclina ($n=789$), animais de risco moderado; c) grupo de metafilaxia com tildipirosina ($n=201$), animais de alto risco. A morbidade para DRB foi de 8,2% ($253/3.094$); bovinos com risco moderado para DRB tiveram baixa frequência (6,1% - $48/789$), seguido dos animais de alto risco com metafilaxia com tildipirosina (6,5% - $13/201$) e baixo risco sem metafilaxia (9,1% - $192/2.104$) ($P=0,019$). No frigorífico, foram encontrados 1,2% ($37/3.094$) dos pulmões com lesões, onde 18,9% ($7/37$) destes foram observados em bovinos com DRB e 81,1% ($30/37$) naqueles sem DRB. Houve diferença ($P=0,036$) na frequência de lesões pulmonares entre animais saudáveis (1,1% - $30/2.841$) e diagnosticados com DRB (2,8% - $7/253$). Apenas dois agentes associados à DRB foram identificados pela técnica de PCR nos pulmões ($n=37$) dos bovinos: *M. haemolytica* (16,2% - $6/37$) e *H. somni* (5,4% - $2/37$). Os ácidos nucleicos de BRSV e BoHV-1 não foram amplificados por ensaios moleculares. Além disso, as infecções concomitantes envolvendo estes patógenos foram identificadas nos pulmões de dois animais. Concluiu-se que o uso de protocolos metafiláticos, com base no risco de desenvolvimento de DRB, reduz a morbidade e lesões pulmonares nos bovinos acometidos. Além disso, as lesões pulmonares foram mais frequentes em animais com histórico de DRB.

Palavras-Chave: *Histophilus somni*, lesões pulmonares, *Mannheimia haemolytica*

INTRODUÇÃO

O complexo das doenças respiratórias dos bovinos (DRB) é considerado multifatorial, pois há interação entre os fatores estressantes e a suscetibilidade do hospedeiro a agentes virais e bacterianos (DEDONDER & APLEY, 2015). Conseqüentemente, a DRB se apresenta clinicamente por uma complexa interação entre hospedeiro, ambiente e patógeno (LUBBERS & TURNIDGE, 2014).

Em bovinos de corte, a DRB resulta no comprometimento da saúde e bem estar animal, além de significativo impacto econômico (SNOWDER et al., 2006), pois afeta negativamente índices produtivos como o peso, área de lombo, marmoreio e acabamento da carcaça (LARSON, 2015). Diversos fatores que interferem na incidência, gravidade e implicações econômicas da DRB têm sido investigados nos EUA e na Austrália (BERRY, 2014; LAVA et al., 2016), no entanto, no Brasil há poucos estudos relacionados aos agentes infecciosos e aos impactos econômicos da DRB em confinamentos bovinos. Apesar disso, estimamos que o prejuízo devido à DRB no Brasil é de aproximadamente \$14.334,00/10.000 cabeças associado à mortalidade, enquanto em relação à morbidade o prejuízo estimado foi de \$16.315,40/10.000 cabeças (BAPTISTA et al., 2017). Ademais, nosso grupo identificou *Histophilus somni* (HEADLEY et al., 2014; HEADLEY et al., 2017), *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* (BAPTISTA et al., 2017), e o vírus sincicial respiratório bovino, BRSV (HEADLEY et al., 2017) associados à DRB em confinamentos de gado de corte.

A acurácia no diagnóstico da DRB é importante para aperfeiçoar o manejo e a prevenção da doença (THEURER et al., 2015), além de auxiliar na definição de um protocolo de tratamento (APLEY, 1997). No entanto, animais com a doença podem não apresentar sinais clínicos característicos da DRB (FULTON, 2013).

Schneider et al. (2009) citam que 60% dos bovinos confinados têm lesões pulmonares devido a DRB, mas não são identificados como doentes durante o período de confinamento. Contudo, uma incidência de 8,3% de hepatização pulmonar foi

descrita em animais abatidos no Brasil (VECHIATO, 2009), mas não houve correlação entre essa alteração e o histórico clínico do animal.

A hipótese deste trabalho foi de que o uso de protocolos metafiláticos, segundo o risco de DRB, reduziria a morbidade e as lesões pulmonares em animais com essa doença. Para tanto, objetivou-se avaliar o efeito de dois protocolos metafiláticos na morbidade de bovinos confinados com histórico sanitário conhecido, a ocorrência de lesões pulmonares ao abate e a participação de *Manhheimia haemolytica*, *Histophilus somni*, Herpesvírus bovino tipo 1 (BoHV-1) e BRSV no desenvolvimento da DRB.

METODOLOGIA

No experimento foram acompanhados, entre os meses de abril e agosto de 2015, o total de 3.094 animais de um confinamento comercial de bovinos de corte, localizado no município de Guarda Mor, noroeste do estado de Minas Gerais, Brasil. Durante o período, registrou-se na estação local as médias de temperaturas mínimas e máximas diárias de, respectivamente, $15,5 \pm 3,2$ °C e $34,6 \pm 4,5$ °C e o índice pluviométrico médio de $0,98 \pm 5,38$ mm. Os bovinos machos, não-castrados, apresentaram na entrada do confinamento idade média de 20 meses e peso de $324,2 \pm 48,66$ Kg e permaneceram em média $130,4 \pm 18,59$ dias.

Ao chegarem no confinamento todos os animais foram imunizados contra *clostridioses* (COVEXIN 9[®], MSD Saúde Animal, São Paulo, Brasil; LINOVAC[®], Merial, São Paulo, Brasil) e doenças infecciosas causadas por patógenos associados com DRB (CATTLEMASTER 4[®], Zoetis, São Paulo, Brasil). O grupo experimental foi alocado em piquetes (n=140) de 1.452m² e, alimentados com silagem de milho, milho floculado, farelo de algodão, melaço de soja e núcleo mineral e água *ad libitum*. Com o objetivo de reduzir a poeira dos piquetes foram utilizados aspersores de água, ativados duas vezes ao dia por, aproximadamente, 30 minutos.

Grupos experimentais

Os animais foram divididos em três diferentes grupos experimentais de acordo com o risco do desenvolvimento da DRB: a) **grupo sem metafilaxia** ($n=2.104$), animais de **baixo risco**, recria própria, sem deslocamento, origem conhecida e ECC ≥ 3 ou compra externa, origem desconhecida, ECC ≥ 3 , deslocamento < 500 km com tempo < 8 horas e três dias de descanso; b) **grupo metafilaxia com oxitetraciclina** ($n=789$), animais de **risco moderado**, bovinos de recria própria e ECC 1 ou 2 ou compra externa, ECC 1 e 2, deslocamento < 500 km com tempo < 8 horas e descanso de três dias ou compra externa, ECC ≥ 3 , deslocamento > 500 km com tempo > 8 horas, seis dias de descanso e terapia metafilática com oxitetraciclina (REVERIN® LA PLUS, MSD), na dose única de 20 mg/Kg PV, IM; c) **grupo metafilaxia com tildipirosina** ($n=201$), animais de **alto risco**, compra externa, ECC 1 e 2, deslocamento > 500 km com tempo > 8 horas, sete dias de descanso e com terapia metafilática com tildipirosina (ZUPREVO®, MSD) administrada em dose única de 4 mg/Kg PV, SC.

Terapia medicamentosa e classificação da doença pulmonar

Os animais com sintomatologia clínica da DRB foram medicados com florfenicol (40mg/Kg) e flunixin meglumine (2,2 mg/Kg; RESFLOR® GOLD, MSD). A caracterização da doença respiratória baseou-se no *Depression, anorexia, respiratory, temperature system* (DART system) (Zoetis, Florham Park, NJ), modificado por Wilson et al. (2015). O abate dos animais ($n=3.094$) ocorreu em frigorífico fiscalizado pelo Serviço de Inspeção Federal, localizado no município de Araguari-MG, entre agosto e dezembro de 2015. As alterações pulmonares macroscópicas foram classificadas em escores adaptado de Bryant et al. (1999). De cada pulmão com lesão foi coletado um fragmento para posterior análise molecular.

Identificação molecular dos patógenos selecionados associados à DRB

A extração de DNA e/ou RNA das amostras de pulmões foi realizada de acordo com BOOM et al. (1990), e utilizados em RT-PCR a fim de identificar genes específicos de agentes infecciosos associados à DRB. Os protocolos de PCR utilizados incluíram o gene 16 s rRNA do *Histophilus somni* (ANGEN et al., 1998), a região entre genes *lktA-artJ* da *Mannheimia haemolytica* (ANGEN et al., 2009), a região 3' do gene da glicoproteína C do BoHV-1 (TRAESEL et al., 2012) e a glicoproteína G do BRSV (VILCEK et al., 1994).

Os controles positivos utilizados na PCR incluíram DNA/RNA proveniente de cultivos celulares de cepas Los Angeles de BoHV-1 (CLAUS et al., 2005), de cepa ATCC® VR-794 do BRSV (HEADLEY et al., 2014); de *H. somni* (HEADLEY et al., 2013) e de *M. haemolytica* (HEADLEY et al., 2017) obtidos de estudos anteriores. Como controle negativo foi utilizado água livre de nucleases.

Os produtos de todos os ensaios foram separados por eletroforese em gel de agarose 2%, marcados com brometo de etídio e examinados sob luz ultravioleta. Os produtos amplificados na RT-PCR foram purificados utilizando-se PureLink® Quick Gel Extraction and PCR Purification Combo Kit (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) e submetidos ao sequenciamento direto usando primers *forward* e *reverse*; o sequenciamento foi feito utilizando-se Big Dye terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, Carlsbad, California, USA). As sequências parciais de nucleotídeos obtidas foram comparadas pelo programa Basic Local Alignment Search Tool (BLAST - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST>) com sequências similares armazenadas no GenBank.

Análises estatísticas

Os dados relativos ao diagnóstico clínico de DRB, tratamento, morbidade e dados produtivos foram coletados diariamente e transferidos para planilha Microsoft Excel e utilizados como dados de entrada. A morbidade e lesões pulmonares foram apresentados em porcentagem e os resultados comparados com o teste de Qui-

quadrado ($P < 0,05$) utilizando o programa estatístico Minitab v.16 (Minitab Inc., PA, USA).

RESULTADOS

Durante o experimento, 8,2% (253/3.094) dos animais apresentaram sinais clínicos de DRB, com frequência diferente ($P = 0,019$) entre os grupos, sendo a menor frequência encontrada nos animais de médio risco com protocolo de metafilaxia com oxitetraciclina (6,1% - 48/789), seguido dos animais de alto risco com protocolo de metafilaxia com tildipirosina (6,5% - 13/201) e baixo risco sem protocolo de metafilaxia (9,1% - 192/2.104) (Figura 1).

A avaliação macroscópica pulmonar no abatedouro revelou que lesões pulmonares indicativas de DRB foram encontradas em 1,2% (37/3.094) dos pulmões examinados. Dentre os pulmões afetados 18,9% (7/37) eram de animais diagnosticados com DRB e tratados durante o confinamento e 81,1% (30/37) de animais não diagnosticados com DRB e, conseqüentemente, não tratados (Figura 1). Além disso, houve diferença ($P = 0,036$) na frequência de lesões de pulmões, na avaliação do DART system, entre os animais sadios (1,1% - 30/2.841) e aqueles diagnosticados com DRB (2,8% - 7/253), sendo estes sete animais componentes do grupo de baixo risco sem metafilaxia. A porcentagem relativamente reduzida (1,1%; 30/2.841) de animais sem DRB, mas com lesões pulmonares foi considerada como animais com DRB subclínica.

Avaliações moleculares demonstraram que apenas agentes bacterianos associados à DRB foram identificados nos pulmões dos animais examinados. Ácidos nucleicos de BRSV e BoHV-1 não foram identificados em nenhuma parte das amostras pulmonares. O DNA de *M. haemolytica* foi amplificado em 16,2% (6/37) dos animais avaliados (Tabela 1), porém, predominaram em animais sem nenhuma metafilaxia. Entretanto, o DNA de *H. somni* só foi amplificado em pulmões de animais que não haviam sido submetidos a nenhum protocolo de metafilaxia contra DRB e resultou em 5,4% (2/37) dos animais avaliados. *M. haemolytica* ($n=6$) esteve presente nos três grupos metafiláticos e o *H. somni* ($n=2$) foi identificado apenas em infecções

concomitantes com a *M. haemolytica* e no grupo de animais sem DRB e sem metafilaxia. Pelo sequenciamento direto confirmou-se os resultados da PCR, e as sequências obtidas nesse estudo foram armazenadas no GenBank (*H. somni*; AY12345; *M. haemolytica*, AX12345).

DISCUSSÃO

Durante esse estudo, a metafilaxia foi eficiente em reduzir os índices de morbidade em relação à DRB, estando de acordo com o principal objetivo dessa terapia profilática (SWEIGER & NICHOLS, 2010). Além disso, a metafilaxia reduziu os índices de morbidade, sobretudo em animais de alto risco para DRB, enquadrando-se nas recomendações abaixo de 10% de APLEY (2015).

A avaliação visual de sinais clínicos da DRB é um método que padroniza a identificação da doença e não necessita de equipamentos ou ferramentas de alto custo (LOVE et al., 2014). Apesar de alguns autores considerarem este método de baixa sensibilidade e especificidade (AMRINE et al., 2014), o DART *system* neste estudo foi eficiente em identificar os animais doentes, pois apenas 1,1% dos animais não tratados para DRB apresentaram lesões pulmonares. Este valor foi aproximadamente sete vezes menor ao encontrado por VECHIATO (2009), onde 8,3% dos pulmões apresentaram lesões. No entanto, naquele estudo (VECHIATO, 2009) não houve acompanhamento dos animais antes do abate para caracterização do perfil destes animais com DRB, enquanto neste estudo correlacionou-se o histórico de sanidade dos animais às lesões verificadas durante o abate.

Observou-se ainda que, quando todos os animais tratados para DRB foram avaliados, apenas os que estavam no grupo sem metafilaxia apresentaram lesões pulmonares no abatedouro. Este fato sugere que a metafilaxia associada ao DART *system* contribuiu para manifestações mais brandas de DRB e reduziu em 60% a incidência de lesões pulmonares esperadas em animais não identificados com DRB no confinamento (SCHNEIDER et al., 2009).

Nesta pesquisa, *M. haemolytica* foi avaliada devido à alta prevalência desse agente bacteriano associado à DRB dos rebanhos norte-americanos (AMRINE et al.,

2014), enquanto *H. somni* trata-se de um patógeno emergente em ruminantes no Brasil (HEADLEY et al., 2013). Embora os agentes virais avaliados neste estudo (BRSV e BoHV-1) estejam frequentemente associados à DRB em animais de confinamentos norte-americanos, não há estudos epidemiológicos confirmando a participação desses agentes no desenvolvimento de DRB em rebanhos brasileiros. Todavia, BRSV foi associado à DRB em um confinamento do estado de São Paulo, no qual identificou-se coinfeção de BRSV e *H. somni* (HEADLEY et al., 2017). Além disso, a participação concomitante de BoHV-1 e *H. somni* no desenvolvimento de DRB foi descrita em animais confinados no norte do Paraná (HEADLEY et al., 2014). Contudo, no presente estudo somente agentes bacterianos foram associados à DRB, semelhantemente aos resultados encontrados em um confinamento de Minas Gerais (BAPTISTA et al., 2017).

Sabe-se que agentes virais como o BoHV-1 e BRSV, muitas vezes predis põem a infecções bacterianas por levarem a uma imunossupressão (PANCIERA & CONFER, 2010). Portanto, eles poderiam estar associados ao período inicial de infecção no confinamento, porém ausentes no momento de abate e por isso não foram identificados. A incidência de DRB é maior durante a fase inicial de confinamento tanto na América do Norte (SNOWDER et al., 2006; LARSON, 2015), quanto no Brasil (BAPTISTA et al., 2017), contudo, neste estudo as amostras para avaliar presença de agentes infecciosos foram coletadas após o abate dos animais, que haviam ficado em média $130,4 \pm 18,59$ dias confinados. A ausência de patógenos virais nas amostras avaliadas nesta pesquisa também pode estar relacionada à vacinação dos animais contra os principais agentes virais da DRB, realizada no início do período de confinamento. Acredita-se que essa imunização minimiza os efeitos dos possíveis agentes virais, devido ao aumento dos títulos de anticorpos circulantes, resultando em melhor desempenho e menor manifestação de doença clínica nesses animais (FULTON, 2013).

No estudo de LOVE et al. (2014) com bezerros na Califórnia, o BRSV foi detectado em apenas 8,3 % dos animais doentes e nenhum dos animais foram positivos para BoHV-1, confirmando que a detecção do vírus é realmente baixa. No presente estudo, 16,21% das lesões apresentaram no mínimo um dos dois agentes bacterianos estudados, enquanto LOVE et al. (2014) encontraram pelo menos um

patógeno bacteriano em 87,2% das amostras. Neste estudo, detectou-se infecção concomitante dos dois agentes bacterianos estudados em 33,3% das amostras positivas, sendo essa porcentagem bastante inferior à de 97% encontrada por LOVE et al. (2014).

M. haemolytica foi responsável por 16,2% das infecções neste estudo, enquanto que KLIMA et al. (2013) identificaram 91% de *M. haemolytica* em um total de 68 animais que morreram por DRB na América do Norte (Alberta, Texas e Nebraska), o que concorda com o dado de que *M. haemolytica* é considerado o patógeno bacteriano predominante na DRB (AMRINE et al., 2014). As amostras de *H. somni* e *M. haemolytica* sequenciadas apresentaram alta semelhança com aquelas já identificadas e sequenciadas por HEADLEY et al. (2013) no estado do Paraná e Larsen et al. (2009) no continente europeu, respectivamente.

CONCLUSÕES

O uso de protocolos metafiláticos de acordo com o risco de desenvolvimento de doença respiratória bovina foi eficiente em reduzir a morbidade e a quantidade de pulmões com lesões. As lesões pulmonares são mais frequentes em animais com DRB, e apenas os agentes bacterianos *H. somni* e *M. haemolytica* foram identificados nas amostras.

REFERÊNCIAS

AMRINE, D. E. et al. Pulmonary lesions and clinical disease response to Mannheimia haemolytica challenge 10 days following administration of tildipirosin or tulathromycin. **Journal of Animal Science**, v. 92, p. 311-319, 2014. Disponível em: < <https://dl.sciencesocieties.org/publications/jas/abstracts/92/1/311> >. Acesso em: 20 jul. 2016.

ANGEN, Ø.; AHRENS, P.; TEGTMEIER, C. Development of a PCR test for identification of Haemophilus somnus in pure and mixed cultures. **Veterinary Microbiology**, v. 63, n. 1, p. 39-48, 1998. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-1135\(98\)00222-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-1135(98)00222-3) >. Acesso em: 08 may 2016.

ANGEN, Ø. et al. Respiratory disease in calves: Microbiological investigations on trans-tracheally aspirated bronchoalveolar fluid and acute phase protein response. **Veterinary Microbiology**, v. 137, n. 1-2, p. 165-171, 2009. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.12.024> >. Acesso em: 08 may 2016.

APLEY, M. Antimicrobial therapy of bovine respiratory disease. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 13, n. 3, p. 549-574, 1997. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749072015303133> >. Acesso em: 12 aug 2016.

APLEY, M. D. Feedlot Pharmaceutical Documentation: Protocols, Prescriptions, and Veterinary Feed Directives. **The Veterinary clinics of North America. Food animal practice**, v. 31, n. 2, p. 305-315, 2015. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvfa.2015.03.004> >. Acesso em: 10 dec. 2015.

BAPTISTA, A., et al. Bovine respiratory disease complex associated mortality and morbidity rates in feedlot cattle from Southeastern Brazil. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 11, n. 10, p. 791-799, 2017. Disponível em: <<https://jidc.org/index.php/journal/article/view/9296>>. Acesso em: 07 nov. 2017.

BERRY, D. P. Genetics of bovine respiratory disease in cattle: can breeding programs reduce the problem? **Animal health research reviews**, v. 15, n. 2, p. 151-156, 2014. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1017/S1466252314000292> >. Acesso em: 20 jul. 2016.

BOOM, R. et al. Rapid and simple method for purification of nucleic acids. **Journal of clinical microbiology**, v. 28, n. 3, p. 495-503, 1990. Disponível em: < <http://jcm.asm.org/> >. Acesso em: 05 may 2016.

BRYANT, L. K. et al. A method for recording pulmonary lesions of beef calves at slaughter, and the association of lesions with average daily gain. **Bovine Practice**, v. 33, p. 163-173, 1999. Disponível em: < <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=10143202> >. Acesso em: 02 mar. 2016.

CLAUS, M. P., et al. Rapid detection and differentiation of bovine herpesvirus 1 and 5 glycoprotein C gene in clinical specimens by multiplex-PCR. **Journal of Virological Methods**, v.128, n.1-2, p.183-8. 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939490>>. Acesso em. doi: 10.1016/j.jviromet.2005.05.001.

DEDONDER, K. D.; APLEY, M. D. A literature review of antimicrobial resistance in Pathogens associated with bovine respiratory disease. **Animal Health Research Reviews**, v. 16, n. 02, p. 125-134, 2015. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1017/S146625231500016X> >. Acesso em: 20 jul. 2016.

DUFF, G. C.; M. L. GALYEAN. BOARD-INVITED REVIEW: Recent advances in management of highly stressed, newly received feedlot cattle. **Journal of Animal Science**, v.85, p.823-840. 2007. Disponível em: <<https://dl.sciencesocieties.org/publications/jas/abstracts/85/3/0850823>>. Acesso em: 20 jul. 2016. doi: 10.2527/jas.2006-501.

EDWARDS, T. A. Control methods for bovine respiratory disease for feedlot cattle. **The Veterinary clinics of North America. Food animal practice**, v.26, n.2, p.273-284. 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cvfa.2010.03.005>>. Acesso em: 11 dec. 2014. doi: 10.1016/j.cvfa.2010.03.005.

FULTON, R. W. Host response to bovine viral diarrhoea virus and interactions with infectious agents in the feedlot and breeding herd. **Biologicals**, v. 41, n. 1, p. 31-38, 2013. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.biologicals.2012.07.009> >. Acesso em: 25 aug. 2016.

HEADLEY, S., et al. Bovine respiratory disease associated with *Histophilus somni* and bovine respiratory syncytial virus in a beef cattle feedlot from Southeastern Brazil. **Semina: Ciências Agrárias**, v.38, n.1, p.283-294. 2017. Disponível em: <<http://dx.doi:10.5433/1679-0359.2017v38n1p283>>. Acesso em: 11 nov. 2017.

HEADLEY, S. A., et al. *Histophilus somni* is a potential threat to beef cattle feedlots in Brazil. **Veterinary Record**, v.175, n.10, p.249. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi:10.1136/vr.102562>>. Acesso em: 25 aug. 2017.

HEADLEY, S. A. et al. *Histophilus somni*-induced infections in cattle from southern Brazil. **Tropical Animal Health and Production**, v. 45, n. 7, p. 1579-1588, 2013. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s11250-013-0402-7> >. Acesso em: 25 aug. 2016.

HODGSON, P. D., et al. Stress significantly increases mortality following a secondary bacterial respiratory infection. **Veterinary Research**, v.43, n.1, p.1-12. 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/1297-9716-43-21>>. Acesso em: 11 aug. 2016. doi: 10.1186/1297-9716-43-21.

KLIMA, C. L. et al. Pathogens of Bovine Respiratory Disease in North American Feedlots Conferring Multidrug Resistance via Integrative Conjugative Elements.

Journal of Clinical Microbiology, v. 52, n. 2, p. 438-448, 2013. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.02485-13> >. Acesso em: 20 jul. 2016.

LARSEN, J. et al. Evolution of the leukotoxin promoter in genus *Mannheimia*. **BMC Evolutionary Biology**, v. 9, n. 121, p. 1-12, 2009. Disponível em: < <http://bmcevolbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2148-9-121> >. Acesso em: 13 oct. 2016.

LARSON, R. L. Bovine Viral Diarrhea Virus-Associated Disease in Feedlot Cattle. **The Veterinary clinics of North America. Food animal practice**, v. 31, n. 3, p. 367, 2015. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvfa.2015.05.007> >. Acesso em: 10 dec. 2015.

LAVA, M. et al. Antimicrobial drug use and risk factors associated with treatment incidence and mortality in Swiss veal calves reared under improved welfare conditions. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 126, p. 121-130, 2016. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.prevetmed.2016.02.002> >. Acesso em: 20 jul. 2016.

LOVE, W. J. et al. Development of a novel clinical scoring system for on-farm diagnosis of bovine respiratory disease in pre-weaned dairy calves. **PeerJ**, v. 2, 2014. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.238> >. Acesso em: 20 jul. 2016.

LUBBERS, B. V.; TURNIDGE, J. Antimicrobial susceptibility testing for bovine respiratory disease: getting more from diagnostic results. **The Veterinary journal**, v. 203, n. 2, p. 149-154, 2014. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.12.009> >. Acesso em: 20 jul. 2016.

PANCIERA, R. J.; CONFER, A. W. Pathogenesis and Pathology of Bovine Pneumonia. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 26, n. 2, p. 191-214, 2010. Disponível

em:<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749072010000071> >.
Acesso em: 18 aug. 2016.

SCHNEIDER, M. J. et al. An evaluation of bovine respiratory disease complex in feedlot cattle: Impact on performance and carcass traits using treatment records and lung lesion scores. **Journal of Animal Science**, v. 87, n. 5, p. 1821-7, 2009.
Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19181770> >. Acesso em: 11 aug. 2016.

SMITH, R. A. Impact of disease on feedlot performance: a review. **Journal of Animal Science**, v.76, n.1, p.272-274. 1998. Disponível em:
<<https://dl.sciencesocieties.org/publications/jas/abstracts/76/1/272>>. Acesso em: 11 dec. 2014. doi: 10.2527/1998.761272x.

SNOWDER, G. D. et al. Bovine respiratory disease in feedlot cattle: Environmental, genetic, and economic factors. **Journal of Animal Science**, v. 84, n. 8, p. 1999, 2006. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.2527/jas.2006-046> >. Acesso em: 11 aug. 2016.

SWEIGER, S. H.; NICHOLS, M. D. Control methods for bovine respiratory disease in stocker cattle. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 26, n. 2, p. 261-71, 2010. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20619183> >. Acesso em: 10 dec. 2015.

THEURER, M. E. et al. A stochastic model to determine the economic value of changing diagnostic test characteristics for identification of cattle for treatment of bovine respiratory disease. **Journal of Animal Science**, v. 93, p. 1398-1410, 2015.
Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26020916> >. Acesso em: 20 jul. 2016.

TRAESEL, C. et al. Nucleotide sequencing and phylogenetic analysis of the 3' region of glycoprotein C gene of South American bovine herpesviruses 1 and 5.

Research in veterinary science, v. 94, n. 1, p. 178-185, 2012. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2012.07.032> >. Acesso em: 08 may 2016.

VECHIATO, T. A. F. **Estudo retrospectivo e prospectivo da presença de abscessos hepáticos em bovinos abatidos em um frigorífico paulista**. 2009. 102 (Mestre). Clínica Médica, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo. Disponível em:< http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/10/...16072009.../Thales_Anjos_Faria_Vechiato.pdf> Acesso em: 11 dez. 2014.

VILCEK, S. et al. Development of nested PCR assays for detection of Bovine Respiratory Syncytial Virus in clinical samples. **Journal of clinical microbiology**, v. 32, n. 9, p. 2225-2231, 1994. Disponível em: < <http://jcm.asm.org/content/32/9/2225.full.pdf+html> >. Acesso em: 08 may 2016.

WHITE, B. J.; D. G. RENTER. Bayesian estimation of the performance of using clinical observations and harvest lung lesions for diagnosing bovine respiratory disease in post-weaned beef calves. **Journal of veterinary diagnostic investigation**, v.21, n.4, p.446-453. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19564492>>. Acesso em: 29 July 2016. doi: 10.1177/104063870902100405.

WILSON, B. K. et al. Evaluation of multiple ancillary therapies used in combination with an antimicrobial in newly received high-risk calves treated for bovine respiratory disease. **Journal of Animal Science**, v. 93, n. 7, p. 3661-3674, 2015. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.2527/jas.2015-9023> >.

YOUNG, A. E.; A. R. WOOLUMS. Proceedings of the Bovine Respiratory Disease Symposium 2014: New Approaches to Bovine Respiratory Disease Prevention, Management, and Diagnosis. **Animal Health Research Reviews**, v.15, n.02, p.119. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1017/S1466252314000322>>. Acesso em: 20 July 2016.

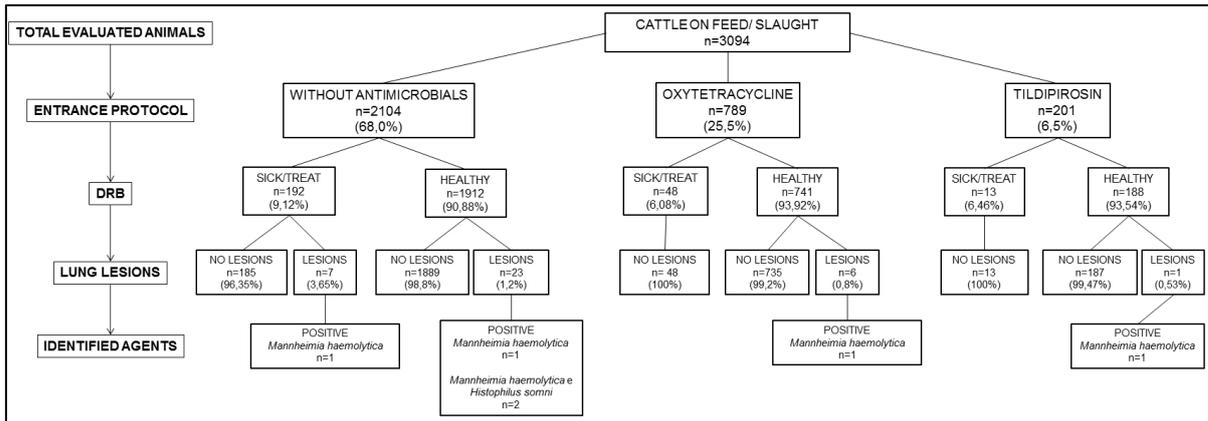


Figura 1. Fluxograma apresentando o número total de animais avaliados, seguido do protocolo metafílico a que foram submetidos ao entrarem no sistema de confinamento. Para cada grupo metafílico (Sem antimicrobiano; Oxitetraciclina; Tildipirosina) está apresentado o número de animais com ou sem DRB (Doentes/Tratados; Saudáveis), seguido da quantidade de lesões encontradas nos pulmões durante a inspeção. Por fim, os agentes identificados por meio da técnica de PCR estão indicados (Positivo) sendo a *M. haemolytica* o agente presente em todas as lesões identificadas.

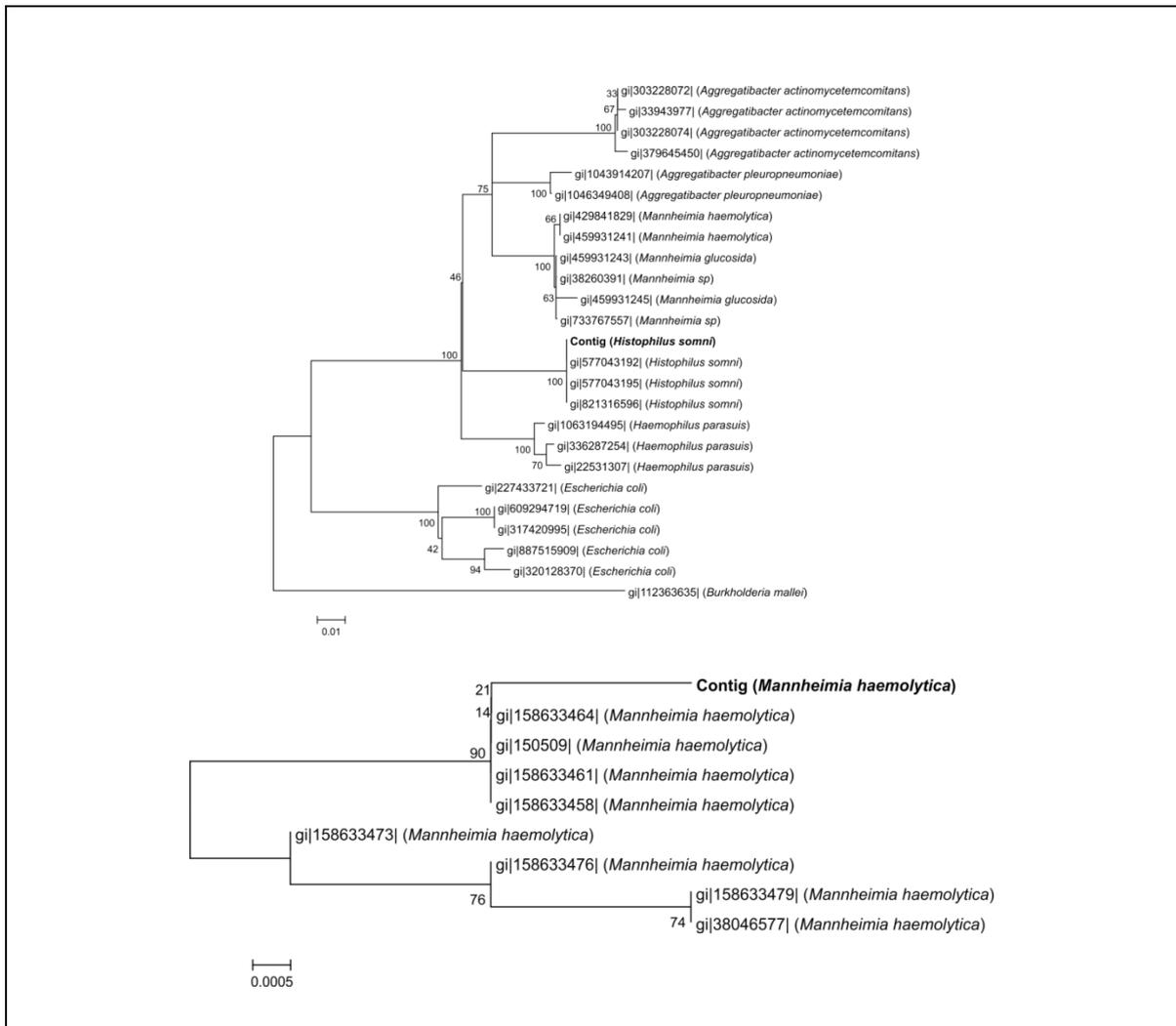


Figura 2. A) A história evolutiva foi inferida a partir do gene 16 s rRNA de *H. somni*, utilizando o método de Neighbor-Joining (Saiton e Nei, 1987). A árvore de consenso de *bootstrap* foi inferida a partir de 2000 repetições (Felsenstein, 1985) e foi desenhada em escala, com comprimentos dos ramos nas mesmas unidades como os das distâncias evolutivas usados para inferir a árvore filogenética. As distâncias evolutivas foram calculadas utilizando o método de Kimura-2 (Kimura, 1980) e estão em unidades do número de substituições de bases por local. A análise envolveu 39 sequências de nucleótidos e houve 377 posições no conjunto de dados final. A sequência deste estudo está apresentada em negrito. B) Árvore filogenética baseada na região entre genes *lktA-artJ* da *M. haemolytica*. Há apenas sequências da mesma espécie, pois ao utilizar a ferramenta Blast, a *M. haemolytica* alinhou com a mesma espécie, ou seja, essa região entre gênicas é específica e conservada para *M. haemolytica*, por isso não houve ortólogos de outras espécies. A análise filogenética de *M. haemolytica* foi realizada conforme descrito na metodologia, sendo esta árvore inferida de 2.000 repetições de acordo com Felsenstein (1985). As distâncias evolutivas foram calculadas usando o método de Kimura-2 parâmetro (Kimura, 1980) e estão em unidades do número de substituições de bases por local, envolvendo uma análise de 9 sequências de nucleotídeos. Houve um total de 382 posições no conjunto de dados final. A sequência derivada deste estudo está apresentada em negrito.

Tabela 1. Distribuição dos agentes infecciosos identificados em cada protocolo metafilático por PCR.

Agente infeccioso identificado	Sem antimicrobiano	Oxitetraciclina	Tildipirosina	Total
<i>M. haemolytica</i>	13.3% (4/30)	16.7% (1/6)	100% (1/1)	16.2% (6/37)
<i>H. somni</i>	6.7% (2/30)	0	0	5.4% (2/37)
Herpesvírus Bovino-1	0	0	0	0
Vírus Sincicial Respiratório Bovino	0	0	0	0

CAPÍTULO 3 - VACINAÇÃO PRÉVIA À ENTRADA NO CONFINAMENTO REDUZ A MORBIDADE POR DOENÇAS RESPIRATÓRIAS EM BOVINOS DE CORTE

RESUMO – A vacinação contra os agentes da doença respiratória bovina (DRB) é prática comumente implantada em bovinos confinados. Porém, sua realização na chegada dos animais ao local não é recomendável. Dessa forma, a hipótese deste estudo foi de que bovinos com menor peso corporal, confinados na época seca e vacinados na entrada do confinamento apresentam maior risco para DRB. Objetivou-se avaliar o efeito da época do ano, do peso vivo na entrada do confinamento e do protocolo vacinal na morbidade da DRB. Utilizou-se 80.957 animais e a chance de DRB foi calculada para os fatores época do ano (seca ou chuvosa), peso vivo na entrada do confinamento (menor que 300 Kg, de 300 a 350 Kg, ou acima de 350 Kg) e o protocolo de vacinação (duas doses antes ou uma única dose no dia da entrada). Os bovinos permaneceram em média 110,78 dias confinados, e a morbidade geral foi de 10,44% (8.453/ 80.957), sendo que a morbidade por DRB representou 8,56% (6.930/80.957). Não houve diferença na morbidade por DRB entre as épocas seca e chuvosa, tampouco em relação ao peso ($P>0,05$). No entanto, aqueles animais previamente vacinados apresentaram menor risco para DRB (4,14% - 730/17.600) do que os animais vacinados ao entrarem no confinamento (9,76% - 6.200/63.357) ($P<0,05$). Dessa forma, os animais vacinados na entrada tiveram 2,5 vezes mais chance de terem DRB. Conclui-se que animais com vacinação e reforço vacinal prévios à entrada no confinamento tem 2,5 vezes menor risco de desenvolver DRB. Além disso, apesar de considerados fatores de risco importantes, a época do ano e o peso de entrada dos animais no confinamento não interferiram na ocorrência das DRB neste estudo.

Palavras-Chave: estresse, fatores de risco, profilaxia

INTRODUÇÃO

Bovinos alocados em grandes confinamentos são submetidos a inúmeros desafios, como mudanças climáticas e ambientais, além da exposição a diversos patógenos. Antes mesmo do estabelecimento dos animais no confinamento, alguns fatores estressantes, como o transporte por longas distâncias e o próprio embarque, predispõem a infecções do sistema respiratório (RICE; CARRASCO-MEDINA, 2007). O complexo da doença respiratória bovina (DRB) têm origem multifatorial, com interação de agentes estressantes, hospedeiros mais susceptíveis e agentes viriais e bacterianos patogênicos ao trato respiratório (DUFF; GALYEAN, 2007; EDWARDS, 2010; DEDONDER; APLEY, 2015).

Alguns agentes têm sido identificados como responsáveis pela doença clínica nos rebanhos brasileiros, como *Histophilus somni* (HEADLEY et al., 2014, 2017; MAGALHÃES et al., 2017), *Mannheimia haemolytica* (BAPTISTA et al., 2017; MAGALHÃES et al., 2017), *Pasteurella multocida* (BAPTISTA et al., 2017), além do vírus sincicial respiratório bovino (BRSV) (HEADLEY et al., 2017). No Brasil, a morbidade em grandes confinamentos devido à DRB tem alcançado índices de 6,13%, enquanto que a mortalidade pela doença representa 0,21% (BAPTISTA et al., 2017).

Em estudos realizados no noroeste do estado de Minas Gerais, sudeste do Brasil, tem se identificado uma maior prevalência das DRB em bovinos confinados no período de seca (BAPTISTA et al., 2017), em que as amplitudes térmicas são maiores, a umidade é baixa e partículas de poeira ficam retidas no ar o que levam a maior ocorrência da doença (MACVEAN et al., 1986; TAYLOR et al., 2010; FULTON, 2013). Tais fatores tornam o ambiente mais desafiador, sobretudo aos animais alocados recentemente no sistema. Adicionado a isso, animais com menor peso corporal, ou com peso corporal menor que 250 Kg tem maior chance de desenvolver DRB do que aqueles com peso acima de 318 Kg (TAYLOR et al., 2010).

Como método preventivo para a DRB, institui-se a profilaxia, pois quando os animais são vacinados aumenta-se os títulos de anticorpos, desta forma reduzindo a ocorrência de doenças clínicas e melhorando o desempenho produtivo no confinamento (FULTON, 2013). A vacinação é prática comum nos animais destinados à terminação em confinamento (GORDEN; PLUMMER, 2010; POTTER, 2015), no entanto, esta vacinação tem sido realizada na chegada dos animais a este local.

A vacinação realizada no momento em que os animais chegam ao confinamento não é recomendável, pois sabe-se que os níveis de cortisol elevados decorrentes do estresse pelo manejo e transporte diminuem os títulos de anticorpos de animais vacinados e também interfere na resposta das citocinas pró-inflamatórias (CARROLL et al., 2015; OLIPHINT 2006), comprometendo a capacidade de defesa imune adaptativa desses animais.

Além disso, observou-se que a maior ocorrência da DRB nos grandes confinamentos americanos ocorre nos primeiros dias após a entrada (RIBBLE et al., 1995a, 1995b; EDWARDS, 1996; GAGEA et al., 2006), semelhante ao observado nos animais anelrados confinados no Brasil, onde 69,3% dos animais apresentam a doença clínica nos primeiros quinze dias de confinamento e 95,8% do total de animais doentes por DRB são identificados ainda no primeiro mês (BAPTISTA et al., 2017). Com isso, é de grande importância a implementação de métodos de imunização ativa, apesar de não desencadearem uma resposta imune imediata, a resposta de longa duração pode ser reestimulada e reforçada (TIZARD, 2014).

A hipótese deste experimento foi de que bovinos com menor peso corporal, confinados na época seca e com protocolo vacinal apenas na entrada do confinamento apresentam maior risco para DRB. Portanto, objetivou-se neste estudo avaliar o efeito da época do ano, do peso vivo na entrada do confinamento e o protocolo de vacinação na morbidade da doença respiratória bovina (DRB) em um confinamento comercial localizado na região noroeste do estado de Minas Gerais, sudeste do Brasil.

METODOLOGIA

Local de estudo e animais

Foram avaliados todos os bovinos de corte confinados no período de janeiro a dezembro de 2015, em uma propriedade comercial localizada no município de Guarda Mor, noroeste do estado de Minas Gerais, sudeste do Brasil. Os critérios de inclusão

foram bovinos machos, não castrados, de raças diversas, idade média de 18 a 24 meses, e sem sinais clínicos de DRB.

Avaliação dos fatores de risco para DRB

Para avaliação da chance de apresentar DRB foram consideradas as seguintes variáveis independentes: a) época do ano de entrada no confinamento, *época seca* (março a setembro) ou *chuvosa* (setembro a março); b) peso vivo de entrada, onde os animais foram divididos em *peso menor que 300 Kg*, *entre 300 e 350 Kg* ou *acima de 350 Kg*; c) protocolo vacinal, *Protocolo 1* que consistia nos bovinos de corte que receberam duas doses, a primeira aos 60 dias antes de entrarem no confinamento (D -60) e outra 30 dias após a primeira e (D -30), de vacina contra os vírus vivos alterados quimicamente herpesvírus bovino tipo 1 (BoHV-1) e vírus da parainfluenza bovina tipo 3 (BPIV-3), vírus inativado da diarreia viral bovina (BVDV), e vírus vivo modificado sincicial respiratório bovino (BRSV), (CATTLEMASTER 4[®], Zoetis) e *Protocolo 2*, bovinos de corte que receberam dose única de vacina, no dia em que entraram no confinamento (D 0), contra os vírus vivos alterados quimicamente herpesvírus bovino tipo 1 (BoHV-1) e vírus da parainfluenza bovina tipo 3 (BPIV-3), vírus inativado da diarreia viral bovina (BVDV), e vírus vivo modificado sincicial respiratório bovino (BRSV), (CATTLEMASTER 4[®], Zoetis) na entrada do confinamento (Dia 0).

Acompanhamento e manejo dos animais

Na entrada do confinamento (Dia 0), todos os bovinos foram identificados, pesados e destinados ao descanso por três dias em piquetes com pastagem de Mombaça (*Panicum maximum*), com sal mineral e água *ad libitum*. Os animais receberam vacina contra *Clostridium chauvoei*, *C. novyi*, *C. perfringens* tipo C e D e *C. Septicum* (COVEXIN 9[®], MSD Saúde Animal; LINOVAC[®], Merial) e controle de verminoses por meio da administração tópica de eprinomectina (EPRINEX[®] POUR-ON, Merial).

Os bovinos permaneceram confinados em piquetes não cobertos de 1.591 m², sendo alojados 140 animais em cada piquete, cuja área de cocho possuía 43 m, o piso de cascalho batido, pé de cocho concretado com 2 m² de comprimento, bebedouro com capacidade de 500 litros de água com boia de enchimento automático, cerca de eucalipto com cinco fios de arame liso sendo um eletrificado, três aspersores de água por piquete irrigando duas vezes ao dia por 20 minutos. A alimentação foi composta por silagem de milho, milho floculado, farelo de soja, melação de soja, núcleo mineral, Promil® (Cargill Brasil Nutrição Animal, SP, Brasil) e água à vontade.

O manejo nutricional foi dividido em duas fases, adaptação e terminação. Foram 21 dias na dieta de adaptação com 42% de volumoso e 58% de concentrado e, o período restante na dieta de terminação com 12,5% de volumoso e 87,5% de concentrado na matéria seca, dividido em três tratos diários.

Os animais foram monitorados duas vezes ao dia pela equipe de ronda sanitária, composta pelo médico veterinário responsável e pela equipe treinada. Os animais foram avaliados todos os dias em que se mantiveram confinados, duas vezes ao dia e por tempo suficiente para que a inspeção de todos os animais fosse possível e, aqueles identificados com sintomatologia clínica de DRB por meio da avaliação de escores visuais baseado no *Depression, anorexia, respiratory and temperature system (DART system)* (Zoetis, Florham Park, NJ), modificado por Wilson et al. (2015), em uma escala de escores de 0 a 3, onde o escore 2 já configura a necessidade de tratamento (PANCIERA; CONFER, 2010), foram imediatamente separados para uma baia especial e examinados pelo médico veterinário. Aqueles, após o exame do médico veterinário que foram diagnosticados com DRB foram devidamente medicados com florfenicol na dose de 40 mg/Kg PV e flunixin meglumine na dose de 2,2 mg/Kg PV, por via subcutânea, dose única (RESFLOR® GOLD, MSD Saúde Animal).

Estatística

Os dados relativos ao diagnóstico clínico, tratamento e morbidade foram inseridos e atualizados diariamente em planilha do Microsoft Excel. Os índices de morbidade estão apresentados em porcentagem. Utilizou-se o modelo de regressão logística binária, por meio do software estatístico SPSS, e selecionado como variável

dependente (binária) os resultados de morbidade (negativo e positivo) como variável de saída e, como covariáveis as variáveis predictoras: Protocolo vacinal: 0 – Protocolo 1, 1 – Protocolo 2; Época de entrada: 0 – chuvosa (22/9-20/03), 1 – seca (20/03-22/09); Peso de entrada: 0 - <300 Kg, 1 – 300-350, 2 - >350. A estatística de aderência de *Hosmer-Lemeshow* foi realizada para avaliação do modelo e comparação das frequências observadas e esperadas. O nível de significância para todos os testes foi de $P < 0,05$.

RESULTADOS

O estudo incluiu 80.957 bovinos que tiveram peso médio de entrada de 337 Kg ($\pm 60,77$), permaneceram em média 110,78 dias ($\pm 22,85$) confinados e durante este período, registraram-se na estação meteorológica local as médias de temperaturas mínimas e máximas diárias de 16 °C ($\pm 3,15$) e 36 °C ($\pm 5,46$), respectivamente, e o índice pluviométrico médio de 0,91 mm ($\pm 4,97$), na época seca e, 20 °C ($\pm 2,62$), 39 °C ($\pm 4,7$) e 5,43 mm ($\pm 16,54$) na época chuvosa.

A morbidade geral no estudo foi de 8,77% (7.106/80.957). Dentro dos índices de morbidade geral, além da DRB (8,56% - 6.930/80.957), incluíram-se as afecções traumáticas (0,016% - 13/80.957) e podais (0,16% - 136/80.957), bem como aquelas que acometeram o trato gastrointestinal (0,007% - 6/80.957), que tiveram alguma lesão em pele e anexos (0,018% - 15/80.957) ou foram diagnosticados com sinais clínicos neurológicos (0,007% - 6/80.957).

Os bovinos alocados na época seca tiveram morbidade por DRB de 8,73% (4.525/51.808), e aqueles cuja entrada foi na época chuvosa, a morbidade foi de 8,25% (2.405/29.149) ($P > 0,05$). Ao segregar os bovinos por peso vivo em grupos menores que 300 Kg, entre 300 e 350 Kg e maiores que 350 Kg, estes apresentaram morbidade por DRB de 7,0% (1.733/24.723), 8,67% (2.212/25.516) e 9,71% (2.985/30.718), respectivamente ($P > 0,05$).

Dos 80.957 animais acompanhados, observou-se que aqueles que receberam a vacinação prévia (Protocolo 1) apresentaram menor risco para DRB (4,14% - 730/17.600) do que os animais vacinados ao entrarem no confinamento (Protocolo 2) (9,76% - 6.200/63.357), como pode ser visualizado na Figura 1.

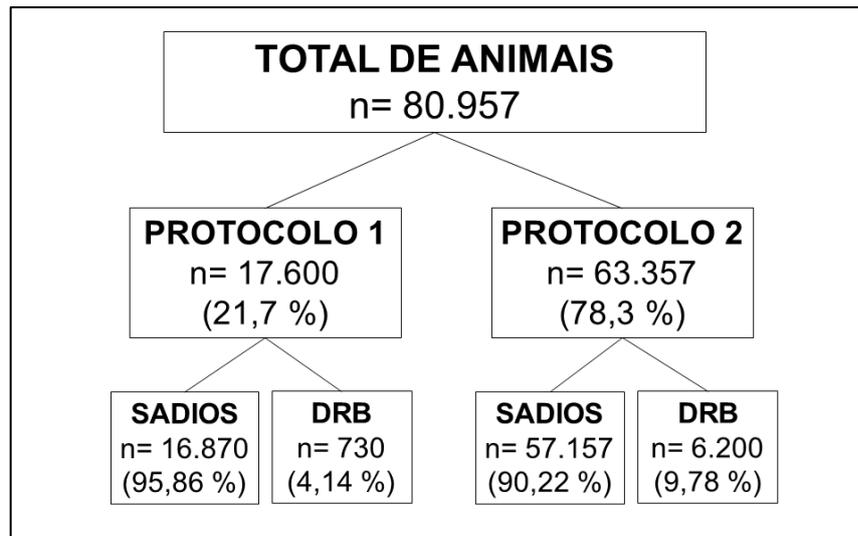


Figura 1. Fluxograma ilustrando o número total de animais avaliados, seguido do grupo (protocolo) no qual os animais foram alocados, apresentando para cada grupo o total de animais que ficaram doentes (DRB) ou não (sadios) em relação às DRB. No *Protocolo 1* foram incluídos aqueles animais que receberam duas doses das vacinas contra os agentes das DRB (BoHV-1, BVDV, BRSV, BPIV-3) antes de entrarem no confinamento, e no *Protocolo 2* aqueles que receberam apenas uma dose da mesma ao entrarem no confinamento.

Quanto ao risco de DRB (Tabela 1), neste estudo, os animais que receberam dose única da vacina contra alguns agentes virais da DRB ao chegarem no confinamento tiveram 2,5 vezes mais chance de apresentarem a doença ($P < 0,05$) do que os animais que receberam a vacinação prévia à entrada no confinamento.

Tabela 1. Fatores de risco associados à doença respiratória bovina (DRB) em bovinos de corte confinados no município de Guarda Mor, Minas Gerais, Brasil.

Fatores de risco	Coeficiente	P-valor	Exp (B) Odds	
			ratio	95% I.C
Constante	-3,1238			
Protocolo vacinal (1)	0,916	0,000	2,500	(2,296 – 2,721)
Época de entrada (1)	-0,006	0,820	0,994	(0,943 – 1,047)
Peso de entrada		0,834		
Peso de entrada (1)	-0,007	0,842	0,993	(0,929 – 1,062)
Peso de entrada (2)	-0,018	0,548	0,982	(0,927 – 1,041)

*Exp (B)- Odds ratio ajustada, sendo que o Exp (B) > 1, ele indica que à medida que o predictor aumenta, aumentam as chances de uma saída ocorrer, já um valor menor que 1, indica que à medida que o predictor aumenta, as chances de uma saída ocorrer diminuem. Protocolo vacinal: 0 – Protocolo 1, 1 – Protocolo 2; Época de entrada: 0 – chuvosa (22/9-20/03), 1 – seca (20/03-22/09); Peso de entrada: 0 - <300 Kg, 1 – 300-350, 2 - >350.

DISCUSSÃO

Dentre as afecções que ocorreram nos animais no período de confinamento, a DRB foi a mais prevalente (8,56% - 6.930/80.957), a partir de uma morbidade geral de 8,77% (7.106/80.957), valores superiores aos encontrados em estudos anteriores (BAPTISTA et al., 2017), em que a DRB apresentou morbidade de 6,13% enquanto a morbidade geral foi de 7,05%.

Apesar de se apresentarem como fatores de risco, o peso vivo e a época de entrada dos animais, não interferiram na morbidade neste estudo. Estes fatores de risco têm sido alvo de pesquisa para uma maior compreensão da DRB no Brasil, já que até o momento, poucos estudos brasileiros têm se preocupado com essas doenças em bovinos confinados (BRASIL et al., 2013; HEADLEY et al., 2017; BAPTISTA et al., 2017; MAGALHÃES et al., 2017). A maioria dos trabalhos de origem norte-americana relatam o baixo peso vivo dos animais como um fator predisponente importante para a DRB no momento em que estes são destinados ao confinamento (APLEY, 2006; BABCOCK et al., 2013).

No entanto, o rebanho de terminação nesses países é composto por animais muito jovens, bezerros recém desmamados, em que o peso muitas vezes é consequência de outros fatores, nutricionais e relativos a transferência de imunidade passiva por meio de colostro, o que compromete o desempenho e a sanidade destes ao serem desafiados no confinamento (CASWELL, 2014), não sendo essa a realidade dos rebanhos brasileiros.

Novamente, ao comparar com os dados disponíveis na literatura, verifica-se que em relação à época do ano, em países em que as estações são bem estabelecidas no que diz respeito à temperatura e umidade do ar, há maior ocorrência da DRB no período de outono e inverno (SNOWDER et al., 2006; MILES, 2009). Ao extrapolar para o Brasil, país de clima tropical, a DRB tem maior frequência na época seca, que compreende o período entre os meses de abril e setembro, em que as amplitudes térmicas são maiores e a umidade do ar é menor, permitindo maior retenção de partículas de poeira no ar, fatores importantes predisponentes a DRB (MACVEAN et al., 1986; FULTON, 2013). No entanto, diferente de estudos anteriores (BAPTISTA et al., 2017; MAGALHÃES et al., 2017) realizados neste mesmo

confinamento comercial, onde os níveis de poeira eram uma preocupação importante, aspersores de água foram instalados e utilizados durante todo o período com menores índices pluviométricos, promovendo maior umidade e menor retenção de partículas de poeira no ar, além de reduzir a temperatura relativa e, conseqüentemente, a amplitude térmica diária, outro fator de risco considerado.

Este estudo reforça a importância e o efeito positivo da vacinação contra os principais agentes da DRB anterior a entrada dos animais no confinamento, já que animais previamente vacinados apresentaram 2,5 vezes menos chance de terem DRB do que aqueles que receberam a vacinação ao entrarem no confinamento. Menor risco para DRB em animais vacinados também foi encontrado por Hay et al. (2016) em um estudo com bezerros terminados em confinamento na Austrália. No trabalho desses autores, as condições desafiadoras no momento anterior ao confinamento também foram consideradas nas avaliações e os animais apresentaram maiores chances de DRB quando manejados para o confinamento, salientando a importância de estarem previamente vacinados.

A vacina utilizada neste estudo é composta pelos principais agentes virais da DRB, ou seja, com amostras virais vivas alteradas quimicamente de BoHV-1 e BPIV-3, viva modificada de BRSV e vírus inativado de BVDV. Apesar disso, vacinas que contêm cepas inativadas requerem um reforço vacinal para que consigam levar a uma resposta secundária e de longa duração do sistema imune, (NEWCOMER; CHAMORRO; WALZ, 2017), no entanto, devido à possibilidade de contaminação na produção de vacinas vivas modificadas de BVDV e aumento na transmissão do vírus, as vacinas inativadas são mais seguras (LINDBERG; HOUE, 2005). As vacinas vivas modificadas apresentam boa imunização por estimularem uma resposta primária e também a secundária (BROCK et al., 2007), com a exceção do BRSV que tem a particularidade de multiplicação intracitoplasmática na célula do hospedeiro (ELLIS, 2009), dificultando a resposta.

No entanto, sabe-se da importância dos agentes bacterianos na etiologia das DRB já identificados no Brasil em animais doentes, que morreram ou apresentaram a doença subclínica (HEADLEY et al., 2014, 2017; BAPTISTA et al., 2017; MAGALHÃES et al., 2017), e que não são contemplados nas vacinas disponíveis no mercado brasileiro. Apesar de não ter sido realizada a identificação dos agentes neste

estudo, há possibilidade de o agente etiológico não estar incluído na vacina utilizada, por ser bacteriano. Dessa forma, neste estudo, aqueles animais previamente vacinados podem não ter tido uma infecção viral, que levaria a uma imunossupressão (PANCIERA; CONFER, 2010) e consequente infecção secundária pelos agentes bacterianos das DRB.

CONCLUSÕES

Animais com vacinação e reforço vacinal prévios à entrada no confinamento tem 2,5 vezes menor risco de desenvolver doença respiratória. Além disso, apesar de considerados fatores de risco importantes, a época seca e o baixo peso corporal na entrada dos animais no confinamento não interferiram na ocorrência das DRB.

REFERÊNCIAS

APLEY, M. Bovine Respiratory Disease: Pathogenesis, Clinical Signs, and Treatment in Lightweight Calves. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 22, n. 2, p. 399–411, 2006.

BABCOCK, A H. *et al.* Predicting cumulative risk of bovine respiratory disease complex (BRDC) using feedlot arrival data and daily morbidity and mortality counts. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 77, n. 1, p. 33–44 , 2013.

BAPTISTA, A L *et al.* Bovine respiratory disease complex associated mortality and morbidity rates in feedlot cattle from southeastern Brazil. **Journal of Infection in Developing Countries**, v. 11, n. 10, p. 791–799 , 2017.

BRASIL, N D A *et al.* Respiratory diseases in calves in southern Rio Grande do Sul: study of 33 outbreaks. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, p. 745–751, 2013.

BROCK, K V *et al.* Onset of protection from experimental infection with type 2 bovine viral diarrhea virus following vaccination with a modified-live vaccine. **Veterinary therapeutics**, v. 8, n. 1, p. 88 , 2007.

CARROLL, J A *et al.* Sexually dimorphic innate immunological responses of pre-pubertal Brahman cattle following an intravenous lipopolysaccharide challenge. **Veterinary Immunology and Immunopathology** v. 166, n. 3–4, p. 108–115 , 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.vetimm.2015.06.009>>.

CASWELL, J. L. Failure of Respiratory Defenses in the Pathogenesis of Bacterial Pneumonia of Cattle. **Veterinary Pathology**, v. 51, n. 2, p. 393–409 , 2014.

DEDONDER, K D; APLEY, M D. A literature review of antimicrobial resistance in Pathogens associated with bovine respiratory disease. **Animal Health Research Reviews**, v. 16, n. 2, p. 125–134 , 2015.

- DUFF, G C; GALYEAN, M L. Recent advances in management of highly stressed, newly received feedlot cattle. **Journal of Animal Science**, v. 85, p. 823–840 , 2007.
- EDWARDS, A J. Respiratory diseases of feedlot cattle in the central USA. **Bovine Practices**, v. 30, p. 5–7 , 1996.
- EDWARDS, T. A. Control methods for bovine respiratory disease for feedlot cattle. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 26, n. 2, p. 273–284 , 2010.
- ELLIS, J A. Update on viral pathogenesis in BRD. **Animal health research reviews**, v. 10, n. 2, p. 149–153 , 2009.
- FULTON, R W. Host response to bovine viral diarrhea virus and interactions with infectious agents in the feedlot and breeding herd. **Biologicals**, v. 41, n. 1, p. 31–38 , 2013.
- GAGEA, M I *et al.* Naturally Occurring Mycoplasma Bovis—Associated Pneumonia and Polyarthritis in Feedlot Beef Calves. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 18, n. 1, p. 29–40 , 2006.
- GORDEN, P J; PLUMMER, P. Control, Management, and Prevention of Bovine Respiratory Disease in Dairy Calves and Cows. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 26, n. 2, p. 243–259 , 2010.
- HAY, K. E. *et al.* Associations between exposure to viruses and bovine respiratory disease in Australian feedlot cattle. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 127, p. 121–133 , 2016.
- HEADLEY, S A *et al.* Bovine respiratory disease associated with Histophilus somni and bovine respiratory syncytial virus in a beef cattle feedlot from Southeastern Brazil. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 38, n. 1, p. 283 , 2017.

HEADLEY, S A *et al.* Histophilus somni is a potential threat to beef cattle feedlots from Brazil. **Veterinary Record**, p. 2013–2015 , 2014.

LINDBERG, A; HOUE, H. Characteristics in the epidemiology of bovine viral diarrhea virus (BVDV) of relevance to control. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 72, n. 1, p. 55–73 , 2005.

MACVEAN, D W *et al.* Airborne particle concentration and meteorologic conditions associated with pneumonia incidence in feedlot cattle. **American Journal Veterinary Research**, v. 47, p. 2676–2682 , 1986.

MAGALHÃES, L Q *et al.* Efeito do uso de protocolos metafiláticos segundo o risco de doença respiratória bovina em confinamentos. **Ciência Rural**, v. 47, n. 8, p. 1–6 , 2017.

MILES, D G. Overview of the North American beef cattle industry and the incidence of bovine respiratory disease (BRD). **Animal health research reviews**, v. 10, n. 2, p. 101–103 , 2009.

NEWCOMER, B; CHAMORRO, M; WALZ, P. Vaccination of cattle against bovine viral diarrhea virus. **Veterinary Microbiology**, v. 206, p. 78–83 , 2017.

OLIPHINT, R A. **Evaluation of the inter-relationships of temperament, stress responsiveness and immune function in beef calves**. 2006. 93f. Thesis (Master of Science) - Office of graduate studies, Texas A&M University, Texas, 2006.

PANCIERA, R J; CONFER, A W. Pathogenesis and Pathology of Bovine Pneumonia. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 26, n. 2, p. 191–214 , 2010.

POTTER, T. Bovine respiratory disease. **Livestock**, v. 20, n. 1 , 2015.

RIBBLE, C. S.; MEEK, A. H.; JIM, G. K.; *et al.* The pattern of fatal fibrinous pneumonia (shipping fever) affecting calves in a large feedlot in Alberta (1985-1988). **The Canadian veterinary journal**, v. 36, n. 12, p. 753–757 , 1995.

RIBBLE, C.S.; MEEK, A.H.; SHEWEN, P.E.; *et al.* Effect of transportation on fatal fibrinous pneumonia and shrinkage in calves arriving at a large feedlot. **Journal of the American Veterinary Medical Association** v. 8, n. 3, p. 612–615 , 1995.

RICE, J A; CARRASCO-MEDINA, L. Mannheimia haemolytica and bovine respiratory disease. **Animal Health Research Reviews**, v. 8, n. 2, p. 117–128 , 2007.

SNOWDER, G D *et al.* Bovine respiratory disease in feedlot cattle: Environmental, genetic, and economic factors. **Journal of Animal Science**, v. 84, n. 8, p. 1999 , 2006.

TAYLOR, J D *et al.* The epidemiology of bovine respiratory disease: What is the evidence for predisposing factors? **The Canadian veterinary journal**, v. 51, n. 10, p. 1095–1102, 2010.

TIZARD, I R. Vacinas e sua produção. In: **Imunologia veterinária**. 9. ed. Elsevier: São Paulo-SP, 2014. p. 258–271.

WILSON, B K *et al.* Evaluation of multiple ancillary therapies used in combination with an antimicrobial in newly received high-risk calves treated for bovine respiratory disease. **Journal of Animal Science**, v. 93, n. 7, p. 3661–3674 , 2015.

CAPÍTULO 4 – EFEITO DA PROFILAXIA NO DESEMPENHO DE BOVINOS DE CORTE EM CONFINAMENTO

RESUMO – A doença respiratória dos bovinos (DRB) é multifatorial e após estresse torna-os mais susceptíveis a agentes virais e bacterianos, como *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, vírus sincicial respiratório bovino (BRSV), herpesvirus bovino tipo 1 (BoHV-1), vírus da parainfluenza bovina tipo 3 (BPIV-3) e vírus da diarreia viral bovina (BVDV). Sob a hipótese de que a profilaxia reduz índices sanitários e melhora índices produtivos, objetivou-se avaliar seu efeito na sanidade e produtividade de bovinos confinados na época seca. Pela randomização mascarada, 1.684 bovinos foram divididos: **Grupo Controle** ($n=843$), solução salina de NaCl 0,9%, 0,02 mL/Kg PV, SC; **Grupo Profilaxia** ($n=841$), 2 mL, SC, vacina contra BoHV-1, BVDV tipo 1 e 2, BRSV, BPIV-3, *M. haemolytica* e *P. multocida*. Os bovinos do grupo controle e profilaxia tiveram peso vivo de entrada, respectivamente, de $337,1 \pm 74,69$ Kg (332,0 Kg) e $340,6 \pm 70,13$ Kg (332,0 Kg) ($P=0,1727$). A morbidade geral foi de 12,47% (210/1684) e para DRB de 11,8% (199/1684). A mortalidade geral de 0,47% (8/1684) e 0,12% (2/1684) para DRB. A morbidade geral foi diferente ($P<0,0001$) entre os grupos controle (16,6%-140/843) e profilaxia (8,3% - 70/841), e por DRB foi de 15,9% (134/843) no grupo controle e 7,72% (65/841) no grupo profilaxia ($P<0,0001$). Os animais do grupo controle tiveram maior ganho de peso diário, porém, no grupo profilaxia o rendimento de ganho foi melhor ($P<0,0001$). A vacinação contra BoHV-1, BVDV tipo 1 e 2, BRSV, BPIV-3, *M. haemolytica* e *P. multocida* reduziu a morbidade por DRB em bovinos confinados na época seca, levando a maior rendimento nas carcaças.

Palavras-Chave: doença respiratória dos bovinos, morbidade, profilaxia, rendimento de ganho

INTRODUÇÃO

O manejo de vacinação contra os principais agentes responsáveis pela doença respiratória bovina (DRB) é prática comum realizada na entrada de bovinos de corte em confinamentos da América do Norte (GORDEN; PLUMMER, 2010; POTTER, 2015) e o mesmo ocorre nos confinamentos brasileiros (BAPTISTA et al., 2017). A DRB é responsável por causar uma morbidade de 6,13% e mortalidade de 0,21% em confinamentos brasileiros, sendo estes casos de DRB diagnosticados em sua grande maioria no primeiro mês de confinados. Estima-se que a DRB cause um impacto econômico de 11,85 milhões dólares por ano ao Brasil (BAPTISTA et al., 2017).

Programas de vacinação, bem como um plano completo de biossegurança são estratégias importantes no controle da DRB (NICKELL; WHITE, 2010; SWEIGER; NICHOLS, 2010; FULTON, 2013), pois esta é uma enfermidade considerada multifatorial, de ocorrência após quadros de estresse que tornam os bovinos susceptíveis a agentes virais e bacterianos (DUFF; GALYEAN, 2007; EDWARDS, 2010; DEDONDER; APLEY, 2015).

Este grupo de pesquisa tem identificado agentes como o *Histophilus somni* (HEADLEY et al., 2014, 2017; MAGALHÃES et al., 2017), *Mannheimia haemolytica* (MAGALHÃES et al., 2017), *Pasteurella multocida* (BAPTISTA et al., 2017; MAGALHÃES et al., 2017) e vírus sincicial respiratório bovino (HEADLEY et al., 2017) como responsáveis por causar morbidade e mortalidade por DRB em bovinos confinados. Excetuando estes agentes, os vírus da diarreia viral bovina (BVDV), herpesvírus bovino tipo 1 (BoHV-1) e o vírus da parainfluenza bovina tipo 3 (BPIV-3) também são considerados importantes agentes responsáveis por DRB (HOUE, 1999; LOPEZ, 2007; ELLIS, 2009).

Há diversos fatores de risco que aumentam a prevalência da DRB em bovinos confinados, entre eles o tempo e a distância de transporte ao qual esses animais são submetidos entre a fazenda de origem e o confinamento (RICE; CARRASCO-MEDINA, 2007), os manejos realizados pré e pós-transporte (ACKERMANN; DERSCHIED; ROTH, 2010; GORDEN; PLUMMER, 2010), além da poeira em excesso e de altas amplitude térmicas na época seca (MACVEAN et al., 1986; FULTON, 2013),

momento em que a maioria dos animais na região Sudeste e Centro-oeste são alocados.

Portanto, estratégias vacinais que aumentem a resposta imune dos bovinos contra estes agentes bacterianos e virais, na estação do ano de maior desafio, reduziria o risco de morbidade e mortalidade por DRB. A hipótese deste trabalho foi de que a profilaxia na entrada de bovinos confinados na época seca, com vacinas contendo agentes virais e bacterianos, reduziria a prevalência de DRB e incrementaria os índices produtivos. Objetivou-se avaliar o efeito da profilaxia na morbidade e mortalidade por DRB e nos índices produtivos (peso vivo final, ganho de peso médio diário, ganho de carcaça diário e rendimento de ganho), em bovinos confinados na época seca.

METODOLOGIA

Local, animais e delineamento experimental

Foram acompanhados, no período de agosto de 2015 a fevereiro de 2016, o total de 1.684 bovinos de um confinamento comercial de bovinos de corte, localizado no município de Guarda Mor, noroeste do estado de Minas Gerais, sudeste do Brasil. Durante o período, registrou-se na estação meteorológica local as médias de temperaturas mínimas e máximas diárias de, respectivamente, 11,6°C e 49°C e o índice pluviométrico oscilou entre 2 e 62 mm durante o estudo.

Os critérios de inclusão foram bovinos machos, não-castrados, das raças Nelore e anelorado, idade média de 18 a 24 meses, procedentes de diversas propriedades e sem sinais clínicos aparentes para DRB (WILSON et al., 2015). No primeiro dia, os animais foram identificados, pesados e destinados ao descanso em piquetes de pastagem de Mombaça (*Panicum maximum*), com sal mineral e água *ad libitum*.

Após o período de descanso de três dias, os animais foram conduzidos ao curral de processamento e vacinados contra *Clostridium chauvoei*, *C. novyi*, *C.*

perfringens tipo C e D e *C. Septicum* (COVEXIN 9[®], MSD Saúde Animal, São Paulo, Brasil), na dose total (DT) de 3 mL, por via subcutânea (SC); vacinados contra os *C. botulinum* C e D (LINOVAC[®], Merial, São Paulo, Brasil), na dose de 5 mL DT, SC; controle de ecto e endoparasitas por meio da administração tópica sobre a linha média do dorso de 500 µg/Kg de eprinomectina (EPRINEX[®] POUR-ON, Merial).

Neste momento do processamento, realizou-se a randomização mascarada a partir da avaliação do peso vivo, para a divisão dos lotes nos seguintes tratamentos: a) **Grupo Controle** ($n=843$), bovinos que receberam solução salina de NaCl a 0,9% na dose de 0,02 mL/Kg PV, SC; e, b) **Grupo Profilaxia para DRB** ($n=841$), bovinos que receberam pela via subcutânea 2 mL da vacina Bovilis Vista Once SQ[®] (MSD Saúde Animal), que contém cepas vivas modificadas de herpesvirus bovino tipo 1 (BoHV-1), vírus da diarreia viral bovina (BVDV, tipo 1 e 2), vírus da parainfluenza bovina tipo 3 BPIV-3), vírus sincicial respiratório bovino (BRSV), além de cultivos vivos atenuados de *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida*.

Após os grupos controle e profilaxia para DRB foram alocados separadamente em 12 piquetes intercalados de 1.591 m², com média de 140 animais em cada lote, correspondendo à lotação de 11,36 m² /animal. Os piquetes possuíam piso de cascalho batido, pé de cocho concretado com 2 m² de comprimento, bebedouro com capacidade de 500 litros de água com boia de enchimento automática, cerca de eucalipto com cinco fios de arame liso sendo um eletrificado, três aspersores de água por piquete irrigando duas vezes ao dia por 20 minutos.

A nutrição foi composta por silagem de milho, milho floculado, farelo de soja, melaço de soja, núcleo mineral, Promil[®] (Cargill Brasil Nutrição Animal, SP, Brasil) e água à vontade. O manejo nutricional foi dividido em duas fases, uma de adaptação e outra de terminação, sendo 21 dias de dieta de adaptação com 42% de volumoso e 58% de concentrado e o período restante, de dieta de terminação, com 12,5% de volumoso e 87,5% de concentrado na matéria seca, dividido em três tratos diários.

Monitoramento e coleta de dados

Os animais foram avaliados todos os dias em que se mantiveram confinados, duas vezes ao dia e por tempo suficiente para que a inspeção de todos os animais

fosse possível, aqueles que apresentaram sintomatologia clínica da DRB, foram imediatamente separados para uma baia especial e avaliados pelo médico veterinário. Os animais com sintomatologia clínica de DRB foram identificados por meio da avaliação de escores visuais baseado no *Depression, anorexia, respiratory and temperature system* (DART system) (Zoetis, Florham Park, NJ), modificado por Wilson *et al.* (2015), em uma escala de escores de 0 a 3, onde o escore 2 já configuraria a necessidade de tratamento (PANCIERA; CONFER, 2010). Os animais diagnosticados com DRB, após confirmação do médico veterinário, foram medicados com florfenicol na dose de 40 mg/Kg PV e flunixin meglumine na dose de 2,2 mg/Kg PV, por via subcutânea, dose única (RESFLOR® GOLD, MSD Saúde Animal).

Os dados coletados diariamente foram relacionados à sanidade (morbidade, mortalidade) e, ao final do experimento foram coletados os dados de desempenho: a) peso vivo final ao sair para o abate (Kg); b) ganho de peso médio diário (GPD), Kg/dia, ganho de peso médio por dia confinado; c) ganho de carcaça diário (GCD), Kg ganhos por dia e que foi depositado em carcaça (Kg/dia); e, d) rendimento de ganho, % do peso da carcaça em relação ao peso vivo ao abate. Os critérios de exclusão foram presença de morte ou de alguma desordem de saúde grave, animais que não adaptaram à alimentação ou retirada do animal da baia experimental por um período superior a 24 horas independente do motivo.

Análise estatística

Os dados relativos ao diagnóstico clínico, tratamentos, morbidade, mortalidade e os produtivos foram inseridos e atualizados diariamente em planilhas do Microsoft Excel e utilizados como dados de entrada. Os índices de morbidade estão apresentados em porcentagem. Com o auxílio do programa estatístico Graphpad Prism 6.03 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA) realizou-se a análise descritiva dos dados que foram apresentados em porcentagem, mediana, média e desvio-padrão. Inicialmente os dados quantitativos foram avaliados quanto à sua normalidade por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov e como foram não-paramétricos utilizou-se o teste não-pareado de Mann-Whitney para a comparação das medianas. Para avaliar a frequência entre os grupos quanto à morbidade e mortalidade geral e por DRB

procedeu-se o teste exato de Fisher. O nível de significância para todos os testes foi $P < 0,05$.

RESULTADOS

Após randomização realizada no início do experimento, o total de 1.684 bovinos foram alocados e tratados de acordo com os grupos experimentais propostos (Figura 1), permanecendo 843 e 841 bovinos nos grupos controle e profilaxia para DRB, respectivamente, durante uma média de dias confinados de $114,3 \pm 25,1$ (114,0 dias) e $111,5 \pm 23,6$ (dias). Todos os animais entraram no confinamento entre 13 de agosto e 14 de setembro de 2015. O peso vivo médio de entrada nos grupos controle e profilaxia para DRB foi de, respectivamente, $337,1 \pm 74,7$ Kg (332,0 Kg) e $340,6 \pm 70,1$ Kg (332,0 Kg), compondo grupos experimentais homogêneos ($P = 0,1727$).

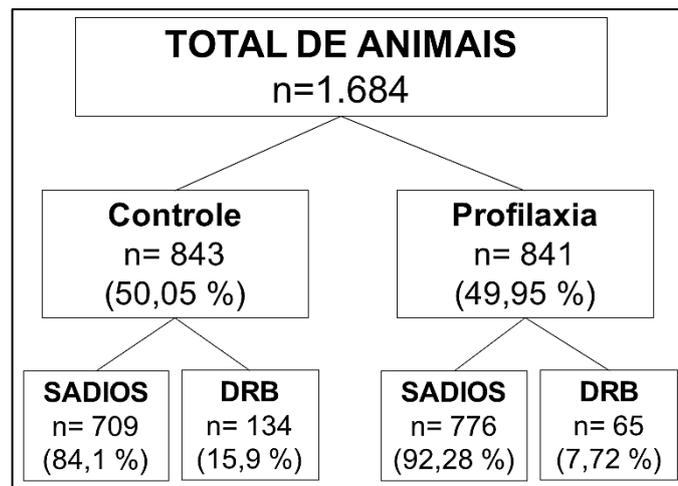


Figura 1. Fluxograma ilustrando o número total de animais avaliados (n=1.684), seguido do grupo no qual os animais foram alocados, apresentando para cada grupo o total de animais que ficaram doentes (DRB) ou não (sadios) em relação às DRB. No Grupo Controle foram incluídos aqueles animais que receberam solução fisiológica 0,9% e no grupo Profilaxia para DRB aqueles que receberam a vacina contra os agentes das DRB (BoHV-1, BVDV-1 e 2, BRSV, BPIV-3, *M. haemolytica* e *P. multocida*) ao chegarem no confinamento, havendo diferença de morbidade entre os grupos ($P < 0,0001$).

Em relação aos índices sanitários, a morbidade geral foi de 12,47% (210/1.684) e a mortalidade geral de 0,47% (8/1.684), incluindo animais que apresentaram DRB,

afecções traumáticas e podais ou gastrointestinais. Em relação à DRB, a morbidade foi de 11,8% (199/1.684) e mortalidade de 0,12% (2/1.684).

Houve diferença na morbidade geral entre os grupos controle e profilaxia para DRB, respectivamente, de 16,6% (140/843) e 8,3% (70/841) ($P < 0,0001$), porém não houve diferença na mortalidade geral por grupo de 0,47% (4/843) e 0,47% (4/841) ($P = 1,000$). O mesmo ocorreu ao se avaliar somente a morbidade por DRB (Figura 1), a qual foi de 15,9% (134/843) no grupo controle e 7,72% (65/841) no grupo profilaxia ($P < 0,0001$) e, a mortalidade nesses grupos foi de 0,24 % (2/843) e 0% (0/841) ($P = 0,1997$), respectivamente, devido à DRB.

Os dados produtivos estão apresentados na Tabela 1, onde observa-se maior ganho de peso diário ($P = 0,0006$) nos animais do grupo controle, maior rendimento de ganho nos animais do grupo profilaxia ($P < 0,0001$) e não houve diferença entre os grupos em relação ao ganho de carcaça diário ($P = 0,1961$).

Tabela 1. Variáveis produtivas avaliadas entre os grupos experimentais.

Variáveis Produtivas	Grupos experimentais		P-valor
	Controle	Profilaxia	
GPD	1,52 ± 0,33 (1,50)	1,46 ± 0,36 (1,46)	0,0006
GCD	1,04 ± 0,25 (1,03)	1,02 ± 0,23 (1,01)	0,1961
Rendimento de ganho	69,5 ± 15,27 (63,5)	72,0 ± 16,4 (69,2)	< 0,0001

NOTA: Os resultados estão apresentados em média ± desvio padrão e entre parênteses estão os valores da mediana. GPD, ganho de peso diário (Kg/ dia); GDC, ganho de carcaça diário (Kg/dia); Rendimento de ganho (% peso de carcaça sobre o peso vivo ao abate).

DISCUSSÃO

Este estudo reforçou a importância da DRB nos confinamentos brasileiros, com uma prevalência de 11,8% e que representou 94,8% (199/210) dos animais doentes. Estes resultados corroboram com dados americanos (GAGEA et al., 2006; BABCOCK et al., 2013) e brasileiros (BAPTISTA et al., 2017). A vacinação para DRB mostrou-se uma ferramenta eficiente na redução da DRB e, conseqüentemente da morbidade geral.

Pode-se verificar que a vacinação testada para DRB reduziu em 48,6% a ocorrência da doença, sendo de 15,9% nos animais não vacinados e de 7,7% nos vacinados. A resposta à vacinação demonstrou a importância dos agentes virais e bacterianos como responsáveis da DRB em confinamentos e o seu efeito positivo na prevenção e redução da morbidade.

Além disso, no grupo profilaxia, a morbidade por DRB (7,72%) também foi menor que em estudos anteriores, em que a taxa foi de 8,2%, em estudo que envolveu a metafilaxia como outra ferramenta de controle das DRB (MAGALHÃES et al., 2017). Em relação às taxas relatadas nos Estados Unidos, os valores aqui encontrados foram próximos aos descritos por Schneider; Corrêa e Butler (2013), de 8,17%, e inferiores aos encontrados por Fulton *et al.* (2009) e Faber *et al.* (1999), respectivamente de 14,7% e 20,6%. Dessa forma, melhores índices podem ser encontrados com o uso de profilaxia, permitindo a redução de uso de antibióticos, já que esta é a atual e maior preocupação em saúde pública, tendo em vista o número crescente de resistência dos micro-organismos aos antimicrobianos disponíveis (THOMSON et al., 2004).

Diferente de outras vacinas contra agentes das DRB, esta utilizada no experimento contém antígenos bacterianos na forma de cultivos vivos atenuados de *M. haemolytica* e *P. multocida*, agentes importantes já identificados na etiologia da DRB em rebanhos brasileiros (BAPTISTA et al., 2017; MAGALHÃES et al., 2017), sendo eficiente no controle da DRB neste estudo. Além disso, vacinas com cepas virais vivas modificadas levam a uma rápida e melhor resposta imunológica (BROCK et al., 2007; JONES; CHOWDHURY, 2010; WOOLUMS et al., 2013).

No entanto, a administração de vacinas contra DRB na entrada do confinamento não é a melhor opção, já que esse período de mudanças de ambiente, transporte e manejo intensos fazem com os animais tenham seus mecanismos de defesa comprometidos devido ao estresse (ACKERMANN; DERSCHEID; ROTH, 2010; GORDEN; PLUMMER, 2010). Com isso, a resposta à vacinação poderia ter sido mais eficiente, já que a ocorrência das doenças respiratórias se concentra no primeiro mês de confinamento (BAPTISTA et al., 2017).

Além disso, há outros agentes envolvidos na etiologia das DRB, como o *H. somni* (HEADLEY et al., 2014, 2017; MAGALHÃES et al., 2017), que não estava incluído na vacina utilizada, havendo possibilidade deste agente ter sido responsável pela morbidade também no grupo profilaxia. No entanto, neste estudo, não se procedeu a identificação dos agentes, sendo também necessárias maiores pesquisas a respeito dos agentes etiológicos das DRB para que melhores estratégias de controle e profilaxia possam ser estabelecidas.

Em relação às variáveis produtivas, não foram observadas diferenças no ganho de carcaça diário e o ganho de peso diário foi maior no grupo controle. No entanto, os animais do grupo profilaxia para DRB tiveram um rendimento de ganho maior, levando à melhor deposição do peso ganho nos tecidos correspondentes à carcaça, tendo assim melhor rendimento ao final em relação aos que não receberam a vacina. O desempenho dos bovinos do grupo profilaxia para DRB em relação ao rendimento de ganho pode ter sido devido ao menor número de animais doentes neste grupo experimental. Pois mesmo que estes se recuperem, eles não terão o mesmo desempenho ao serem comparados a animais saudáveis (FULTON et al., 2009; LARSON, 2015).

CONCLUSÕES

A vacinação contra herpesvírus bovino tipo 1 (BoHV-1), vírus da diarreia viral bovina (BVDV tipo 1 e 2), vírus sincicial respiratório bovino (BRSV), vírus da parainfluenza bovina tipo 3 (BPIV-3), *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida* é eficiente em reduzir a morbidade por DRB e interfere positivamente no rendimento de ganho em bovinos confinados.

REFERÊNCIAS

ACKERMANN, M R; DERSCHEID, R; ROTH, J A. Innate Immunology of Bovine Respiratory Disease. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 26, n. 2, p. 215–228 , 2010.

BABCOCK, Abram H. *et al.* Predicting cumulative risk of bovine respiratory disease complex (BRDC) using feedlot arrival data and daily morbidity and mortality counts. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 77, n. 1, p. 33–44 , 2013.

BAPTISTA, A L *et al.* Bovine respiratory disease complex associated mortality and morbidity rates in feedlot cattle from southeastern Brazil. **Journal of Infection in Developing Countries**, v. 11, n. 10, p. 791–799 , 2017.

BROCK, K V *et al.* Onset of protection from experimental infection with type 2 bovine viral diarrhea virus following vaccination with a modified-live vaccine. **Veterinary therapeutics**, v. 8, n. 1, p. 88 , 2007.

DEDONDER, K D; APLEY, M D. A literature review of antimicrobial resistance in Pathogens associated with bovine respiratory disease. **Animal Health Research Reviews**, v. 16, n. 2, p. 125–134 , 2015.

DUFF, G C; GALYEAN, M L. BOARD-INVITED REVIEW: Recent advances in management of highly stressed, newly received feedlot cattle. **Journal of Animal Science**, v. 85, p. 823–840 , 2007.

EDWARDS, T. A. Control methods for bovine respiratory disease for feedlot cattle. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 26, n. 2, p. 273–284 , 2010.

ELLIS, John A. Update on viral pathogenesis in BRD. **Animal health research reviews**, v. 10, n. 2, p. 149–153 , 2009.

FABER, R *et al.* The Costs and Predictive Factors of Bovine Respiratory Disease in Standardized Steer Tests. **Beef Research Report**, n. 24 , 1999.

FULTON, R W. Host response to bovine viral diarrhea virus and interactions with infectious agents in the feedlot and breeding herd. **Biologicals**, v. 41, n. 1, p. 31–38 , 2013.

FULTON, R W *et al.* Lung pathology and infectious agents in fatal feedlot pneumonias and relationship with mortality, disease onset, and treatments. **Journal**

of **veterinary diagnostic investigation**, v. 21, n. 4, p. 464–477 , 2009.

GAGEA, M I *et al.* Naturally Occurring Mycoplasma Bovis—Associated Pneumonia and Polyarthritis in Feedlot Beef Calves. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 18, n. 1, p. 29–40 , 2006.

GORDEN, P J; PLUMMER, P. Control, Management, and Prevention of Bovine Respiratory Disease in Dairy Calves and Cows. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 26, n. 2, p. 243–259 , 2010.

HEADLEY, S A *et al.* Bovine respiratory disease associated with Histophilus somni and bovine respiratory syncytial virus in a beef cattle feedlot from Southeastern Brazil. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 38, n. 1, p. 283 , 2017.

HEADLEY, S A *et al.* Histophilus somni is a potential threat to beef cattle feedlots from Brazil. **Veterinary Record**, p. 2013–2015 , 2014.

HOUE, H. Epidemiological features and economical importance of bovine virus diarrhoea virus (BVDV) infections. **Veterinary Microbiology**, v. 64, p. 89–107, 1999.

JONES, Clinton; CHOWDHURY, Shafiqul. Bovine herpesvirus type 1 (BHV-1) is an important cofactor in the bovine respiratory disease complex. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice** v. 26, n. 2, p. 303–321 , 2010.

LOPEZ, A. Respiratory system. In: MCGAVIN MD; ZACHARI JF (Orgs.). **Pathologicbasis of veterinary disease**. St. Louis (MO): Mosby, 2007. p. 463.

MACVEAN, D W *et al.* Airborne particle concentration and meteorologic conditions associated with pneumonia incidence in feedlot cattle. **American Journal Veterinary Research** v. 47, p. 2676–2682 , 1986.

MAGALHÃES, L Q *et al.* Efeito do uso de protocolos metafiláticos segundo o risco de doença respiratória bovina em confinamentos. **Ciência Rural**, v. 47, n. 8, p. 1–6, 2017.

NICKELL, Jason S.; WHITE, Brad J. Metaphylactic antimicrobial therapy for bovine respiratory disease in stocker and feedlot cattle. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 26, n. 2, p. 285–301 , 2010.

PANCIERA, R J; CONFER, A W. Pathogenesis and Pathology of Bovine Pneumonia. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 26, n. 2, p. 191–214 , 2010.

POTTER, T. Bovine respiratory disease. **Livestock**, v. 20, n. 1 , 2015.

RICE, J A; CARRASCO-MEDINA, L. Mannheimia haemolytica and bovine respiratory disease. **Animal Health Research Reviews**, v. 8, n. 2, p. 117–128 , 2007.

SCHNEIDER, A.; CORRÊA, M. N.; BUTLER, W. R. Short communication: Acute phase proteins in Holstein cows diagnosed with uterine infection. **Research in Veterinary Science**, v. 95, n. 1, p. 269–271 , 2013.

SWEIGER, Shaun H.; NICHOLS, Michael D. Control methods for bovine respiratory disease in stocker cattle. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 26, n. 2, p. 261–271 , 2010.

THOMSON, Christopher J *et al.* Antibacterial research and development in the 21st Century – an industry perspective of the challenges. **Current Opinion in Microbiology**, v. 7, n. 5, p. 445–450 , 2004.

WILSON, B K *et al.* Evaluation of multiple ancillary therapies used in combination with an antimicrobial in newly received high-risk calves treated for bovine respiratory disease. **Journal of Animal Science** v. 93, n. 7, p. 3661–3674 , 2015.

WOOLUMS, Amelia R. *et al.* Effect of calf age and administration route of initial multivalent modified-live virus vaccine on humoral and cell-mediated immune responses following subsequent administration of a booster vaccination at weaning in beef calves. **American Journal of Veterinary Research**, v. 74, n. 2, p. 343–354, 2013.