

Aspectos epidemiológicos, clínicos e distribuição das lesões histológicas no encéfalo de bovinos com raiva

Epidemiology, clinical signs and distribution of lesions in the brain of rabid cattle

Ingeborg Maria Langohr¹ Luiz Francisco Irigoyen² Ricardo Antonio Amaral de Lemos³ Claudio Severo Lombardo de Barros⁴

RESUMO

Foram determinados o tipo, a distribuição e a intensidade das alterações histopatológicas no encéfalo de 25 bovinos com sinais clínicos neurológicos confirmados como casos de raiva pela imunofluorescência direta ou inoculação em camundongos. Foram examinadas secções do encéfalo que incluíram bulbo na altura do óbex, ponte e pedúnculos cerebelares, cerebelo, mesencéfalo na altura dos colículos rostrais, diencéfalo e telencéfalo na altura dos corpos mamilares, e telencéfalo na altura do córtex frontal. A medula cervical foi também examinada em sete desses casos. A duração do curso clínico foi, em média, cinco dias e se caracterizou por paresia ascendente. Não foram observados achados de necropsia específicos. Microscopicamente, o tronco encefálico, o cerebelo e a medula cervical foram mais afetados que o tálamo e o telencéfalo (incluindo o hipocampo). O tipo de lesões era característico de encefalites por infecção viral e incluía encefalomyelite não-suppurativa com degeneração neuronal, gliose nodular e infiltrado mononuclear perivascular. Corpúsculos de Negri foram encontrados em 17 (68%) dos encéfalos examinados. A intensidade e a distribuição das lesões observadas foram correlacionadas com os sinais e a duração da doença clínica.

Palavras-chave: raiva, encefalite, doenças de bovinos, doenças por vírus, doenças do sistema nervoso central, distribuição de lesões.

ABSTRACT

The type, distribution and intensity of the histopathological changes were determined in the brain of 25 cattle which had neurological signs and were confirmed as rabies cases by direct immunofluorescent antibody or biological assay in mice. Sections of the brain examined included medulla at the obex; pons and cerebellar peduncles/ cerebellum; mesencephalon at the level of rostral colliculi; diencephalon and telencephalon through the mamillary bodies; and telencephalon at the level of frontal cortex. The cervical spinal cord was also examined in seven of those cases. The duration of clinical course averaged five days and was characterized by ascending paresia. Specific necropsy findings were absent. Microscopically brainstem, cerebellum and cervical spinal cord were more affected than the thalamus and telencephalon, including hippocampus. The type of lesions were characteristic of viral infection and included non-suppurative encephalomyelitis with neuronal degeneration, nodular gliosis, and mononuclear perivascular infiltrate. Negri bodies were observed in 17 (68%) of the examined brains. The observed intensity and distribution of the lesions were correlated with the signs and duration of the clinical disease.

Key words: rabies, encephalitis, cattle diseases, viral diseases,

¹ Médico Veterinário, aluna de mestrado do Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Área de Concentração em Patologia Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), 97105-900, Santa Maria, RS. E-mail: ilangohr@hotmail.com. Autor para correspondência.

² Médico Veterinário, PhD, Professor Adjunto do Departamento de Patologia, UFSM.

³ Médico Veterinário, Mestre, Professor de Patologia Veterinária, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS).

⁴ Médico Veterinário, PhD, Professor Titular do Departamento de Patologia, UFSM.

INTRODUÇÃO

A raiva é a enfermidade infecciosa viral mais prevalente no sistema nervoso central em bovinos no Rio Grande do Sul (SANCHES et al., 2000). As lesões são geralmente limitadas ao sistema nervoso central (JONES et al., 1997). São, na maioria das vezes, de caráter apenas microscópico e incluem meningoencefalite e meningiomielite não-supurativas com ganglioneurite dos gânglios e nervos cranianos e espinhais (JUBB & HUXTABLE, 1993). A degeneração neuronal não é um aspecto característico da raiva, embora, em algumas ocasiões, possa ocorrer neuroniofagia de neurônios individuais e malácia e hemorragia macroscópica tenham sido relatadas (JUBB & HUXTABLE, 1993). A intensidade das lesões é bastante variável (SUMMERS et al., 1995) e podem ser discretas ou mesmo ausentes (JUBB & HUXTABLE, 1993). Inclusões acidofílicas intracitoplasmáticas, denominadas corpúsculos de Negri, são características da doença (SWANEPOEL, 1994).

Como os sinais clínicos são variados e inespecíficos, o apoio laboratorial é imprescindível para o diagnóstico da raiva. Atualmente, a imunofluorescência direta (IFD) em tecidos refrigerados ou congelados é considerada a técnica de escolha para o diagnóstico da raiva pela sua rapidez e acurácia (ZIMMER et al., 1990). A inoculação intracerebral em camundongos é mais segura de todas as provas diagnósticas para raiva, porém tem a desvantagem de ser demorada (GERMANO et al., 1977). Em muitas ocasiões, o material é enviado fixado ao laboratório, impossibilitando a realização de IFD. Em razão disso, o conhecimento exato do tipo, da distribuição e da intensidade das lesões histológicas nas diferentes partes do sistema nervoso central de animais com raiva será de grande auxílio para o diagnóstico histopatológico e para a compreensão da patogenia da doença. Como os bovinos constituem a principal espécie afetada por raiva no Brasil (RABNET, 2001), resolveu-se determinar o tipo, a localização e a intensidade das lesões histológicas de raiva no sistema nervoso central dessa espécie.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram examinados 25 encéfalos de bovinos com sinais clínicos de distúrbios neurológicos, os quais resultaram positivos nos testes de IFD ou na prova biológica. Os sinais clínicos de cada bovino foram descritos pelo veterinário que realizou o exame clínico a campo. Os encéfalos dos bovinos necropsiados nos surtos foram separados em dois hemisférios. Um deles foi encaminhado para testes bacteriológicos e

viroológicos e o outro foi enviado, fixado em formol a 10%, ao Setor de Patologia Veterinária do Departamento de Patologia da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), acompanhado de dados sobre os históricos clínicos, sexo e idade dos animais afetados, total de animais afetados no surto, duração no quadro clínico e época de ocorrência do surto. Vinte e três casos foram enviados pelo Laboratório de Anatomia Patológica do Departamento de Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS) e dois casos, pelo Laboratório de Anatomia Patológica da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC).

Um hemisfério cerebral de cada bovino, após fixado em formol neutro a 10%, foi submetido a seis secções transversais: 1) bulbo na altura do óbex, 2) cerebelo, 3) pedúnculos cerebelares, 4) colículos rostrais, 5) telencéfalo e tálamo na altura da massa intermédia e 6) córtex frontal, substância branca subcortical e núcleos basais correspondentes. Em 7 (28%) casos, foram também incluídos cortes da medula espinhal. Todas as secções foram processadas rotineiramente para histopatologia e coradas pela hematoxilina-eosina (H.-E.).

Em cada local, as lesões foram avaliadas qualitativa e quantitativamente. No primeiro caso, foram anotados tipo celular nos manguitos, tipo de reação glial (gliose focal/difusa, satelitose, etc), presença ou ausência de inclusões intracitoplasmáticas e de necrose neuronal. As lesões encontradas foram anotadas quanto à sua intensidade seguindo uma graduação de zero (ausente) a 3 (acentuada). A distribuição dessas lesões nos diferentes fragmentos examinados também foi determinada. Esses dados foram correlacionados com os sinais clínicos e com a duração da enfermidade.

RESULTADOS

Não se observou predileção por sexo ou raça. Os animais acometidos eram mestiços ou da raça Nelore porque essa é a raça predominante em criações extensivas em regiões subtropicais. A idade média dos bovinos desse estudo foi 1,5 ano, variando de 2 meses até aproximadamente 3 anos. Dez bovinos tinham idades até 1 ano, sete bovinos, entre 1 e 2 anos e oito bovinos, entre 2 e 3 anos. Os históricos clínicos relatam, entretanto, mortes de animais de até 5 anos. Os casos de raiva foram registrados nos meses de setembro a janeiro e março a junho, com ocorrência levemente superior no final do outono e início do inverno. A morbidade variou de 0,03% - 10% (média de 1,5%) e a letalidade foi de 100%.

A forma clínica predominante foi a paralítica. Nesses casos, os sinais clínicos mais freqüentemente

observados foram incoordenação dos membros pélvicos, seguida de paresia e paralisia flácida. Outros sinais nervosos incluíam paralisia da cauda e do esfíncter anal, hipoestesia na região pélvica, sialorréia, cegueira, bruxismo, tremores musculares na região da cabeça e opistótono. No final de um curso clínico médio de aproximadamente 5 dias, variando de 2–10 dias, o animal afetado assumia decúbito esternal, seguido por decúbito lateral e morria após realizar movimentos de pedalagem. Um dos bovinos desse estudo apresentou agressividade e mugidos frequentes, sinais clínicos compatíveis com a forma furiosa. Outros dois animais exibiam prurido intenso. De acordo com as informações obtidas, o bovino manifestava irritação cutânea lambendo-se constantemente. Em algumas propriedades, eqüinos também foram afetados; esses animais morriam, após apresentarem sinais clínicos semelhantes. O tratamento a que foram submetidos alguns bovinos não interferiu na progressão do quadro clínico. Em duas das propriedades, os animais haviam sido vacinados contra raiva. Em outra, havia sido iniciada a vacinação para raiva algumas semanas antes, depois das primeiras mortes.

Os achados histopatológicos eram de natureza e intensidade variáveis, distribuindo-se principalmem-

te no tronco encefálico, cerebelo e medula espinhal (Figura 1 e Tabela 1). Manguitos perivasculares e infiltrado celular intramural consistindo primariamente de linfócitos e, em menor grau, por macrófagos e plasmócitos, podiam ser vistos nas meninges e no parênquima nervoso do encéfalo e da medula espinhal. Os manguitos eram mais proeminentes (até 9 camadas de células) e os pequenos vasos eram mais freqüentemente afetados na substância cinzenta e nos núcleos do tronco encefálico. No telencéfalo eram mais comumente observados na substância branca subcortical. Hemorragias restritas ao espaço perivascular eram, às vezes, observadas em secções da medula espinhal, dos pedúnculos cerebelares, dos colículos e do tálamo.

Havia grande número de neurônios necróticos, incluindo células de Purkinje do cerebelo, células piramidais do hipocampo e núcleos do tronco encefálico e da substância cinzenta da medula espinhal. Alterações como proliferação de células satélites (satelitose) e microgliose com ocasional neuroniofagia eram marcadas nessas áreas. Vacuolização citoplasmática em neurônios do Núcleo Vermelho foi observada em cinco secções examinadas. Nódulos gliais grandes (nódulos de Babe) apresentavam distribuição esparsa nos tra-

Tabela 1 – Aspectos epidemiológicos e clínicos e distribuição das lesões no encéfalo de bovinos com raiva. Localização das lesões microscópicas por cada seção de encéfalo e medula espinhal examinada.

Natureza das lesões	Localização								
	Medula Espinhal	Bulbo na altura do óbex	Ponte com pedúnculos cerebelares	Subs. Branca do cerebelo	Subs. Cinzenta do cerebelo	Mesencéfalo na altura dos colículos rostrais	Tálamo	Telencéfalo na altura do lobo parietal	Telencéfalo na altura do lobo frontal
Infiltrando inflamatório nas meninges	1	1	1	0	2	1	0	1	1
Manguitos perivasculares no parênquima	1	3	2	2	0	2	2	1	1
Microgliose focal	1	1	1	1	0	1	0	0	0
Microgliose difusa	0	0	0	1	0	0	1	0	0
Degeneração e necrose neuronal	2	2	2	0	2	1	1	1	1
Neuroniofagia	1	1	1	0	0	0	1	1	1
Satelitose	1	1	1	0	1	0	1	1	1
Corpúsculos de Negri	1	1	1	0	2	1	0	0	0
Hemorragia	2	0	1	0	0	1	1	0	0

0, ausência da lesão; 1, lesão leve; 2, lesão moderada; 3, lesão acentuada. Cada grau atribuído representa a média das intensidades das alterações observadas nos 25 encéfalos e nas medulas cervicais examinados

tos de fibras nervosas e nos núcleos do tronco encefálico e cerebelo. Na medula espinhal, as lesões na substância branca se limitavam a manguitos com 2-3 camadas de espessura em alguns vasos.

Corpúsculos de Negri foram observados no encéfalo de 17 (68%) bovinos, principalmente nos neurônios de Purkinje, mas também eventualmente nos neurônios dos núcleos localizados no tronco encefálico e nos neurônios da medula espinhal. As inclusões eram pequenas e múltiplas ou grandes e únicas. Os corpúsculos, juntamente com infiltrado inflamatório mononuclear perivascular mais marcante, eram mais freqüentemente encontrados em animais que sobreviveram mais de 4 dias após o início dos sinais clínicos. Na grande maioria das vezes, os neurônios com inclusões não tinham alterações degenerativas aparentes e estavam localizados em áreas com pouca reação inflamatória.

DISCUSSÃO

O neurotropismo do vírus da raiva é incontestável (HEUSCHELE, 1987), mas numerosos aspectos clínico-patológicos ainda são pouco compreendidos. A distribuição das lesões nessa enfermidade pode fornecer subsídios para facilitar o diagnóstico e esclarecer a sua patogenia.

A ausência de predisposição de gênero, raça ou idade para o desenvolvimento da raiva nesse estudo é consistente com outros relatos (SWANEPOEL, 1994) e maior prevalência observada em animais jovens pode ser explicada pela sua maior susceptibilidade à infecção viral (TIERKEL, 1975). No entanto, as categorias etárias (por ex., terneiros recém nascidos, terneiros de sobreano, animais adultos, etc.) não foram determinadas nos rebanhos onde ocorreram os surtos; assim, não se pode, portanto, excluir uma preponderância de animais jovens na população estudada.

Tem sido relatada grande variação dos sinais clínicos em bovinos com raiva (HEUSCHELE, 1987). Esses são comuns a várias outras enfermidades que acometem o SNC nessa espécie (RONDON et al., 1995). Essa variabilidade de sinais clínicos e da seqüência de sua progressão seriam determinadas principalmente pela concentração do vírus no inóculo, pela patogenicidade da cepa viral, pela proximidade entre o local de inoculação e o encéfalo e pelo estado imune do animal (JUBB & HUXTABLE, 1993). Entre as formas clássicas da doença, a forma paralítica é a mais comumente relatada em bovinos (SUMMERS et al., 1995). Essa forma, caracterizada por paresia ascendente, foi também a mais comumente observada nos bovinos desse estudo. Em camundongos, a resposta imu-

ne dependente de linfócitos T do hospedeiro tem sido responsabilizada por esse quadro (SUGAMATA et al., 1992).

A patofisiologia da infecção pelo vírus da raiva relacionada aos sinais clínicos é pouco compreendida. O vírus não é particularmente citolítico e alterações inflamatórias no SNC não são aspectos proeminentes da enfermidade (SUMMERS et al., 1995). O neurotropismo bem definido é um aspecto dos rabdovírus, mas o seu mecanismo exato não é conhecido (SWANEPOEL, 1994). Receptores nicotínicos de acetilcolina têm sido propostos como receptores para o vírus da raiva (WUNNER, 1982). Após a inoculação, o vírus apresenta migração centrípeta pelos nervos periféricos e migração centrífuga para (potencialmente) qualquer órgão, particularmente os ricamente inervados (SWANEPOEL, 1994). A seqüência do aparecimento dos sinais clínicos pode estar relacionada à proximidade do local de inoculação do vírus com a medula espinhal ou o encéfalo. Febre, alterações comportamentais e disfunções respiratórias e cardíacas podem ser resultado de injúria isquêmica ou anóxica e degeneração neuronal, particularmente nos centros de controle no córtex cerebral e no hipotálamo (RUPPRECHT, 1987). Também tem sido proposto que o vírus da raiva influencie a secreção de neuromoduladores e, com isso, induza alterações funcionais em locais distantes do local da replicação viral (RUPPRECHT, 1987). Estudos mais recentes sugerem que a localização do vírus no encéfalo não influencia o quadro clínico (SUGAMATA et al., 1992) e que linfócitos T CD8⁺ difusamente distribuídos pelo parênquima cerebral possam estar envolvidos na eliminação de células infectadas pelo vírus, causando a morte de neurônios motores, prejudicando diretamente as funções motoras do SNC e induzindo paralisia dos membros pélvicos.

Em três propriedades, havia histórico prévio de vacinação dos animais afetados. Nesses casos, os animais adultos provavelmente não adoeceram por terem apresentado estado imune adequado contra a infecção pelo vírus da raiva. Na fazenda em que continuaram as mortes apesar do início da vacinação algumas semanas antes, é de se supor que alguns dos animais vacinados poderiam já estar incubando o vírus e que toda vacina pode falhar na estimulação de uma resposta imune adequada em uma certa percentagem de uma população devido à variação individual (TIZARD, 1996). Além disso, um estado imune adequado pode ser suplantado diante do desafio por uma carga viral muito grande (HUDSON et al., 1996) ou por alguma situação de estresse, má condição corporal,

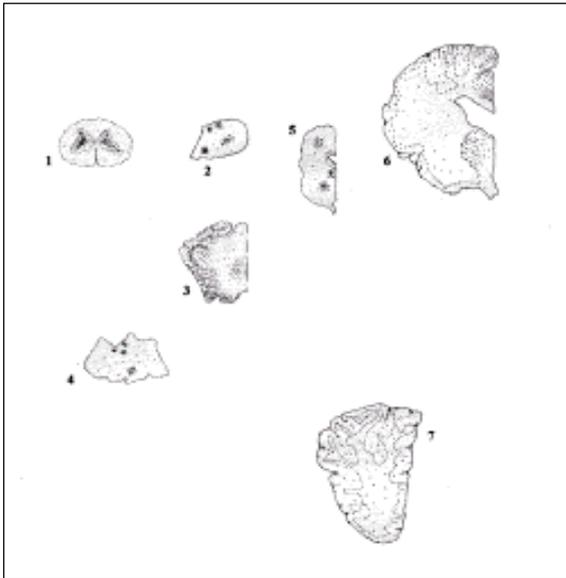


Figura 1 – Aspectos epidemiológicos e clínicos e distribuição das lesões histológicas no encéfalo de bovinos com raiva. As seções incluem 1, medula espinhal (sete casos); 2, bulbo na altura do obélix; 3, metencéfalo, cerebelo; 4, metencéfalo, ponte na altura dos pedúnculos cerebelares; 5, mesencéfalo, na altura dos colículos rostrais; 6, telencéfalo (córtex e substância medular do telencéfalo) e diencéfalo na altura da massa intermediária do tálamo e 7, córtex frontal, substância branca subcortical e núcleos basais. O números dos pontos é proporcional à intensidade das lesões.

parasitismo intenso ou infecção concorrente (BRIGGS et al., 1993; TIZARD, 1996).

As alterações microscópicas descritas nesse estudo foram consistentes com as relatadas por outros autores (HEUSCHELE, 1987). Apesar dos corpúsculos de Negri serem característicos para a raiva, não são evidentes em todos os casos (JUBB & HUXTABLE, 1993). Esses corpúsculos são inclusões intracitoplasmáticas de matriz de ribonucleoproteína viral e, em herbívoros, são encontradas mais comumente nas células de Purkinje do cerebelo (MARTIN & SEDMAK, 1983; ZIMMER et al., 1990). Eles ocorreram em 68% dos animais examinados e foram encontrados com maior frequência em bovinos que sobreviveram mais de 4 dias. É possível que os animais em que não se observou essa alteração tenham morrido antes de acumular quantidade suficiente de antígeno viral para ser detectado como corpúsculo de inclusão visível à coloração rotineira de H.E. (SINCHAI SRI et al., 1992), o que pode decorrer da ainda incompleta replicação viral intracelular (POSPISCHIL, 1981). Isso explicaria a maior frequência dos corpúsculos de inclusão viral nos bovinos com quadro clínico mais longo. Corpúsculos de Negri também serão observados rara-

mente quando houver lise celular marcada em decorrência da infecção viral (POSPISCHIL, 1981). A julgar pelos achados desse estudo, um diagnóstico baseado na presença dos corpúsculos apresentaria resultados falso-negativos em cerca de 30% dos casos. Além disso, há risco de resultados falso-positivos uma vez que corpúsculos de inclusão intracitoplasmáticos semelhantes ocorrem no encéfalo de animais com outras infecções virais, e de animais silvestres e domésticos saudáveis ou que apresentaram enfermidades não infecciosas (POSPISCHIL, 1981).

Neurônios vacuolizados foram observados no núcleo vermelho do mesencéfalo em cinco casos. Esse é um achado incidental comum em encéfalo de bovinos e, quando concentrado somente nesse local e no núcleo habenular do diencéfalo, não devem ser levados em conta no diagnóstico de doenças do sistema nervoso central em bovinos (MCGILL & WELLS, 1993; GAVIER-WIDEN et al., 2001).

O mielencéfalo (bulbo), metencéfalo (ponte e cerebelo) e a medula espinhal cervical foram mais afetados que o diencéfalo (incluindo tálamo) e telencéfalo (incluindo hipocampo). Essa diferença era mais marcada quando o curso da doença era abreviado pelo sacrifício do animal. Esses resultados, que corroboram os de outros autores (PALMER et al., 1985), evidenciam a possibilidade de realização de diagnósticos falsos negativos nos casos em que se examinam apenas os hemisférios cerebrais de bovinos infectados com o vírus da raiva. A proeminência das lesões na medula espinhal, no cerebelo e no tronco encefálico sobre as lesões no telencéfalo pode ser explicada pela progressão axonal centrípeta do vírus até o SNC (SWANEPOEL, 1994).

Em três animais, o teste de IFD para o diagnóstico de raiva no encéfalo enviado para exame foi negativo. A enfermidade foi confirmada somente pela prova biológica realizada posteriormente no mesmo material. Isso torna evidente que uma concordância completa entre os testes pode não ocorrer em todos os casos (ZIMMER et al., 1990). Essa discordância de resultados pode ser atribuída ao estado de conservação da amostra, às reações individuais à doença, ao período de incubação e à evolução do quadro clínico, seja para morte espontânea ou sacrifício precoce (GERMANO et al., 1977).

Considerando-se no diagnóstico apenas os achados histopatológicos de meningoencefalite não-supurativa, é necessário diferenciar a raiva das duas outras enfermidades infecciosas causadas por vírus que afetam o sistema nervoso central de bovinos no Brasil: encefalomyelite herpesvírus bovino (BHV-5) e febre catarral maligna (SANCHES et al., 2000). Na infecção pelo BHV-5, as lesões histológicas consistem

de infiltrado inflamatório mononuclear nas meninges e no espaço perivascular associado a vasculite, necrose neuronal, edema perineuronal e da substância branca, gliose multifocal e, ocasionalmente, inclusões intranucleares eosinofílicas em astrócitos e neurônios. A vasculite é o aspecto distintivo das lesões na febre catarral maligna, em que lesões características em outros órgãos ajudam a confirmar o diagnóstico.

Discretos manguitos perivasculares de células inflamatórias mononucleares podem ser observados de maneira inconstante em diversos locais do encéfalo de bovinos normais (GAVIER-WIDEN et al., 2001). Quando ocorrem isoladamente, parecem, portanto, não ser significativos. O teste de IFD de amostras refrigeradas do tecido nervoso pode detectar o antígeno viral em 98% dos animais infectados (MARTIN & SEDMAK, 1983). Outros testes imunodiagnósticos, tais como sorologia e imunofluorescência da pele, glândula salivar e córnea podem ser úteis, mas, às vezes, são difíceis de serem interpretados (MARTIN & SEDMAK, 1983). Por isso não são indicados para o diagnóstico de rotina da raiva.

CONCLUSÃO

As lesões causadas pelo vírus da raiva no sistema nervoso central de bovinos, caracterizadas por meningoencefalite e meningiomielite não-supurativas, são mais proeminentes nas áreas do tronco encefálico (bulbo na altura do óbex, pedúnculos cerebelares e colículos rostrais), do cerebelo e da medula espinhal do que no tálamo e no telencéfalo (incluindo o hipocampo). O exame daquelas regiões é, portanto, essencial para o diagnóstico histopatológico da enfermidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRIGGS, D. J. et al. Rabies in a vaccinated canine exhibiting generalized demodicosis. **J Vet Diagn Invest**, v.5, n.2, p.248-249, 1993.
- GAVIER-WIDEN, D. et al. Histological observations on the brains of symptomless 7-year-old cattle. **J Comp Path**, v.124, n.1, p.52-59, 2001.
- GERMANO, P.M.L. et al. Estudo comparativo entre as técnicas de coloração de Sellers, imunofluorescência direta e inoculação em camundongos aplicadas ao diagnóstico laboratorial da raiva canina. **Rev Fac Med Vet Zootec Univ S Paulo**, v.14, n.1, p.133-141, 1977.
- HEUSCHELE, W.P. Rabies and other viral diseases. **Vet Clin North Am: Food Anim Pract**, v.3, n.1, p.45-59, 1987.
- HUDSON, L. C. et al. Clinical features of experimentally induced rabies in cattle and sheep. **J Vet Med B**, v. 43, n. 2, p. 85-95, 1996.
- JONES, T.C.; HUNT, R.D.; KING, N.W. Diseases caused by viruses. In: _____. **Veterinary pathology**. 6 ed. Baltimore : Williams & Wilkins, 1997. 1392p. Cap.8, p.197-370.
- JUBB, K.V.F.; HUXTABLE, C.R. The nervous system. In: JUBB, K.V.F.; KENNEDY, P.C.; PALMER, N. **Pathology of domestic animals**. 4 ed. San Diego : Academic, 1993. 780p. 3v. V.1, cap.3, p.267-439.
- MARTIN, M.L.; SEDMAK, P.A. Rabies. Part I. Epidemiology, pathogenesis and diagnosis. **Compend Contin Educ Pract Vet**, v.5, n.7, p.521-529, 1983.
- McGILL, I.S.; WELLS, G.A.H. Neuropathological findings in cattle with clinically suspect but histologically unconfirmed bovine spongiform encephalopathy (BSE). **J Comp Path**, v.108, n.3, p.241-260, 1993.
- PALMER, D.G. et al. Demonstration of rabies viral antigen in paraffin tissue sections: Comparison of the immunofluorescence technique with the unlabeled antibody enzyme method. **Am J Vet Res**, v.46, n.1, p.283-286, 1985.
- POSPISCHIL, A. Vergleichende licht- und elektronenmikroskopische Darstellung virusbedingter Einschlusskörper. **Zbl Vet Med B**, v.28, n.9/10, p.789-807, 1981.
- RABNET. **Rabies in the Americas 1980-1997**. Disponível em: http://www.who.int/emc/diseases/zoo/PAHO_data/pahoindex.html. Acesso em: 28 nov. 2001
- RONDON, E.S. et al. Estudo comparativo da sintomatologia clínica de bovinos suspeitos de raiva. **R Bras Med Vet**, v.17, n.6, p.253-256, 1995.
- RUPPRECHT, C.E. Editorial perspectives on rabies virus pathogenesis. **Lab Invest**, v.57, n.6, p.603-606, 1987.
- SANCHES, A.W.D. et al. Doenças do sistema nervoso central em bovinos no Sul do Brasil. **Pesq Vet Bras**, v.20, n.3, p.113-118, 2000.
- SINCHAI SRI, T.-A. et al. Immunohistochemical and histopathological study of experimental rabies infection in mice. **J Vet Med Sci**, v.54, n.3, p.409-416, 1992.
- SUGAMATA, M. et al. Paralysis of street rabies virus-infected mice is dependent on T lymphocytes. **J Virol**, v.66, n.2, p.1252-1260, 1992.
- SUMMERS, B.A.; CUMMINGS, J.F.; de LAHUNTA, A. **Veterinary neuropathology**. Baltimore : Mosby, 1995. 527p.
- SWANEPOEL, R. Rabies. In: COETZER, J.A.W.; THOMSON, F.R.; TUSTIN, R.C. **Infectious diseases of livestock. With special reference to Southern Africa**. Cape Town: Oxford University, 1994. 1605p. 2 v. V.1, cap.48, p.493-552.
- TIERKEL, E.S. Canine rabies. In: BAER, G.M. **The natural history of rabies**. New York : Academic, 1975. V.2, cap.8, p.123-137.
- TIZARD, I.R. Vaccination and vaccines. In: _____. **Veterinary immunology**. 5 ed. Philadelphia: Saunders, 1996. Cap.21, p.265-284.

WUNNER, W.H. Is the acetylcholine receptor a rabies virus receptor? **Trends Neurosci**, v.12, p.413-415, 1982.

ZIMMER, K. et al. Evaluation of five different methods for routine diagnosis of rabies. **J Vet Med B**, v.37, n.5, p.392-400, 1990.